

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 16 №1, 2024

Х ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

Конгресс посвящен 300-летию Российской академии наук

19-21.05.2024
Санкт-Петербург



НИИ гриппа
им. А.А. Смородинцева

- / Конгресс включен в план научно-практических мероприятий Минздрава России на 2024 год
Приказ МЗ РФ 729 от 29.12.2023 «Об утверждении плана научно-практических мероприятий
Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024 год»
- / Открыт приём тезисов и заявок на доклады
- / Конкурс молодых ученых / Конкурс стендовых докладов

АКАДЕМИЧЕСКАЯ СЕССИЯ / 21.05.2024



Рудской
Андрей Иванович
академик РАН



Лобзин
Юрий Владимирович
академик РАН



Зверев
Виталий Васильевич
академик РАН



Акимкин
Василий Геннадьевич
академик РАН



Тотолян
Арег Артемович
академик РАН



Караулов
Александр Викторович
академик РАН



Горелов
Александр Васильевич
академик РАН



Покровский
Вадим Валентинович
академик РАН



Дятлов
Иван Алексеевич
академик РАН



Жданов
Константин Валерьевич
чл.-корр. РАН



Сидоренко
Сергей Владимирович
чл.-корр. РАН



Свитич
Оксана Анатольевна
чл.-корр. РАН



Симбирцев
Андрей Семенович
чл.-корр. РАН

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Отделение медицинских наук РАН
Санкт-Петербургское отделение РАН
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России
МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
СПб НОО «Центр изучения инфекций»
ООО «Майс Партнер»
ООО «Медицинские конференции»



<https://ipoeasid.ru/>

Для получения полной
информации о X Конгрессе
сканируйте QR-код

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, герпесвирусные и урогенитальные инфекции)



Совместим и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами¹



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама



P N000017/01

P N001142/02

P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – совместимы и хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами, глюкокортикостероидами, ВИФЕРОН® Гель/Мазь – взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

⁴ Заключение Минпромторга России GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 16, №1, 2024

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 РАМН д.м.н. профессор Беляков Н.А.

д.м.н. профессор Васильев В.В.

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 Ковеленов А.Ю.

д.м.н. доцент Козлов К.В.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. профессор Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор 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 Medical Sciences M.D. professor Belakov N.A.

M.D. professor Vasilyev V.V.

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 Kovelonov A.Yu.

M.D. docent Kozlov K.V.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor Prati D. (Italy)

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

member of the Russian Academy of Sciences

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

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Рубис Л.В.

Считать ли туляремию особо опасной инфекцией?5

Оригинальное исследование

Костинов М.П., Чжан Чэнь, Храпунова И.А., Раичич С.Р.,
Печеник А.С., Уткин В.А., Локтионова М.Н., Линок А.В.,
Симонова Е.Г., Бражник В.А.

Возможные причины заболеваемости
и неблагоприятных исходов COVID-19 среди
вакцинированных пациентов старших возрастных
групп15

Богомолова И.К., Бабкин А.А., Перегоедова В.Н.
Результаты комплексной оценки состояния здоровья
детей после новой коронавирусной инфекции
(COVID-19)22

Королюк А.М., Краева В.Н., Зазимко Л.А.,
Коромзин Ю.А., Рузанова Э.А., Савина Н.Н., Рыськова Е.В.
Клиническое исследование переносимости,
безопасности и иммуногенности гриппозной
инактивированной сплит-вакцины «ФЛЮ-М»
у детей в возрасте от 6 до 17 лет30

Козлов К.В., Жганов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.,
Сигудаев А.С., Ляшенко Ю.И., Козлов С.С.,
Сидорчук С.Н., Саулевич А.В., Сукачев В.С.
Оценка эффективности и безопасности топических
интерферонов альфа-2b в форме геля и мази
для профилактики острых респираторных заболеваний
в организованных коллективах39

Ащина Л.А., Баранова Н.И., Болгова А.И., Левашова О.А.,
Лесина О.Н.
Прогностическая значимость полиморфизма генов
TLR3 и TLR9 в оценке тяжести COVID-1947

Ходжаева М.Э., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С.,
Абдукадырова М.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В.
МикроРНК-122: оценка диагностической значимости
при HDV-инфекции56

Золотарева А.Г., Слепцова С.С., Слепцов С.С.,
Бурцева Т.Е.
ВИЧ-инфекция в арктической зоне Республики Саха
(Якутия): состояние, вызовы и перспективы62

Эпидемиология

Кармоков И.А., Рябико Е.Г., Баимова Р.Р., Буц Л.В.,
Халилов Э.С., Гречишкина Д.И., Лызенко И.С.,
Бачинин И.А., Токаревич Н.К.
«Клещевые» инфекции в Ленинградской области:
заболеваемость и серопревалентность67

CONTENTS

Review

Rubis L.V.

Should tularemia be considered a particularly dangerous
infection?5

Original Research

Kostinov M.P., Zhang C., Khrapunova I.A., Raicic S.R.,
Pechenik A.S., Utkin V.A., Loktionova M.N., Linok A.V.,
Simonova E.G., Brazhnik V.A.
Possible causes of morbidity and adverse outcomes
of COVID-19 in vaccinated elderly patients15

Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N.
Results of a comprehensive assessment of the health status
of children after a new coronavirus infection
(COVID-19)22

Korolyuk A.M., Kraeva V.N., Zazimko L.A., Koromzin Yu.A.,
Ruzanova E.A., Savina N.N., Ryskova E.V.
Clinical trial of tolerability, safety and immunogenicity
of influenza inactivated split-vaccine Flu-M in children
aged 6 to 17 years30

Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Maltsev O.V., Kasyanenko K.,
Sigidaev A.S., Lyashenko Yu.I., Kozlov S.S.,
Sidorchuk S.N., Saulevich A.V., Sukachev V.S.
Evaluation of the effectiveness and safety of interferon
alpha-2b ointment and gel for prevention of acute
respiratory infections in organized groups39

Ashchina L.A., Baranova N.I., Bolgova A.I., Levashova O.A.,
Lesina O.N.
Prognostic significance of TLR3 and TLR9 gene
polymorphism in assessing the severity of COVID-1947

Khodjaeva M.E., Khikmatullaeva A.S., Ibadullaeva N.S.,
Abdukadirova M.A., Novak K.E., Esaulenko E.V.
MicroRNA-122: assessment of diagnostic significance
in HDV infection56

Zolotareva A.G., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.,
Burtseva T.E.
HIV-infection in the arctic zone of the republic of Sakha
(Yakutia): status, challenges and prospects62

Epidemiologia

Karmokov I.A., Riabiko E.G., Baimova R.R., Buts L.V.,
Khalilov E.S., Grechishkina D.I., Lyzenko I.S.,
Bachinin I.A., Tokarevich N.K.
Tick-borne infections in the Leningrad oblast: incidence
and seroprevalence67

История

Матвеев С.А., Кокорин В.В., Зайнигдинов Ф.А.
Вахтанг Гаврилович Бочоришвили — основоположник
сепсисологии как системного подхода в изучении
генерализованной инфекции (к 100-летию со дня
рождения)75

Клинический случай

Ковальчук А.С., Кучерявенко А.Н., Судаков Д.С.
Малярия во втором триместре беременности
(клинический случай near miss)78

Савченко М.А., Мусатов В.Б., Гусев Д.А.,
Цинзерлинг В.А.
Затяжное течение новой коронавирусной инфекции
с формированием легочного фиброза
у ВИЧ-инфицированной больной87

Харит С.М., Константинова Ю.Е., Карев В.Е.,
Карабак И.А., Конев А.И., Тихомирова К.К.,
Лозовская М.Э.
Клинический случай диссеминированной
БЦЖ-инфекции с летальным исходом94

Хроника104

Правила для авторов107

History

Matveev S.A., Kokorin V.V., Zainiddinov F.A.
Vakhtang Gavrilovich Bochorishvili — the founder
of sepsisology as a system approach in the study
of generalized infection (to the 100th anniversary
of the birth)75

Clinical Case

Kovalchuk A.S., Kutsheriavenko A.N., Sudakov D.S.
The malaria in the second trimester of pregnancy
(clinical case near miss)78

Savchenko M.A., Musatov V.B., Gusev D.A.,
Cinzerling V.A.
Prolonged course of novel coronavirus infection COVID-19
with the formation of pulmonary fibrosis in an HIV-infected
patient87

Kharit S.M., Konstantinova Yu.E., Karev V.E., Karabak I.A.,
Konev A.I., Tikhomirova K.K.,
Lozovskaja M.E.
A clinical case of disseminated BCG infection with a fatal
outcome.....94

Chronicle.....104

Instruction to autor107



СЧИТАТЬ ЛИ ТУЛЯРЕМИЮ ОСОБО ОПАСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ?

Л.В. Рубис

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Should tularemia be considered a particularly dangerous infection?

L.V. Rubis

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Резюме

Туляремия — широко распространенная в мире бактериальная зоонозная инфекция, возбудитель которой в нашей стране отнесен ко 2 группе патогенности, что соответствует 3 группе по международной классификации для лабораторной службы. *F. tularensis* рассматривается как потенциальный агент биотерроризма категории А. В обзоре представлены современные сведения о возбудителе туляремии, особенностях клинического течения инфекции и заболеваемости, вызванной его разными подвидами. Освещены вопросы лечения и профилактики заболевания. Материал представлен с точки зрения соответствия инфекции критериям особо опасного заболевания. Вид включает 4 подвида, из которых лишь один, присутствующий только в некоторых штатах США и, вероятно, эволюционно наиболее старый, оценивается как высоковирулентный. Подвид, наиболее распространенный на европейском континенте, относится к числу умеренно-вирулентных и вызывает заболевания, не соответствующие критериям особо опасного заболевания по тяжести течения и уровню летальности. Имеется перечень препаратов, достаточно эффективных в отношении возбудителя туляремии при условии их своевременного назначения. Заболеваемость туляремией в странах, где ведется ее регистрация, обычно не превышает спорадический уровень. В то же время особенностью возбудителя является его пластичность во внешней среде, обуславливающая длительное сохранение эпизоотического потенциала природных очагов, в отдельные годы возникают крупные вспышки инфекции среди населения, часто при отсутствии видимых факторов риска. При этом возможности специфической и неспецифической профилактики ограничены и позволяют снизить риск заражения населения только при своевременном, быстром и адекватном реагировании на изменение ситуации. В различных странах ведутся работы по созданию вакцин на разных технологических платформах, но в настоящее время лишь в России, Беларуси и Казахстане применяется живая аттенуированная вакцина. Несмотря на то, что туляремию, вызванную дикими штаммами, нельзя отнести к особо опасным инфекциям, она требует пристального надзора.

Ключевые слова: туляремия, подвиды возбудителя, заболеваемость, вирулентность, лечение, профилактика, вакцинация.

Abstract

Tularemia is a widespread bacterial zoonotic infection in the world, the causative agent of it in our country is classified as pathogenicity group 2, which corresponds to group 3 according to the international classification for laboratory services. *F. tularensis* is considered a potential agent of category A bioterrorism. The review presents current information about the causative agent of tularemia, the features of the clinical course of the infection and the incidence rate associated with its different subtypes. The possibilities of treatment and prevention of the disease are highlighted. The material is presented from the point of view of whether the infection meets the criteria for a particularly dangerous disease. The species includes 4 subspecies, of which only one, present only in some states of the United States and probably the evolutionarily oldest, is assessed as highly virulent. The subspecies most widespread on the European continent is classified as moderately virulent and causes diseases that do not meet the criteria for a particularly dangerous disease in terms of severe and mortality rate. There is a list of drugs that are quite effective against the causative agent of tularemia, provided they are prescribed in a timely manner. The incidence of tularemia in countries where it is registered does not exceed sporadic levels. However, a feature of the pathogen is plasticity in the external environment which determines the long-term preservation of the epizootic potential of natural foci. In some years large outbreaks of infection occur, often in the absence of visible risk factors. The possibilities of specific and nonspecific prevention are limited and can reduce the risk of infection of the population only with a timely, quick and adequate response to changing situations. In various countries work is underway to create vaccines on different technological platforms, but currently only Russia, Belarus and Kazakhstan use the live attenuated vaccine. Although by wild strains is not a particularly dangerous disease, it requires close surveillance.

Key words: tularemia, subspecies of the pathogen, incidence, virulence, treatment, prevention, vaccination.

Туляремия — широко распространенная в мире бактериальная зоонозная инфекция [1, 2]. В РФ ее природные очаги существуют в 67 субъектах всех федеральных округов [3]. Одной из причин, по которой инфекция привлекла внимание исследователей, является опасение о возможности использования ее возбудителя в качестве агента биологической угрозы, впервые появившееся еще в середине XX в. По некоторым данным, микроорганизм использовался для производства биологического оружия, хотя к таким сообщениям следует относиться крайне осторожно [4, 5]. Биотеррористическая атака в США в 2001 г. с использованием спор сибирской язвы вновь вызвала интерес к возбудителю туляремии как к потенциальному биологическому агенту, который может быть применен с этой целью. Центр по контролю и профилактике заболеваний США классифицировал *F. tularensis* как потенциальный агент биотерроризма категории А [6, 7]. Были разработаны рекомендации для органов здравоохранения в случае применения *F. tularensis* в качестве биологического оружия [8]. Вспышка туляремии на фоне гражданской войны в Косово в 1999–2000 гг. на территориях, считавшихся незндемичными, дала основание предполагать использование возбудителя в качестве биоружия, но при более глубоком изучении ситуации гипотеза не нашла подтверждения [1, 9, 10]. Основанием для определения *Francisella tularensis* как потенциального агента биотерроризма категории А явились: высокая вирулентность для человека и многих животных; способность передаваться аэрозольным путем всему населению, что может приводить к большому числу случаев тяжелой пневмонии со смертельным исходом до 30%; изнурительное течение болезни; возможность сохранения бактерий в водной и почвенной среде в течение длительного времени, обуславливающее большое количество вторичных случаев у людей и животных; отсутствие вакцины и ограниченные возможности лечения, которые можно сократить при использовании резистентных штаммов [6, 11].

В нашей стране туляремию нередко относят к числу особо опасных инфекций (ООИ) [12, 13], хотя, несмотря на широкое использование термина ООИ в отечественной медицинской практике и научной литературе, он не имеет четкой формулировки [14]. В СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» сформулированы критерии опасного инфекционного заболевания: наличие хотя бы двух из следующих признаков: тяжелое течение, высокий уровень летальности и инвалидности, быстрое (эпидемическое) распространение, новая неизвестная болезнь, отсутствие средств специфической профилактики и лечения [15]. В определении отсутствует слово

«Особо», но его можно использовать для характеристики ООИ. В целом, это определение соответствует и заболеваниям, на которые распространяется действие «Международных медико-санитарных правил» [16]. В СанПиН 3.3686-21 туляремия определена как «Опасная зоонозная инфекция», в то время как чума, холера, сибирская язва и бешенство названы ООИ [15]. Она не включена в «Перечень социально значимых заболеваний и перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (утвержден постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г.) и «Перечень инфекций, требующих мероприятий по санитарной охране территории» (приложение к СанПиН 3.3686-21). Далее современные сведения о туляремии будут рассмотрены с точки зрения соответствия критериям ООИ.

Туляремию нельзя назвать новой неизвестной болезнью. В России случаи заболевания людей, которые ретроспективно можно оценить как туляремию, описывали в XIX в. Возбудитель ее был открыт Э. Френсисом в 1911 г., а о случаях заболеваний в 1920–1930-е гг. сообщали ученые СССР, стран Европы, Турции, Японии, Канады и США [17]. В США, в которой до Второй мировой войны регистрировалось наибольшее число больных туляремией, повторная активизация эпидемического процесса в середине XX в. была связана с завозом и расселением инфицированных кроликов (927 больных в 1950 г.). Затем число ежегодно регистрируемых больных снизилось до 342 в 1964 г., а с 1965 по 2020 г. варьировало в пределах 86–314 случаев [4, 17, 18]. Вспышки туляремии в конце 1930-х гг., во время Второй мировой войны и в послевоенные годы были описаны в СССР и в Центральной Европе (в Австрии, Германии, Чехословакии, Польше, Франции). Рост заболеваемости в этот период, в основном, регистрировался за счет нашей страны [1, 17, 19–23]. В дальнейшем в СССР и странах Европы заболеваемость снизилась до спорадического уровня с редкими вспышками. В последние десятилетия лидерами по заболеваемости в мире являются Швеция и Финляндия, в основном, за счет нескольких крупных вспышек [3, 22–25]. В РФ имело место 2 крупных подъема заболеваемости в 2005 и 2013 гг. (880 и 1063 случая), в течение 7 лет число больных составляло 108–170 человек, 14 лет — от 17 до 96 человек [3]. В 2005 г. больные регистрировались в 35 субъектах страны, из них в 6 произошли трансмиссивные вспышки с числом пострадавших от 33 до 403 (в Московской области) [25]. Во время трансмиссивной вспышки в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) в 2013 г. выявлено 1005 больных, в основном, в г. Ханты-Мансийске [26]. В 1992 г. только 12 стран сообщали о заболеваемости туляремией в ВОЗ, в настоящее время

обязательная регистрация туляремии введена в 31 стране Европы, в Турции и Японии [23, 27].

Вид *F. tularensis* включает 4 вирулентных для человека и животных подвида: *tularensis* (тип А, *nearctica*, неарктический подвид), *holarctica* (тип В, голарктический подвид), *mediasiatica* (среднеазиатский подвид) и *novicida*, а также ряд видов, условно-патогенных для человека и животных [1, 13]. Подвиды различаются по генетической структуре, биохимической активности, географическому распространению и степени вирулентности. Все подвиды *F. tularensis* схожи по содержанию генов. Тем не менее, установленное с использованием разных гено-молекулярных методов большее генетическое разнообразие *subsp. tularensis* по сравнению с географически шире распространенным *subsp. holarctica* дают основание предполагать более позднее происхождение последнего. Подвиды *mediasiatica* и *novicida* имеют высокий полиморфизм, но из-за небольшого количества исследованных штаммов их реальное генетическое разнообразие изучено недостаточно [28, 29].

F. tularensis subsp. tularensis встречается только в США, где, по разным оценкам, он вызывает около 70–90% случаев туляремии, и Канаде [1, 2, 18, 30]. Подвид включает 2 генотипа: являющийся наиболее вирулентным и встречающийся в центральных штатах А1(А-east), разделяемый на А1b и А1а, и менее вирулентный А2 (А-west), встречающийся в западных штатах США. Заражение подтипом А1 связано с зайцеобразными, кошками и клещами (*A. Americanum* и 3 *vugami Dermacentor*), подтип А2 — с грызунами вокруг водоемов и двукрылыми кровососущими насекомыми [30–33]. Сообщалось о выделении штаммов с биологическими свойствами, характерными для этого подвида от блох и клещей, собранных в 1978–1996 гг. в Дунайском регионе Словакии, но случаев заболевания у людей в Европе не выявлено [7, 33, 34].

Наиболее распространен в мире *subsp. holarctica*, встречающийся в Северной Америке, Европе, Азии, в том числе на всей территории Российской Федерации [1, 2, 7, 17]. Внутри подвида выделено 4 основные генетические группы с различными подгруппами, имеющими определенную географическую приуроченность. Подвид разделяют на 3 биовара, для стран Западной Европы характерен биовар, чувствительный к эритромицину, а для стран Восточной Европы — устойчивый к нему [7]. *F. tularensis subsp. mediasiatica* изолирован в Казахстане, Узбекистане, Туркмении, а также в Красноярском, Алтайском краях и Республике Алтай [4, 13, 35]. *F. tularensis subsp. novicida* редко выделяли в Северной Америке, в 1 случае в Австралии [29].

По степени вирулентности *subsp. tularensis* определен как высоковирулентный, *holarctica*

и *mediasiatica* — как умеренно вирулентные, *novicida* — низковирулентный [1, 13]. Исследования, проведенные с участием добровольцев в США в 1950–1960 гг., показали, что заражающая доза *F. tularensis subspecies tularensis* составляет всего 10 бактериальных клеток при проникновении через поврежденную кожу и 25 при вдыхании аэрозоля (McCrumb, 1961; Saslaw et al., 1961), в связи с чем возбудитель считается одним из наиболее контагиозных патогенов человека [1]. Данные о заражающей дозе подвидов *holarctica* и *ediasiatica* в литературе не представлены. Тем не менее, несколько вспышек легочной формы туляремии, вызванной *subsp. holarctica*, свидетельствуют о достаточно серьезном эпидемическом потенциале последнего при наличии дополнительных факторов риска. Так, зимой 1942 г. в Подмоскowie вспышка, возникшая в результате использования контаминированной грызунами соломы для утепления окопов, охватила несколько десятков тысяч солдат [19, 36]. В Финляндии во время самой крупной вспышки с начала регистрации туляремии 9% из 227 пациентов, заболевших в июле — октябре 2000 г., имели признаки пневмонии [37]. В Швеции в июле — сентябре 2010 г. была зарегистрирована вспышка туляремии, вызванная разными геновариантами возбудителя, в которой у 67 из 78 больных была диагностирована пневмония, из них 1 умер [38], но во время другой, самой крупной вспышки в Швеции, в 2019 г. легочная форма была диагностирована лишь у 4 из 979 заболевших [39]. В США потенциальными агентами биотерроризма считают оба встречающихся там подвида — *tularensis* и *holarctica*, так как механизмы вариации вирулентности между ними полностью не изучены [11]. Показано, что *subsp. tularensis* может приводить к развитию тяжелых форм заболевания с развитием рабдомиолиза и септического шока. До применения антибиотиков для лечения туляремии летальность составляла 3–15%, при легочной форме до 30–60%, но в современных условиях она снизилась до уровня менее чем 2% [1, 8, 40, 41]. Современные исследования, проведенные в США, показали, что наиболее высокую летальность (24%) имеет только вариант А1b, в то время как для А1а и А2 она составляет 4 и 0%, а для типа В (*subsp. holarctica*) — 7% [42]. В то же время в Европе до появления антибиотиков смертью заканчивались менее 1% случаев туляремии, вызванных *subsp. holarctica*, а в настоящее время смерть у пациентов, получающих соответствующее лечение, крайне редка [7, 11, 36, 43]. О случаях заболевания людей, вызванных *subsp. mediaasiatica*, сообщалось редко [13, 35].

В естественных условиях заражение тулярией может происходить при попадании возбудителя через поврежденную кожу (укусы кровососущих

членистоногих, присасывание клещей, прямой контакт с инфицированными животными или их тушками), при ингаляции содержащего бактерии аэрозоля, при употреблении инфицированных воды или продуктов. Путь передачи и входные ворота определяют клиническую форму заболевания [1, 7, 36]. Существует несколько классификаций клинических форм туляремии. По классификации Г.П. Руднева (1934 г.) различают бубонную (переименованную приказом Минздрава России № 125 от 14.04.1999 г. в гландулярную), язвенно-бубонную (ульцерогландулярную), глазо-бубонную (окулогландулярную), ангинозно-бубонную (орофарингиальную), желудочно-кишечную (абдоминальную) и легочную формы [36]. В классификации ВОЗ отсутствует абдоминальная, но указана тифоидная форма [1]. МКБ-10 не содержит гландулярную и орофарингиальную формы, но включает генерализованную форму и туляремию неуточненную. При контактном пути заражения через кожу и слизистую глаз развивается гландулярная и окулогландулярная формы, при трансмиссивном (инокулятивном) — ульцерогландулярная, при воздушно-пылевом (аспирационном, аэрозольном) — легочная, при пищевом или водном — орофарингиальная или абдоминальная формы [1, 7, 36]. Возможно, орофарингиальная форма может развиваться и при попадании возбудителя через верхние дыхательные пути. То, по какому варианту будет развиваться инфекция, зависит от дозы попавшего в организм возбудителя и состояния его иммунной системы. Показано, что абдоминальная форма может развиваться при массивном поступлении возбудителя у детей, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом [7, 36, 44]. Легочная, которая может протекать по бронхитическому или пневмоническому варианту как подострая или хроническая инфекция, и абдоминальная формы имеют наиболее тяжелое течение [1, 36]. Но без адекватного лечения и при гландулярных формах может развиваться хроническое нагноение лимфатических узлов с развитием свищей [7].

Наиболее распространенный путь заражения в Европе, в том числе на территории России, — трансмиссивный, связанный с клещами и кровососущими насекомыми, а наиболее распространенные клинические формы — ульцерогландулярная, реже — гландулярная, имеющие доброкачественное течение [77, 23, 45–47]. Гнойные лимфоадениты развиваются довольно редко, во время вспышки в ХМАО они были выявлены лишь у 9% из 157 заболевших детей, но у европейских пациентов их частота составляла почти у 30%, что, по видимому, являлось результатом несвоевременно начатого и неэффективного лечения [7, 26]. Окулогландулярная, орофарингиальная и абдоминаль-

ная формы туляремии на европейском континенте регистрируются редко, хотя это может быть связано с проблемами дифференциальной диагностики. Как правило, такие формы выявляются только при расследовании вспышек [1, 7, 19, 23, 38, 48]. Тем не менее, имеются сообщения о спорадических случаях орофарингиальной и абдоминальной форм во Франции, Германии и России [21, 23, 44, 49]. Легочная форма туляремии, регистрировавшаяся в СССР во время Великой Отечественной войны и в послевоенные годы, была связана с заражением при работе с контаминированными возбудителем фуражом и зерном в закрытых помещениях [19, 36]. Несмотря на отдельные вспышки, в настоящее время легочная форма туляремии считается редкой в Европе, однако также нельзя исключить ее неполную выявляемость [1, 7].

Воздушно-пылевой путь заражения туляремией может представлять опасность в лабораторных условиях. Описано несколько групповых очагов лабораторного заражения туляремией в середине XX в. с развитием легочных и тифоидных форм заболевания. Повышение требований биологической безопасности в лабораториях и частично использование живой туляремийной вакцины привело к снижению числа случаев заражения [50–52]. С целью организации безопасной работы в микробиологических лабораториях ВОЗ предложена классификация микроорганизмов по группам риска, соответствующим уровню биобезопасности [53]. Патогенные агенты, имеющие высокий индивидуальный и общественный риск (вызывают серьезные заболевания и легко распространяются, как правило, отсутствуют эффективные профилактические и лечебные меры), относятся к 4-й группе, имеющие высокий индивидуальный, но низкий общественный риск — к 3-й группе, имеющие умеренную индивидуальную и низкую общественную опасность — к 2-й группе. При разработке национальных и региональных классификаций ВОЗ рекомендует к 3-му уровню биобезопасности относить все работы со штаммами *F. tularensis subspecies tularensis* и работы со штаммами подвидов *holarctica* и *mediasiatica*, при которых возможно образование аэрозоля, а ко 2-му уровню — работы с подвидом *novicida* и вакцинным штаммом [1]. В нашей стране вид *F. tularensis* без разделения на подвиды отнесен ко 2-й группе патогенности [15], что соответствует 3-й группе (уровню биобезопасности) по международной классификации.

Как было сказано выше, в современных условиях туляремия, вызванная циркулирующими в природе штаммами разных подвидов, достаточно эффективно лечится с помощью антибиотиков, при условии их своевременного назначения. Патогенность *F. tularensis* определяется внутриклеточным

образом жизни бактерии, способной размножаться в различных клетках-хозяевах: эпителиальных, эндотелиальных, дендритных, макрофагах и нейтрофилах, обуславливая различные клинические проявления болезни [54]. Активными в отношении нее являются антибиотики с внутриклеточным фармакокинетическим и фармакодинамическим действием. Возбудитель проявляет значительную чувствительность только к 3 классам антибиотиков: тетрациклам, аминогликозидам и фторхинолонам, являющимся препаратами первой линии для лечения туляремии. Фторхинолоны и тетрациклин рекомендуются при туляремии легкой и средней степени тяжести, последний оказывает лишь бактериостатическое действие, что может привести к рецидивам, особенно при коротком курсе лечения. Возможность побочных эффектов фторхинолонов и тетрациклина ограничивают их использование для детей и беременных женщин. Из аминогликозидов стрептомицин остается эталонным препаратом для лечения тяжелых форм, менее эффективен гентамицин, не проникающий через мембрану, но уничтожающий внеклеточно находящиеся бактерии. У 5–25% пациентов отмечались неудачи или рецидивы лечения, но о приобретении возбудителем резистентности к этим 3 препаратам не сообщалось [3, 7]. В настоящее время изучаются возможности использования в терапевтических целях антибиотиков, к которым не выявлена устойчивость возбудителя, соединений с потенциальной ингибирующей активностью метаболизма бактерий, моноклональных антител (отдельно или в сочетании с антибиотиками), препаратов, усиливающих иммунный ответ организма [11].

В последнее время появляются сообщения о выявлении *F. tularensis* в различных биотических и абиотических объектах окружающей среды, однако наличие схожих нуклеотидных последовательностей у различных видов в семействе *Francisellaceae*, в том числе условно-патогенных или не патогенных для людей, может приводить к ложным выводам о широте распространения возбудителя [55]. Тем не менее, высокая экологическая пластичность, возможность наземного и водного существования, устойчивость к низким температурам, множественность резервуаров и разнообразие путей передачи микроорганизма определяют его достаточно широкое распространение в природе [7, 23, 25]. Природные очаги туляремии характеризуются способностью десятилетиями сохранять эпизоотический и эпидемический потенциал, изменять границы и периодически активизироваться с развитием вспышек заболеваний среди людей после длительных периодов эпидемического благополучия, часто при отсутствии видимых экологических, климатических, ландшафтных, гидрологических, хозяйственных и других факторов риска [55, 56].

Их практически невозможно полностью оздоровить или ликвидировать [7, 11, 25], за исключением радикального изменения ландшафта на значительной территории, полностью исключающего возможность существования резервуара или переносчиков возбудителя. Но комплекс неспецифических мер профилактики и вакцинации может в некоторой степени снизить риск заражения населения. Основными профилактическими мерами во всем мире являются действия, ограничивающие контакт людей с резервуарами *F. tularensis*, перечень которых может варьировать в зависимости от конкретных условий территории [1, 11, 23]. Это могут быть меры, направленные на создание неблагоприятных условий для концентрации и истребления вблизи поселений природных резервуаров инфекции (грызунов и кровососущих членистоногих), включая изменение ландшафтов, осушение болот, мелиорацию и окультуривание земель, санитарно-гигиенические и коммунальные меры и т.п., использование населением средств индивидуальной защиты от нападения членистоногих или при проведении каких-либо видов работ, могущих сопровождаться образованием аэрозоля, содержащего бактерии. К распространенным в современных условиях рискованным видам работ можно отнести стрижку травы на территориях, где возможно присутствие инфицированных грызунов [57].

В случае высокого риска заражения в США, Японии и странах Европы рекомендован профилактический курс фторхинолонов [2, 7, 11]. В нашей стране антибиотикопрофилактика туляремии не проводится, а основным способом защиты считается вакцинация [3, 25, 55], хотя рассматривать туляремию как вакциноконтролируемую инфекцию [17] вряд ли правильно. Для производства живой туляремийной вакцины в 1940-е гг. в результате селекции низковирулентных вариантов туляремийного микроба из природных штаммов был получен вакцинный штамм *F. tularensis* 15 высокой иммуногенностью, через ряд лет практически полностью ее утративший. В дальнейшем штамм несколько раз подвергался восстановлению иммуногенных свойств (1950, 1960, 2003 гг.) и используется до настоящего времени как штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ [12]. Широкая вакцинация населения в Советском Союзе проводилась в 1950–1960-е гг., когда число вакцинированных колебалось от 6 до 13 млн в год [19]. К началу XXI в. суммарное число вакцинированных и ревакцинированных лиц сократилось примерно до 2 млн человек [25], в 2015–2022 гг. — до 0,9–1,1 млн [3, 13]. Отечественная живая аттенуированная вакцина является единственным в мире препаратом, используемым для профилактики туляремии в нашей стране, Казахстане и Беларуси [2]. Некоторое время вакцина, содержащая штамм, созданный

на основе российского вакцинного штамма, использовалась для иммунизации работников лабораторий в других странах, но в дальнейшем от нее отказались из-за сохранения значительной вирулентности и недостаточной иммуногенности в отношении *subsp. tularensis*. В настоящее время туляремиальная вакцина не лицензирована ни в США, ни Европейском Союзе в связи с несоответствием требованиям безопасности, сложностью стандартизации производства и слабой изученностью создаваемого иммунитета [1, 52, 57, 58]. После 2001 г. в разных странах активизировалась работа по созданию противотуляремиальных вакцин на разных платформах: живых на основе новых вакцинных штаммов, убитых, субъединичных и рекомбинантных, но, несмотря на активные исследования, пока они далеки от завершения [25, 57–59].

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что туляремия является достаточно давно известным заболеванием, вновь привлекающим к себе внимание. Возбудитель, широко распространенный в природе, за исключением одного, вероятно, эволюционно более старого подвида, присутствующего только в некоторых штатах США, вызывает доброкачественные заболевания, не соответствующее критериям особо опасного заболевания по тяжести течения, уровню летальности и инвалидности. Несмотря на широкий ареал хозяев и переносчиков возбудителя, крупные вспышки развиваются редко и на ограниченных территориях. В настоящее время в арсенале врачей имеются эффективные меры в отношении присутствующих в природе подвидов *F. tularensis*, а проблемы лечения в большей степени связаны с их поздним назначением из-за несвоевременной диагностики заболевания. Проблему представляет ограниченность возможностей специфической и неспецифической профилактики. Применение отечественной вакцины должно сопровождаться постоянным контролем сохранения высокой иммуногенности и низкой вирулентности вакцинного штамма, а также анализом иммунологической и эпидемиологической эффективности различных стратегий вакцинации. Вместе с тем, возможность длительного сохранения *F. tularensis* в абиотических и биотических объектах внешней среды с непредсказуемыми подъемами эпизоотической активности, приводящими к росту заболеваемости людей, а также возможность создания штаммов возбудителя с повышенными вирулентными свойствами и резистентностью к известным антибиотикам, которые могут использоваться в террористических целях, подчеркивают целесообразность совершенствования эпидемиологического и эпизоотологического надзора за инфекцией с целью своевременного, быстрого и адекватного реагирования на изменение ситуации.

Литература

1. WHO Guidelines on Tularemia. World Health Organization; 2007. p.125 или ВОЗ — WHO Guidelines on Tularemia: Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva:WHO Press. 2007:1 — 115
2. Кудрявцева, Т.Ю. Туляремия в мире / Т.Ю. Кудрявцева, А.Н. Мокриевич // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — № 11(2). — С. 249–264. — <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TTW-1380>.
3. Кудрявцева, Т.Ю. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis subsp. holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2023. — № 1. — С.37–47. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>
4. Derya Karataş Yeni, Fatih Büyük, Asma Ashraf, M. Salah ud Din Shah Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiologica*. 2021; 66:1–14 <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00827-z>
5. Oyston P.C.F., Sjøstedt A., Titball R.W. Tularemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nat Rev Microbiol*.2004; (2): 967–78.
6. Rotz L., Khan A., Lillibridge S.et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases*. — 2002; 8 (2): 225–230.
7. Maurin M., Gyuranecz M. Tularemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 113–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00355-2)
8. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. et al. Tularemia as a biological weapon — Medical and public health management. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.2001; 285(21):2763–2773
9. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A. et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases*. 2002; 8 (1): 69–73.
10. Русев, И.Т. Эпидемические вспышки и эпизоотии туляремии, как последствия авиационных бомбардировок в Косове / И.Т. Русев, В.Н. Закусило // *Вестник Днепропетровского Университета. Биология. Медицина*. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 71–80.
11. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism?, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015;13(2):141-144. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.986463>
12. Саяпина, Л.В. Современное Состояние вакцинопрофилактики особо опасных инфекций / Л.В. Саяпина, В.П. Бондарев, Ю.В. Олефир // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2016. — № 2. — С.107–110. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-2-107-110>
13. Кудрявцева, Т.Ю. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2019. — № 1. — С. 32–41. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>
14. Рубис, Л.В. От конвенционных инфекций к инфекциям, вызывающим чрезвычайные ситуации / Л.В. Рубис // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — М., 2022. — № 1. — С. 6–10. — <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.6-10>
15. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» Доступно на: <https://www.rosпотребнадзор.ru>
16. WHO. International Health Regulations, 3 edition. GENEVA: World Health Organization; 2016. 75 p.

17. Мокриевич, А.Н. Туляремия: состояние проблемы и методы исследования / А.Н. Мокриевич [и др.]; под ред. академика РАН И.А. Дятлова. — М.: «Династия», 2019. — 264 с.
18. Centers for Diseases Control <https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html>
19. Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке : руководство для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский. — М.: Медицина, 2003. — С.184—214.
20. Dwibedi C., Birdsell D., Lärkeryd A., Myrtenäs K., Öhrman C., Nilsson E., Karlsson E., Hochhalter C., Rivera A., Maltinsky S., Bayer B., Keim P., Scholz H.C., Tomaso H., Wittwer M., Beuret C., Schuerch N., Pilo P., Hernández Pérez M., Rodriguez-Lazaro D., Escudero R., Anda P., Forsman M., Wagner D.M., Larsson P., Johansson A. Long-range dispersal moved *Francisella tularensis* into Western Europe from the East. *Microb Genom.* 2016 Dec 12; 2(12): 000100. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000100>.
21. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularemia in Germany — a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Feb 16; 8:40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0004>
22. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms.* 2020 Oct; 8(10): 1597. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
23. Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137—2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
24. Tularaemia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. (Cited 01 Apr 2021). [Internet] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tularamia>
25. Мещерякова, И.С. Туляремия: современная эпидемиология и вакцинопрофилактика (к 80-летию создания первой туляремийной лаборатории в России) / И.С. Мещерякова // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2010. — 2 (51) . — С.17—22. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23/>
26. Гирина, А.А. Вспышка туляремии в Ханты-Мансийске в 2013 г.: клинко-эпидемиологические особенности в детской популяции / А.А. Гирина [и др.] // *Журнал инфектологии.* — Т. 7, № 4. — 2015. — С. 83—87.
27. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций.* — 2020. — № 1. — С. 21—32. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-21-32>
28. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Bystrom M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11): 3903—8. <https://doi.org/10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005>
29. Сорокин, В.М. Дифференциация подвидов *Francisella tularensis* методом INDEL-типирования / В.М. Сорокин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2022. — Т. 99, № 2. — С.193—202. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-189>
30. Dahlgren F.S., Mandel E.J., Krebs J.W., Massung R.F., McQuiston J.H. Increasing incidence of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* in the United States, 2000—2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85:124—131
31. Farlow J., Wagner D.M., Dukerich M., Stanley M., Chu M., Kubota K., et al. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11:1835—1841.
32. Bishop A., Wang Hsiao-Hsuan, Donaldson T. G., Brockinton E. E., Kothapalli E., Clark S., Vishwanath T., Canales T., Sreekumar K., Grant W. E., Teel P.D. Tularemia cases increase in the USA from 2011 through 2019. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2023; 3: 100116. <https://doi.org/10.1016/j.crvb.2023.100116>
33. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms.* 2020 Oct; 8(10): 1597. Published online 2020 Oct 16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
34. Gurycová D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol.* 1998 Dec;14(8):797-802. <https://doi.org/10.1023/a:1007537405242>.
35. Олсуфьев, Н.Г. Подвидовая систематика *Francisella tularensis* / Н.Г. Олсуфьев, И.С. Мещерякова // *Int J Syst Bacteriol.* — 1983. — № 33. — С. 872—874.
36. Никифоров, В.В. Туляремия: от открытия до наших дней / В.В. Никифоров, Г.Н. Кареткина // *Инфекционные болезни.* — 2007. — № 5 (1) . — С. 67—76.
37. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill.* 2015; 20(33):21209. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209>.
38. Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms.* 2021. Jun 28; 9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>
39. Dryselius R., Hjertqvist M., Mäkitalo S., Lindblom A., Lilja T., Eklöf D. Lindström A.S. Large outbreak of tularemia, central Sweden, July to September 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900603. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900603>
40. Dienst F.T. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J. La. State Med. Soc.* 1963.115: 114-127
41. Evans M. E., Gregory D. W., Schaffner W., McGee Z. A. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:251—269
42. Kugeler K.J., Mead P.S., Janusz A.M., et al. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;48: 863—70
43. Sjöstedt A. Tularemia epidemiology pathogen history, physiology and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29
44. Рубис, Л.В. Редкие клинические случаи туляремии / Л.В. Рубис, О.В. Екимова // *Журнал инфектологии.* — 2023. — Т.15, №1. — С. 134—138. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-134-138>
45. Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms.* 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
46. Демидова, Т.Н. Современная эпидемиологическая ситуация по туляремии в Северо-Западном федеральном округе России / Т.Н. Демидова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2016. — Т. 5, № 90. — С. 14—23. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
47. Утенкова, Е.О. Туляремия как причина лимфаденопатий у взрослых и детей / Е.О. Утенкова, Л.В. Опарина, Л.В. Малкова // *Журнал инфектологии.* — 2019. — Т.11, № 3. — С. 27—31. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31>
48. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections.* 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
49. Johansson A., Berglund L., Sjöstedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33 (2):267—268. <https://doi.org/>
50. Overholt E.L. et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad-spectrum antibiotics. *American Journal of Medicine.* 1961; 30:785—806.

51. Burke DS (1977). Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live *Francisella tularensis* vaccine in prevention of laboratory acquired tularemia. *The Journal of Infectious Diseases*. 1977; 135(1):55–60.

52. Rusnak J.M. et al.. Risk of occupationally acquired illness from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science*. 2004; 2(4):1–13.

53. ВОЗ. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. 3-е издание. — Женева: ВОЗ, 2004. — С. 10

54. Jones B.D., Faron M., Rasmussen J.A., Fletcher J.R. Uncovering the components of the *Francisella tularensis* virulence stealth strategy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:32. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00032>

55. Кудрявцева, Т.Ю. Генетическое разнообразие семейства *Francisellaceae*, анализ ситуации по заболеваемости туляремией на территории Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2022. — № 1. — С. 6–14. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-6-14>

56. Мещерякова, И.С. Оценка современной эпизоотологической и эпидемиологической активности природных очагов туляремии в Российской Федерации / И.С. Мещерякова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2015. — № 1. — С. 221.

57. Feldman K. A. Tularemia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2003; 222: 725–730. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.725>

58. Jia Q., Horwitz M.A. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 May 15;8:154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00154>. PMID: 29868510; PMCID: PMC5963219.

59. Прилуцкий, А.С. Туляремия: этиология, эпидемиология, вакцинопрофилактика / А.С. Прилуцкий, Ю.Д. Роговая, В.Г. Зубко // *Университетская клиника*. — 2017. — Т.13, № 2. — С. 231–237.

60. Мокриевич, А.Н. Иммуногенность и реактогенность штамма *Francisella tularensis* 15/23-1 ресА — кандидата для создания новой живой туляремийной вакцины / А.Н. Мокриевич [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т. 14, № 6. — С. 74–86. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-74-86>

References

1. WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization; 2007. p.125 или ВОЗ — WHO Guidelines on Tularemia:Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva:WHO Press. 2007:1–115

2. Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N. Tularemia in the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (2): 249-264. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TTW-1380> (in Russian)

3. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K., Trankvilevsky D.V., Khranov M.V., Dyatlov I.A. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 1:37–47. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>

4. Derya Karataş Yeni, Fatih Büyüç, Asma Ashraf, M. Salah ud Din Shah Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiologica*. 2021; 66:1–14 <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00827-z>

5. Oyston P.C.F., Sjøstedt A., Titball R.W. Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nat Rev Microbiol.* 2004; (2): 967–78.

6. Rotz L., Khan A., Lillibridge S. et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases*. — 2002; 8 (2): 225–230.

7. Maurin M., Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 113–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00355-2)

8. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. et al. Tularemia as a biological weapon — Medical and public health management. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2001; 285(21):2763–2773

9. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A. et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases*. 2002; 8 (1): 69–73.

10. Rusev I.T. Zakusilo V.N. Epidemic outbreaks and epizooty of tularemia as consequences of aviation bombing in Kosovo. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology. Medicina*. 2012; 3(2):71–80. (in Russian)

11. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism?, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015;13(2):141-144.

12. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.986463>

13. Sayapina L.V., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. Current State of the Vaccine Prophylaxis of Particularly Dangerous Infections. 2016; 2:107–110. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-2-107-110>

14. Kudryavtseva T.Yu. Epidemic Activity of Natural Tularemia Foci in the Territory of the Russian Federation in 2018 and Forecast of the Situation for 2019 / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019; 1:32–41. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>

15. Rubis L.V. From conventional infections to infections causing emergencies. *Epidemiology and infectious diseases*. 2022; 1:6-10. *Epidemiology and infectious diseases*. (In Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.6-10>

16. SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». (In Russ.). Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru>

17. WHO. International Health Regulations, 3 edition. GENEVA: World Health Organization; 2016. 75 p.

18. Mokrievich A.N., Kravchenko T.B., Firstova V.V., Titareva G.M., Dyatlov I.A., Timofeev V.S. Tularemia: state of the problem and research methods (edited by Academician of the Russian Academy of Sciences I.A. Dyatlov). M. "Dynasty". — 2019: 264 p.

19. Centers for Diseases Control <https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html>

20. Pokrovskiy V.I., Onischenko G.G., Cherkasskiy B.A. The Evolution of Infectious Diseases in the 20th Century: A Guide for Physicians. M.: «Medicina»; 2003. p.184-214

21. Dwibedi C., Birdsall D., Lärkeryd A., Myrtenäs K., Öhrman C., Nilsson E., Karlsson E., Hochhalter C., Rivera A., Maltinsky S., Bayer B., Keim P., Scholz H.C., Tomaso H., Wittwer M., Beuret C., Schuerch N., Pilo P., Hernández Pérez M., Rodríguez-Lazaro D., Escudero R., Anda P., Forsman M., Wagner D.M., Larsson P., Johansson A. Long-range dispersal moved *Francisella tularensis* into Western Europe from the East. *Microb Genom*. 2016 Dec 12; 2(12): 000100. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000100>.

22. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularemia in Germany — a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Feb 16; 8:40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0004>

23. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in

- Austria // *Microorganisms*. 2020 Oct; 8(10): 1597. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
24. Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137–2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
25. Tularaemia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. (Cited 01 Apr 2021). [Internet] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tularaemia>
26. Meshcheryakova I.S. Tularemia: modern epidemiology and vaccination (on the occasion of the 80th anniversary of the creation of the first tularemia laboratory in Russia). *Epidemiology and vaccination*. 2010; 2 (51):17-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
27. Girina A.A., Dobrovol'skij A.A., Kurganskaja A.Yu., Koshilova N.A., Shheglinkova N.Yu., Nikolaeva G.D. The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children. *Journal Infectology*. 2; 7(4): 2015: 83-87
28. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kholin A.V., Mazepa A.V., Kulikalova E.S., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Epidemiological and Epizootiological Situation on Tularemia in Russia and Neighboring Countries in 2019, the Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 1:21–32. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-21-32>
29. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Bystrom M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11): 3903–8. <https://doi.org/10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005>
30. Sorokin V.M., Vodopyanov A.S., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Differentiation of the *Francisella tularensis* subspecies by the INDEL typing method. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(2):193–202. Сорокин В.М., 10.36233/0372-9311-189
31. Dahlgren F.S., Mandel E.J., Krebs J.W., Massung R.F., McQuiston J.H. Increasing incidence of Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum in the United States, 2000–2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85:124–131
32. Farlow J., Wagner D.M., Dukerich M., Stanley M., Chu M., Kubota K., et al. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11:1835–1841.
33. Bishop A., Wang Hsiao-Hsuan, Donaldson T. G., Brockinton E. E., Kothapalli E., Clark S., Vishwanath T., Canales T., Sreekumar K., Grant W. E., Teel P.D. Tularemia cases increase in the USA from 2011 through 2019. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2023; 3: 100116. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2023.100116>
34. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms*. 2020 Oct; 8(10): 1597. Published online 2020 Oct 16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
35. Gurycová D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol.* 1998 Dec;14(8):797-802. <https://doi.org/10.1023/a:1007537405242>.
36. Olsufjev N. G., Meshcheryakova I. S. Subspecific taxonomy of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Bacteriol.* 1983; 33:872–874.
37. Nikiforov V.V., Karetkina G.N. Tularemia: from discovery to the present day. *Infekts. bol. Moscow*; 2007; 5 (1): 67 – 76
38. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill.* 2015; 20(33):21209. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209>.
39. Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms*. 2021. Jun 28; 9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>
40. Dryselius R., Hjertqvist M., Mäkitalo S., Lindblom A., Lilja T., Eklöf D. Lindström A.S. Large outbreak of tularemia, central Sweden, July to September 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii = 1900603. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900603>
41. Dienst F.T. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J.La. State Med.Soc.* 1963.115: 114-127
42. Evans M. E., Gregory D. W., Schaffner W., McGee Z. A. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:251–269
43. Kugeler K.J., Mead P.S., Janusz A.M., et al. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 863–70
44. Sjöstedt A. Tularemia epidemiology pathogen history, physiology and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29
45. Rubis L.V., Ekimova O.V. Rare clinical cases of tularemia. *Journal Infectology*. 2023;15(1):134-138. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-134-138>
46. Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms*. 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
47. Demidova T.N., Popov V.P., Orlov D.S., Mikhaylova T.V., Meshcheryakova I.S. The current epidemiological situation with tularemia in the Northwestern Federal District of Russia. *Epidemiology and vaccination*. 2016; 5(90):14-23 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23> /
48. Utenkova E.O., Oparina L., Malkova L.V. Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults and children. *Journal of Infectology*. 2019; 11 (3): 27-31. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31>
49. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections*. 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
50. Johansson A., Berglund L., Sjöstedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33 (2):267–268. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
51. Overholt E.L. et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad-spectrum antibiotics. *American Journal of Medicine*. 1961; 30:785–806.
52. Burke DS (1977). Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live *Francisella tularensis* vaccine in prevention of laboratory acquired tularemia. *The Journal of Infectious Diseases*. 1977; 135(1):55–60.
53. Rusnak J.M. et al. Risk of occupationally acquired illness from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science. 2004; 2(4):1–13.
54. WHO. Practical guidance on biological safety in the laboratory. 3rd edition. GENEVA: World Health Organization; 2004: 10 (In Russ.).
55. Jones B.D., Faron M., Rasmussen J.A., Fletcher J.R. Uncovering the components of the *Francisella tularensis* virulence stealth strategy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:32. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00032>
56. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Genetic Diversity of the Family *Francisellaceae*, Analysis of the Situation on Tularemia Incidence in the Russian Federation in 2021, and Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022; 1:6–14. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-6-14>
57. Meshcheryakova I.S., Mikhailova T.V., Demidova T.N., Kormilitsina M.I. Assessment of modern epizootological and epidemiological activity of natural foci of tularemia in the Rus-

sian Federation// Infectious diseases. 2015; 1: 221. (In Russian).

58. Feldman K. A. Tularemia. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2003; 222: 725–730. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.725>

59. Jia Q., Horwitz M.A. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. Front Cell Infect Microbiol. 2018 May 15;8:154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00154>. PMID: 29868510; PMCID: PMC5963219.

60. Prilutsky A.S., Rogovaya Yu.D., Zubko V.G. Tularemia: etiology, epidemiology, vaccine prevention / University Clinic. 2017; 13(2): 231-237. (In Russian).

61. Mokrievich A.N., Titareva G.M., Kombarova T.I., Gani-na E.A., Kravchenko T.B., Bakhteeva I.V., Vakhrameeva G.M., Mironova R.I., Borzilov A.I., Korobova O.V., Pavlov V.M., Dyatlov I.A. Immunogenicity and reactogenicity of Francisella tularensis Strain 15/23-1 recA — the candidate for a new live tularemia Vaccine. Epidemiology and vaccination.. 2015; 60(85): (In Russian). 74-86 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-74-86>

Автор:

Рубис Людмила Викторовна — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-900-458-00-89, e-mail: rublusja@mail.ru



ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ COVID-19 СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

М.П. Костинов^{1,2}, Чжан Чэнь¹, И.А. Храпунова^{1,3}, С.Р. Раичич¹, А.С. Печеник⁴, В.А. Уткин⁵, М.Н. Локтионова¹, А.В. Линок¹, Е.Г. Симонова¹, В.А. Бражник⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

⁴ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана, Москва, Россия

⁵ Центр медико-биологических технологий Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра, Ессентуки, Россия

Possible causes of morbidity and adverse outcomes of COVID-19 in vaccinated elderly patients

M.P. Kostinov^{1,2}, C. Zhang¹, I.A. Khrapunova^{1,3}, S.R. Raicic¹, A.S. Pechenik⁴, V.A. Utkin⁵, M.N. Loktionova¹, A.V. Linok¹, E.G. Simonova¹, V.A. Brazhnik⁴

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

² Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

⁵ Center for biomedical technologies of the North-Caucasian Federal Research and Clinical Center, Essentuki, Russia

Резюме

Проспективное рандомизированное обсервационное исследование проведено в когортах вакцинированных и неиммунизированных пациентов, заболевших COVID-19, госпитализированных в один из стационаров города Москвы в период с 23.06.2021 г. по 01.05.2022 г.

Цель: выявление эпидемиологических особенностей COVID-19 у вакцинированных, а также представление научно обоснованных данных о необходимости иммунизации и её значении в прекращении эпидемического процесса.

Материалы и методы. Выборки изучались в сравнении по ряду показателей: возраст, клиническое состояние при поступлении, наличие и количество сопутствующих системных хронических заболеваний, исходы заболевания (умершие, выжившие).

Результаты. Было доказано снижение рисков заболеваемости COVID-19 у вакцинированных в 1,5 раза, летальности — в 1,5 раза, госпитализации в связи с тяжестью состояния — в 3,1 раза. Риск летального исхода у вакцинированных смещался на старческий возраст (76,9 лет), тогда как среди неиммунизированных риск летального исхода был ближе к лицам пожилого возраста (73,7 лет), что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни вакцинированных.

Ключевые слова: COVID-19, летальность, группы риска, факторы риска, вакцинация.

Abstract

A prospective randomized observational study was conducted in cohorts of vaccinated and unvaccinated patients hospitalized in one of the Moscow hospitals and diagnosed with COVID-19 in the period from 06.23.2021 to 01.05.2022.

The purpose of the study was to identify the epidemiological features of COVID-19 in vaccinated people and to present scientifically based data on the need for vaccination and its importance in stopping the epidemic process.

Materials and Methods. The samples were studied in comparison for a number of indicators: age, clinical condition at admission, the presence and number of concomitant systemic chronic diseases as well as disease outcomes.

Results. It was proven that the risk of COVID-19 morbidity in vaccinated people decreased by 1.5 times, mortality by 1.5 times, and hospitalization due to the severity of the condition by 3.1 times. The mortality risk among vaccinated patients shifted to older age (76.9 years), while among unvaccinated patients, the mortality risk was higher for older people (73.7 years), which indicates an increase in life expectancy of vaccinated people.

Key words: COVID-19, mortality, risk groups, risk factors, vaccination.

Введение

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные с начала пандемии COVID-19, показывают, что новая коронавирусная инфекция ассоциирована с высокой частотой госпитализации в отделения интенсивной терапии [1]. Летальность от COVID-19 в разные временные периоды и в разных странах колеблется на уровне 3–6% [2]. Заболеваемость коронавирусной инфекцией в настоящее время в мире и России стремительно падает. По последним доступным данным, всего в мире заразились 682 041 292 и умерло 6 907 106 человек [3]. Снижение активности эпидемического процесса и окончание пандемии — результат совместных усилий ученых, правительств и органов здравоохранения стран всего мира, введивших карантинные мероприятия, разработавших в короткие сроки эффективные вакцины и сумевших организовать массовую вакцинацию населения, прежде всего, в экономически развитых странах [4–8].

По результатам эпидемиологического мониторинга, большая часть заболевших COVID-19 — это пожилые люди и лица, имеющие хронические заболевания [9]. Необходима надлежащая оценка прогностических факторов и тщательный мониторинг для обеспечения необходимых вмешательств у пациентов с высоким риском, что поможет снизить уровень летальности от COVID-19. Одним из таких вмешательств является вакцинация групп риска, к которым относятся лица пожилого возраста с хроническими заболеваниями. Именно их, в первую очередь, необходимо защитить от болезни. Для этого большинство населения не должно быть источниками инфекции (больными и носителями). От них зависит жизнь и здоровье пожилого поколения. Чтобы этого добиться, необходимо достичь коллективного иммунитета, т.е. иммунной прослойки не менее 95% от численности взрослого населения. Информация в социальных сетях и ряде СМИ дезориентирует население в отношении безопасности и необходимости иммунизации, ссылаясь на то, что болеют COVID-19 не только неиммунизированные (непривитые), но и вакцинированные (привитые) граждане. Предубеждение против вакцинации среди населения основано либо на недооценке опасности заболевания [10], либо на нежелании получить прививку [11].

ВОЗ отмечает, что следует приложить усилия для максимально возможного принятия вакцинации с демонстрацией пользы и безопасности [12]. Для проведения успешной вакцинопрофилактики, а значит, и преодоления распространения инфекции, необходимо предоставление населению убедительных научно доказанных фактов преимущества вакцинации. Вместе с тем, число ис-

следований, посвященных эпидемиологическим аспектам заболеваемости COVID-19 у вакцинированных и выявлению ее причин, крайне ограничено. А ведь именно заболевания вакцинированных являются аргументом в пользу уклонения от иммунизации определенных слоев населения. В связи с этим необходимо всесторонне изучить причины заболевания вакцинированных и предоставить широкой общественности результаты этих исследований. Для получения убедительных, научно обоснованных и статистически достоверных данных о причинах отличий между тяжестью заболевания вакцинированных и неиммунизированных, особенностях течения болезни, частоте летальных исходов среди тех и других, а также выявления причин заболевания вакцинированных организовано данное исследование.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова — выписка из протокола № 03-22 от 03.02.2022 г.

Цель исследования — выявить эпидемиологические особенности COVID-19 у вакцинированных и неиммунизированных на основе эпидемиологического анализа клинических детерминант инфекционного процесса пациентов стационара и представить научно обоснованные данные о необходимости иммунизации, ее значении в ослаблении и прекращении эпидемического процесса, вызванного возбудителем SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное обсервационное исследование, направленное на выявление возможных причин заболеваемости COVID-19 в когортах вакцинированных и неиммунизированных пациентов, заболевших COVID-19 и госпитализированных в один из стационаров города Москвы в период с 23.06.2021 г. по 01.05.2022 г. Исследуемая выборка составила 1126 человек, которая была разделена на две когорты вакцинированных (538/47,8%) и неиммунизированных (588/52,2%). Данные изучались в сравнении по ряду показателей: возраст, клиническое состояние при поступлении, наличие и количество сопутствующих системных хронических заболеваний, исходы заболевания (умершие, выжившие).

Статистический анализ данных выполнялся большей частью в среде Excel лицензионного пакета Office 2013; отдельные непараметрические сопоставления наблюдений реализованы с использованием встроенных модулей комплекса AtteStat v.8.0. Нормальность распределения прове-

рялась по Гири [13,14], особенности отклонения от нормального распределения в форме асимметрии и эксцесса оценивались согласно ГОСТ 7.32-2017 СИБИБД. В сравнении рядов наблюдений, представленных неравновеликими выборками действительных переменных, использовали критерий Стьюдента, медианный критерий и ранговый критерий Вилкоксона. При сопоставлении результатов наблюдений, представленных частотами событий, в таблицах сопряженности применяли знаковый критерий, угловой критерий ϕ — Фишера, критерий Пуассона, а также критерии Пирсона и Шеллинга — Вольфейля. Динамика наблюдений в сравнении сопряженных данных на разных этапах наблюдения оценивалась с применением критериев «знаков», Вилкоксона и Стьюдента для сопряженных пар. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$ [15–18].

Результаты исследования и обсуждение

Среди вакцинированных, поступивших в стационар, преобладали лица пожилого возраста, средний возраст которых составил $68,7 \pm 0,6$ лет, тогда как средний возраст неиммунизированных, которым потребовалась госпитализация в связи с тяжестью состояния, был достоверно меньше — $64,7 \pm 0,7$ года ($p < 0,001$).

Состояние пациентов на момент поступления в стационар колебалось от средней тяжести до крайне тяжелого. Однако принципиальных различий по степени тяжести при поступлении и по необходимости в реанимационных мероприятиях в когортах вакцинированных и неиммунизированных выявить не удалось. Достоверные различия были установлены в исходах заболевания вакцинированных и неиммунизированных — непривитые умирали в 1,5 раза чаще, чем вакцинированные ($p < 0,01$).

Средний возраст умерших от COVID-19 вакцинированных пациентов составил $76,9 \pm 1,3$ лет. Данная возрастная категория по классификации ВОЗ отнесена к «старческому возрасту» (75–89 лет). Средний возраст умерших неиммунизированных пациентов составил $73,7 \pm 1,4$ лет, что ближе к пожилому возрасту ($p < 0,05$). Возрастные характеристики заболевших и умерших вакцинированных от COVID-19 свидетельствуют о том, что длительность жизни в когорте вакцинированных была выше, чем среди неиммунизированных ($p < 0,05$).

Мы предположили, что одной из вероятных причин заболевания COVID-19 в когорте вакцинированных могли стать коморбидные состояния. Для подтверждения этой гипотезы было проанализировано количество чаще всего встречающихся сопутствующих системных заболеваний в двух изучаемых когортах, приходящихся на одного вакцинированного и неиммунизированного пациен-

та. Было установлено, что из 538 вакцинированных сопутствующие заболевания отмечались у 505 пациентов, что составило 93,7%. Среди группы неиммунизированных из 588 человек сопутствующие заболевания отмечены у 475 пациентов, что соответствует 80,8%. Из сопутствующих заболеваний было выбрано 7 нозологических форм наиболее часто встречающихся системных заболеваний: заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), включая гипертоническую болезнь (ГБ) II и III стадии и ишемическую болезнь сердца (ИБС), заболевания мочевыделительной системы (МВС), включая острую почечную недостаточность (ОПН), сахарный диабет 2 типа (СД2), заболевания органов пищеварения (ОП), заболевания органов дыхания (ОД), включая хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), злокачественные новообразования и ожирение. Среди когорты вакцинированных число таких заболеваний составило 932, среди когорты неиммунизированных — 692. Таким образом, на одного вакцинированного, имеющего в анамнезе сопутствующие заболевания, приходится 1,8 случая сопутствующих заболеваний, на одного неиммунизированного — 1,5, т.е. количество системных сопутствующих заболеваний в группе вакцинированных было в 1,3 раза больше ($p < 0,05$).

В результате эпидемиологического анализа сопряженности летальности и коморбидных состояний в когортах вакцинированных и неиммунизированных пациентов было установлено, что летальность среди вакцинированных смещается в сторону изначально тяжелых мультикоморбидных состояний пациентов (66,7%) — сочетание 3, 4, 5 и более нозологических форм тяжелых хронических сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, ГБ II и ГБ III стадии, СД2, пиелонефрит, злокачественные новообразования и ожирение против 25,5% ($p < 0,001$) среди госпитализированных непривитых больных.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний среди вакцинированных и невакцинированных против COVID-19 взрослых пациентов представлена в таблице.

Важно отметить, что основная доля в структуре летальности среди неиммунизированных приходилась на лиц, имеющих в анамнезе от 0 до 2 сопутствующих заболеваний, — 74,5% против 33,3% ($p < 0,001$) в когорте вакцинированных (рис.).

Таким образом, большее число тяжелых сопутствующих заболеваний и состояние мультикоморбидности в когорте вакцинированных объясняет необходимость в госпитализации вакцинированных, причем если среди непривитых это лица с 1–2 сопутствующими заболеваниями, которым потребовалась госпитализация в связи с тяжестью их состояния, то среди вакцинированных — это

Таблица

Частота сопутствующих заболеваний среди вакцинированных и не вакцинированных против COVID-19 пациентов

Группы заболеваний и нозологические формы	Частота сопутствующих заболеваний				t-критерий Стьюдента, значение p
	Вакцинированные, n = 538		Невакцинированные, n = 588		
	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	414	77,0±1,8	358	60,9±2,0	6,0, p<0,01
Заболевания мочевыделительной системы	110	20,4±1,7	85	14,5±1,6	2,5, p = 0,01
Сахарный диабет 2 типа	105	19,5±1,7	75	12,7±1,4	3,1, p = 0,002
Заболевания органов пищеварения	127	23,6±1,8	114	19,4±1,6	1,7, p = 0,08
Заболевания органов дыхания	48	8,9±1,2	42	7,1±1,1	1,1, p = 0,27
Злокачественные новообразования	70	13,0±1,4	9	1,5±0,5	7,7, p = 0,000000
Ожирение	58	10,8±1,3	9	1,5±0,5	6,7, p = 0,000000

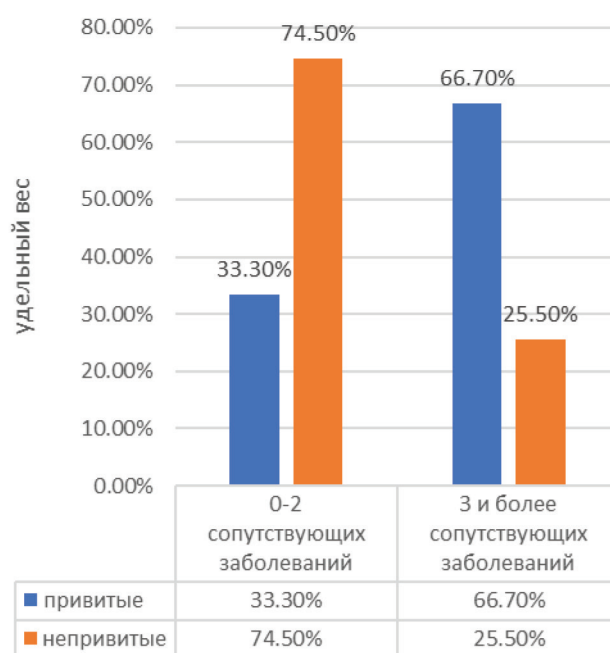


Рис. Летальность госпитализированных пациентов с COVID-19 в когортах вакцинированных и неиммунизированных в зависимости от числа сопутствующих заболеваний

лица старше по возрасту (средний возраст среди вакцинированных 69 лет против 65 у неиммунизированных) и имеющие большее число тяжелых хронических сопутствующих заболеваний, перечисленных выше. Таким образом, необходимость госпитализации вакцинированных объясняется большим, по сравнению с неиммунизированными, количеством системных сопутствующих заболеваний, что отразилось на тяжести их клинического состояния.

Установлено, что среди 538 вакцинированных только в 33 случаях в анамнезе не было зафиксиро-

вано ни одного хронического сопутствующего заболевания, что составляет 6,1%. Среди неиммунизированных (588 человек) сопутствующих заболеваний не было зарегистрировано у 113 человек (19,2%). Таким образом, непривитые без сопутствующих заболеваний поступали на госпитализацию в 3,1 раза чаще ($p<0,001$), чем вакцинированные. Этот факт свидетельствует о том, что у неиммунизированных болезнь чаще протекает тяжело даже при отсутствии сопутствующих заболеваний, что и служит поводом к их госпитализации.

Интересные результаты мы получили в результате анализа возрастной структуры в когортах вакцинированных и неиммунизированных без сопутствующих заболеваний. Средний возраст вакцинированных без сопутствующих заболеваний, поступивших на госпитализацию (33 человека), составил 59,9 года, что ближе к категории «Пожилой возраст» (60 – 74 лет). Средний возраст госпитализированных неиммунизированных пациентов (113 человек) без сопутствующих заболеваний составил 53,8 года, что относится к категории «Средний возраст» (45 – 59 лет). Сравнивая эти группы, можно отметить, что вакцинированные без сопутствующих заболеваний попадают на госпитализацию преимущественно в пожилом возрасте, а у неиммунизированных клинические показания к госпитализации (состояние средней тяжести, тяжелое и крайне тяжелое) наблюдаются уже в среднем возрасте ($p<0,01$).

Мы попытались объяснить причину заболевания COVID-19 вакцинированных без сопутствующих заболеваний. Из литературных источников известно, что определенный процент в популяции не вырабатывает антитела на введение вакцины. Это зависит от иммуногенности вакцины и состояния иммунной системы человека. Состояние индивидуальной иммунореактивности определяется генотипом организма, в связи с чем в популяции

всегда есть ареактивные, т.е. не отвечающие на антиген лица ($\approx 10\%$). Наличие иммунодефицита препятствует или делает невозможным формирование поствакцинального иммунитета. Хуже поствакцинальный иммунитет формируется в периоды физиологических иммунодефицитов, в частности, у пожилых людей. Снижение эффективности поствакцинального иммунитета в пожилом возрасте обусловлено возрастной инволюцией тимуса и развитием клеточного иммунодефицита [19]. В нашем исследовании в когорте вакцинированных и заболевших COVID-19 лица пожилого возраста без сопутствующих заболеваний составили 6,1%, что укладывается в эпидемиологические нормативы, связанные с иммуногенностью вакцины (85–95%) и пожилым возрастом заболевших. Это не исключает того, что в каждом конкретном клиническом случае причина заболевания может быть строго индивидуальна, зависит от тех или иных показателей здоровья (гуморальный и клеточный иммунитет, степень поражения внутренних органов сопутствующими заболеваниями или действием вируса) и иммуногенности конкретного образца вводимой вакцины.

Выводы

На основании проведенных исследований можно констатировать:

1. Заболеванию COVID-19 подвержены как вакцинированные, так и неиммунизированные лица. Вместе с тем, риск заболеть у неиммунизированных в 1,5 раза выше, чем у вакцинированных ($p < 0,005$).
2. Риск госпитализации в связи с тяжестью состояния у неиммунизированных, не имеющих в анамнезе сопутствующих заболеваний, в 3,1 раза выше, чем у вакцинированных ($p < 0,005$).
3. Удельный вес умерших вакцинированных в структуре летальности составил 39%, среди неиммунизированных — 61%, т. е. риск летального исхода от COVID-19 среди неиммунизированных в 1,5 раза выше, чем среди вакцинированных ($p < 0,005$).
4. Риск летального исхода у вакцинированных смещается на старческий возраст ($76,9 \pm 1,3$ лет), тогда как среди неиммунизированных риск летального исхода ближе к пожилому возрасту ($73,7 \pm 1,4$ лет) ($p < 0,005$), что свидетельствует о большей продолжительности жизни вакцинированных.
5. Среди вакцинированных риск летального исхода выше при наличии у заболевших 3–7 сопутствующих системных заболеваний (66,7%), тогда как среди непривитых риск высок уже при наличии от 0 до 2 сопутствующих заболеваний на одного госпитализированного (74,5%). Аналогичный показатель среди вакцинированных составил 33% ($p < 0,001$).
6. Группами риска заболевания COVID-19 у вакцинированных является пожилой и старческий возраст и наличие 3 и более системных сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой (ГБ, ИБС), мочевыделительной (ОПН), пищеварительной систем (болезни печени), болезни обмена веществ (СД2, ожирение) или злокачественных новообразований.

Литература

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 109: 102433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).
2. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. (2020) Real estimates.
3. <https://gogov.ru/covid-19/world> (accessed on Jan 09, 2024).
4. Костинов, М.П. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями : руководство для врачей / И.П. Костинов [и др.]. — 2-е изд. доп. — М.: Группа МДВ, 2022. — 256 с. ISBN 978-5-906748-09-6.
5. Костинов, М.П. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования : временное пособие для врачей / М.П. Костинов, О.А. Свитич, Е.В. Маркелова. — М.: Группа МДВ, 2020. — 60 с. ISBN 978-5-906748-18-8.
6. Костинов, М.П. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-COV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / М.П. Костинов [и др.]. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с. ISBN 978-5-906748-16-4.
7. Ткачева, О.Н. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста : методические рекомендации / О.Н. Ткачева [и др.]. — Версия 1. — М., 2020. — 48 с.
8. Костинов, М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : пособие для врачей / М.П. Костинов [и др.]. — М.: Группа МДВ, 2020. — 112 с. ISBN 978-5-906748-06-5.
9. Щербак, С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С.Г. Щербак [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2022. — № 4 (1). — С.14–36.
10. Горошко, Н.В. Проблема ковид-антивакцинаторства: Россия на мировом фоне / Н.В. Горошко, Е.К. Емельянова, С.В. Пацала // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. — 2021. — № 67 (4). — С. 3. — URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1282/30/lang,ru/>
11. Ullah I., Khan K. S., Tahir M.J., Ahmed A., Harapan H. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals. *Vacunas* 2021; 2(22):93-97 doi: 10.1016/j.vacune.2021.01.009.
12. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats. World health organization. [Интернет]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1> (дата обращения 22.04.2023).
13. Зыков, С.В. Критерии отклонения распределения случайных величин от нормального в математическом обеспечении программных систем поддержки измерений в образовании / С.В. Зыков, А.А. Незнанов, О.В. Максименкова // Программные системы: теория и приложения. — 2018. — Т. 9, № 4 (39). — С. 219–238.
14. Лемешко, Б.Ю. Критерии проверки отклонения распределения от нормального закона / Б.Ю. Лемешко. — Новосибирск: НГТУ, 2014. — 192 с.

15. Уткин, В.А. Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных Часть 1. Аналитические конструкции медико-статистических изысканий / В.А. Уткин // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 4 (12). — С. 67–73.

16. Уткин, В.А. Методические аспекты математико-статистического анализа медицинских данных Часть 2. Атрибутивная статистика в медицинских исследованиях / В.А. Уткин // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2009. — № 3 (15). — С. 70–75.

17. Уткин, В.А. Статистические технологии в медицинских исследованиях : монография / В.А. Уткин. — 2-е изд., испр., доп. — Пятигорск: ГНИИК ФМБА РФ, 2012. — 212 с.

18. Уткин, В.А. Формулы и методы математической статистики : справочник / В.А. Уткин. — Пятигорск: РИА КМВ, 2020. — 152 с.

19. Ткачева, О.Н. Вакцинация лиц пожилого возраста : методическое руководство / О.Н. Ткачева [и др.]. — 2-е изд. — М.: ПедиатрЪ, 2022. — 80 с. ISBN: 978-5-6045954-8-0

References

1. Rothan H.A., Byrareddy S.N. (2020) The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 109: 102433. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067/pdf/main.pdf> (accessed on June 16, 2022).

2. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. (2020) Real estimates.

3. <https://gogov.ru/covid-19/world> (accessed on Jan 09, 2024) (in Russian)

4. Kostinov M.P., Polishchuk V.B., Svitich O.A., et al. COVID-19 vaccination in patients with comorbid diseases. A guide for physicians. 2nd edition, updated. Moscow: MDV, 2022. 256 p. ISBN 978-5-906748-09-6. (in Russian)

5. Kostinov M.P., Svitich O.A., Markelova E.V. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Provisional guide for physicians. Moscow: MDV, 2020. 60 p. ISBN 978-5-906748-18-8. (in Russian)

6. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., et al. Priority vaccination of respiratory infections during the SARS-COV-2 pandemic and after its completion. A guide for doctors. Moscow: MDV, 2020. 32 p. ISBN 978-5-906748-16-4. (in Russian)

7. Tkacheva O.N., et al. Vaccination of elderly and senile people. Methodological recommendations. Version 1. Moscow, 2020. 48 p. (in Russian)

8. Kostinov M.P., et al. Basics of immunorehabilitation for new coronavirus infection (COVID-19). Manual for doctors. Moscow: MDV, 2020. 112 p. ISBN 978-5-906748-06-5. (in Russian)

9. Sherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2022;4(1):14-36. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997> (in Russian)

10. Goroshko N.V., Emelyanova E.K., Patsala S.V. The problem of covid-anti-vaccination: Russia on a global background. Social'nye aspekty zdorov'a naselenia / Social aspects of population health [serial online] 2021; 67(4):3 (In Russian)

11. Ullah I., Khan K. S., Tahir M.J., Ahmed A., Harapan H. Myths and conspiracy theories on vaccines and COVID-19: Potential effect on global vaccine refusals. Vacunas 2021; 2(22):93-97 doi: 10.1016/j.vacune.2021.01.009

12. COVID-19 and mandatory vaccination: Ethical considerations and caveats. World health organization. [Online]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1>

13. Zykov S.V., Neznakov A.A., Maksimenkova O.V. Tests for normality as mathematical support for educational measurement software. Program Systems: Theory and Applications. 2018; 9:4(39): 199-218. (In Russian)

14. Lemesko B.Yu. Kriterii proverki otkloneniya raspredeleniya ot normal'nogo zakona. — Novosibirsk: NGTU. 2014; 192 p. (In Russian)

15. Utkin V.A. Metodicheskie aspekty matematiko-statisticheskogo analiza meditsinskikh dannykh Chast' 1. Analiticheskie konstrukty mediko-statisticheskikh izyskaniy [Medical News of North Caucasus]. 2008; 4(12): 67–73. (In Russian)

16. Utkin V.A. Metodicheskie aspekty matematiko-statisticheskogo analiza meditsinskikh dannykh Chast' 2. Atributivnaya statistika v meditsinskikh issledovaniyakh [Medical News of North Caucasus]. 2009; 3(15): 70–75. (In Russian)

17. Utkin V.A. Statisticheskie tekhnologii v meditsinskikh issledovaniyakh: Monografiya, 2-e izd., ispr., dop. — Pyatigorsk: GNIK FMBA. 2012; 212 p. (In Russian)

18. Utkin V.A. Formuly i metody matematicheskoy statistiki. Spravochnik. — Pyatigorsk: RIA KVM. 2020; 152 p. (In Russian)

19. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Gankovskaya L.V., et al. Vaktsinatsiya lits pozhilogo vozrasta. Metodicheskoe rukovodstvo. 2 versiya.- Moskva: Pediatr", 2022. 80 P. ISBN: 978-5-6045954-8-0 (In Russian)

Авторский коллектив:

Костинов Михаил Петрович — заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент Российской академии наук; e-mail: kostinov_m_p@staff.sechenov.ru

Чжан Чэнь — аспирант кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения России; e-mail: chen-zhang@bk.ru

Храпунова Изабелла Абрамовна — профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н.; e-mail: izabella-khrapunva@rambler.ru

Раичич Стефан Раголюб — ассистент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: raichich_s_r@staff.sechenov.ru

Печеник Андрей Семенович — врач-эпидемиолог Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана, к.м.н.; e-mail: pechenik74@mail.ru

Уткин Владимир Александрович — ведущий научный сотрудник Центра медико-биологических технологий Северо-Кавказского федерального научно-клинического центра, д.м.н.; e-mail: vladuk@mail.ru

Локтионова Марина Николаевна — доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: m.lokt@mail.ru

Линок Андрей Викторович — доцент кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: linok_a_v@staff.sechenov.ru

Симонова Елена Геннадиевна — профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; e-mail: simonova_e_g@mail.ru

Бражник Виктория Алексеевна — главный врач Городской клинической больницы № 29 им. Н.Э. Баумана, д.м.н.; e-mail: brazhnikva@zdrav.mos.ru



РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

И.К. Богомолова, А.А. Бабкин, В.Н. Перегоедова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Results of a comprehensive assessment of the health status of children after a new coronavirus infection (COVID-19)

I.K. Bogomolova, A.A. Babkin, V.N. Peregoedova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Жители планеты в XXI в. переживают вторую пандемию. Новый коронавирус SARS-CoV-2 отличается не только повсеместным распространением, но и возможностью развития неблагоприятных исходов, что на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений.

Цель: представить динамическую характеристику здоровья детей в зависимости от формы тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материалы и методы. Проведено проспективное одностороннее клиническое исследование комплексного состояния здоровья детей, госпитализированных в моноинфекционный стационар на базе Городской клинической больницы. В наблюдение включено 86 реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции в возрасте от 7 до 14 лет. Динамическое наблюдение осуществлено за детьми в течение 1,5 лет с момента инфицирования SARS-CoV-2, контрольные визиты выполнены через 1, 6 и 18 месяцев после заболевания.

Результаты и обсуждение. По результатам проведенной комплексной оценки состояния здоровья детей после COVID-19 установлено увеличение числа регистрации рекуррентных инфекций верхних и нижних дыхательных путей у реконвалесцентов среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции. У 35 (41 %) детей после инфицирования SARS-CoV-2 зафиксированы сопутствующие заболевания, в отличие от 23 (26,7 %) случаев, зафиксированных до пандемии. Структура сопутствующей патологии у реконвалесцентов COVID-19 представлена эндокринной патологией в 30,2 % случаев, у пациентов после среднетяжелых форм заболевания возросла частота расстройств питания (19,8 %) в 2 раза относительно периода до COVID-19, у 1 (1,2 %) ребенка впервые выявлен сахарный диабет 1 типа. Болезни нервной системы (20,9 %) в 1,9 раза чаще диагностировали после COVID-19. Болезни глаза и его придаточного аппарата зарегистрированы у 16,3 % детей, чаще после среднетяжелой формы заболевания. Число случаев патологии желудочно-кишечного тракта не изменилось. Болезни дыхательной системы зафиксированы у 4,7 % пациентов, кожи и подкожной клетчатки — у 3,5 % обследованных.

Заключение: комплексная оценка состояния здоровья детей после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, проводимая на протяжении 1,5 лет, выявила учащение случаев рекуррентных острых респираторных инфекций по сравнению с предшествующим заболеванием периодом, увеличение числа зарегистрированной

Abstract

The inhabitants of the planet in the XXI century are experiencing a second pandemic. The new coronavirus SARS-CoV-2 is distinguished not only by its ubiquitous spread, but also by the possibility of developing adverse outcomes, which does not cause anyone doubts today.

Aim. To present the dynamic characteristics of children's health depending on the form of severity of the new coronavirus infection (COVID-19).

Material and methods. A prospective single-center clinical study of the complex state of health of children hospitalized in a monoinfective hospital on the basis of the GUC "City Clinical Hospital" was conducted. The observation included 86 convalescents of a new coronavirus infection aged 7 to 14 years. Dynamic monitoring was carried out for children for 1.5 years from the moment of infection with SARS-CoV-2, control visits were performed 1, 6 and 18 months after the disease.

Results and discussion. According to the results of a comprehensive assessment of the health status of children after COVID-19, an increase in the number of registrations of recurrent upper and lower respiratory tract infections in convalescents of a moderate form of a new coronavirus infection was found. In 35 (41 %) children after infection with SARS-CoV-2, concomitant diseases were recorded, in contrast to 23 (26.7 %) cases recorded before the pandemic. The structure of concomitant pathology in COVID-19 convalescents is represented by endocrine pathology in 30.2 % of cases, in patients after moderate forms of the disease, the frequency of eating disorders (19.8 %) increased by 2 times relative to the period before COVID-19, type 1 diabetes mellitus was first detected in 1 (1.2 %) child. Diseases of the nervous system (20.9 %) were 1.9 times more likely to be diagnosed after COVID-19. Diseases of the eye and its accessory apparatus were registered in 16.3 % of children, more often after a moderate form of the disease. The number of cases of gastrointestinal pathology has not changed. Diseases of the respiratory system were recorded in 4.7 % of patients, skin and subcutaneous tissue — 3.5 % of the examined.

Conclusion. A comprehensive assessment of the health status of children after COVID-19 for 1.5 years allows us to establish a decrease in the response of the child's macroorganism to acute respiratory infections, an increase in the number of registered comorbidities, the relationship between the severity of COVID-19 and its consequences for children.

сопутствующей патологии, установила взаимосвязь формы тяжести COVID-19 и ее последствий у пациентов детского возраста.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, ребенок, катамнез, комплексная оценка состояния здоровья, сопутствующая патология, дети, реконвалесцент.

Введение

На рубеже 2019 – 2020 гг. жители планеты столкнулись с эпидемией COVID-19 (coronavirus disease 2019), получившей 11 марта 2020 г. статус пандемии и ставшей глобальной медицинской и экономической катастрофой, масштабы которой ранее не наблюдались [1, 2]. Поскольку COVID-19 – новое заболевание, многое в клиническом течении остается неопределенным, в частности, возможные последствия для здоровья [3]. У детей инфекция, вызванная SARS-CoV-2, часто протекает в бессимптомной или легкой формах, а осложнения встречаются редко [4]. Немногочисленные исследования описывают отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции, преимущественно у реконвалесцентов среднетяжелой и тяжелой форм [5], однако появляются данные о состоянии здоровья детей после бессимптомного заболевания [6, 7]. Всемирной организацией здравоохранения представлены критерии диагностики постковидных состояний, которые включают данные анамнеза о подозрении на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 или указание на перенесенную новую коронавирусную инфекцию; сохранение в течение 3 месяцев с момента дебюта COVID-19 и детализация жалоб на протяжении 2 месяцев; исключение диагнозов с аналогичной симптоматикой [8]. У пациентов детского возраста, перенесших COVID-19, симптомы характеризовались утомляемостью, одышкой, учащенным сердцебиением, болями в груди, мышцах и животе, потерей памяти, депрессией, кожной сыпью [9, 10]. С меньшей частотой регистрировали жалобы на головную боль, трудности с концентрацией внимания, мышечную слабость, головокружение, нарушения сна, боли в горле и суставах, диарею и рвоту [11]. Длительное наблюдение за реконвалесцентами новой коронавирусной инфекцией ограничено, последствия COVID-19, в основном, изучены у взрослых [12 – 14], тогда как распространенность, клинические проявления и реабилитационные подходы в детской практике все еще остаются предметом исследовательского интереса.

Цель исследования – представить динамическую характеристику здоровья детей в зависимости от формы тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, child, catamnesis, comprehensive health assessment, concomitant pathology, children, convalescents.

Материалы и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение 86 пациентов из детского инфекционного отделения Городской клинической больницы. Всем детям в период с апреля по август 2020 г. выставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)», вирус идентифицирован (U07.1). На основании критериев формы тяжести COVID-19 [16] в острый период школьники сгруппированы следующим образом: 1 группа – бессимптомная (n = 19); 2 группа – легкая (n = 48) и 3 группа – среднетяжелая (n = 19) формы.

Критерии включения:

- госпитализация в Городскую клиническую больницу с апреля по август 2020 г.;
- новая коронавирусная инфекция (COVID-19), выделение РНК вируса SARS-CoV-2;
- возраст 7 – 14 лет;
- согласие родителей/законных представителей принять участие в исследовании.

Критерии невключения:

- амбулаторное лечение с апреля по август 2020 г.;
- отсутствие выделения РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР;
- возраст младше 7 лет и старше 14 лет;
- несогласие родителей/законных представителей участвовать в исследовании.

Как показано на рисунке, исследование состояло из 3 этапов: 1-й этап включал изучение состояния здоровья, частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей, структуру впервые установленных диагнозов у детей через 1, 6, 18 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Во время визитов проводили сбор жалоб для своевременной регистрации постковидных состояний, осмотр, выполняли электрокардиографию, ультразвуковое обследование внутренних органов, консультировали специалисты (окулист, невролог, гастроэнтеролог, пульмонолог). На 2-м этапе проанализировано состояние здоровья детей за 1,5 года до госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции (до пандемии). Проведен расчет частоты рекуррентных инфекций, числа зарегистрированных диагнозов. Для этого использованы сведения медицинской документации (ф.112/у),

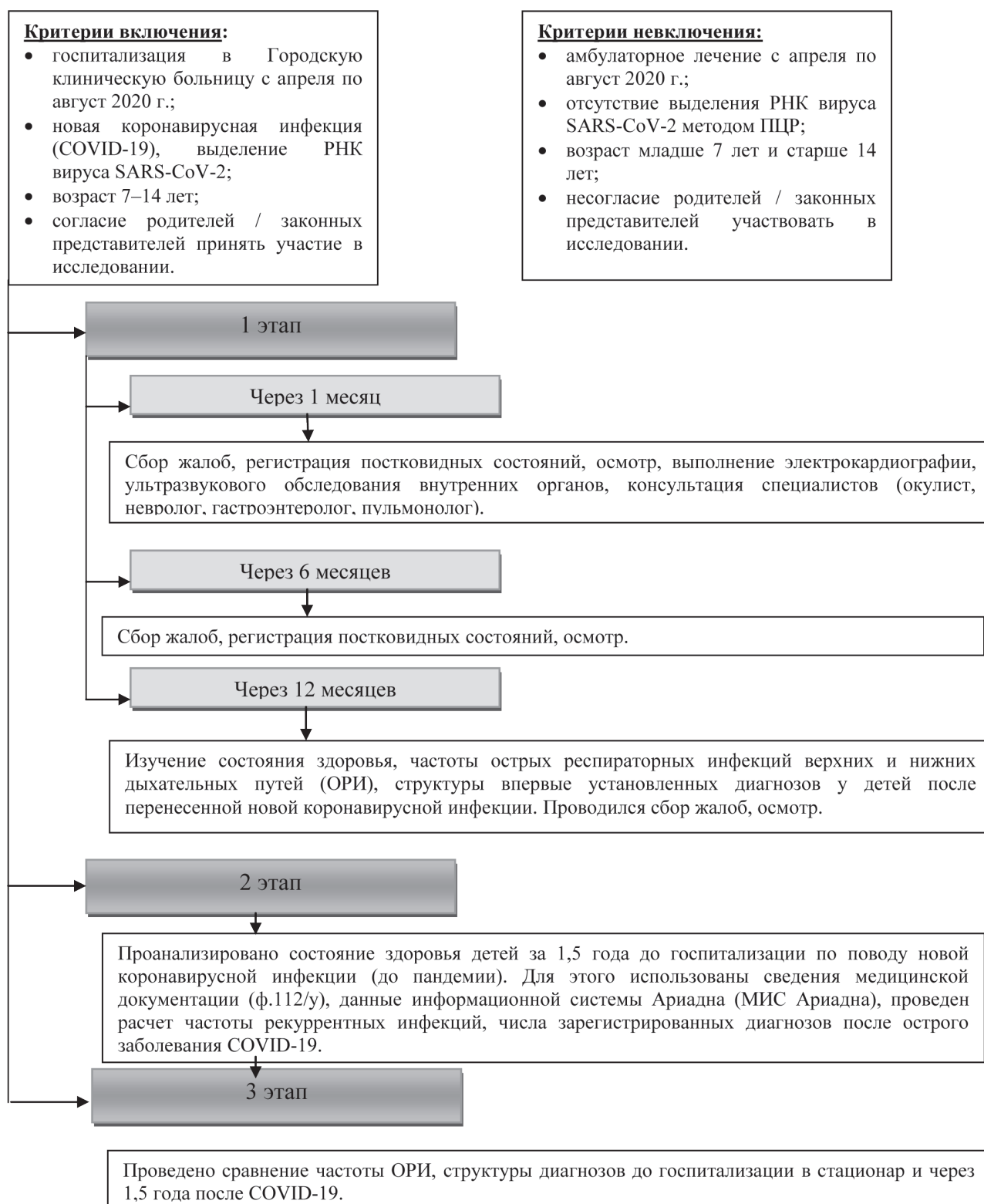


Рис. Дизайн исследования

данные информационной системы Ариадна (МИС Ариадна). На 3-м этапе выполнена статистическая обработка полученных результатов с помощью па-

кета программ «Statistica» ver.6 (StatSoftInc., США). Проведено сравнение частоты ОРИ, структуры диагнозов до госпитализации в стационар и через 1,5

года после COVID-19. Для малой выборки определялся критерий χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие, статистическая значимость считалась при $p < 0,05$.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии 15 апреля 2020 г. № 101.

Результаты исследования

При комплексной оценке состояния здоровья детей, сборе жалоб, осмотре, проведении функциональных методов исследования, консультации узких специалистов в контрольные точки через 1 и 6 месяцев после новой коронавирусной инфекции постковидный синдром не зафиксирован.

Как указано в таблице 1, у реконвалесцентов COVID-19 рекуррентные респираторные заболевания зарегистрированы в 1 группе — у 19 (22,1%), во 2 группе — у 50 (58,1%) и в 3 группе — у 28 (32,5%) детей. До пандемии COVID-19 аналогичные показатели составили в 1 группе 20 (23,3%), во 2 группе — 49 (56,9%), в 3 группе — 21 (24,4%) случаев ($p > 0,05$).

В результате мониторинга состояния здоровья в течение 1,5 лет после инфицирования SARS-CoV-2, ОРИ до 4 раз в году зафиксированы у 59 (69%) детей, тогда как до пандемии — в 74 (86%) случаях ($p = 0,007$). После новой коронавирусной инфекции ОРИ свыше 4 раз в год зарегистрированы в 2,25 раза чаще, чем до пандемии (31% и 14% соответственно; $p < 0,05$). Пациенты с указанием на среднетяжелые формы COVID-19 болели в 1,6 раза чаще, чем после легкого заболевания ($p < 0,05$). Так, в 1 группе число болеющих более 4 раз в год детей составило 26,3%, во 2 группе — 25%, статистиче-

ски значимо не различаясь ($p > 0,05$) от периода до COVID-19, тогда как в 3 группе частота рекуррентных ОРИ возросла до 52,6% случаев ($p < 0,05$). У реконвалесцентов среднетяжелой формы COVID-19 в 2 раза увеличилось число воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей ($p < 0,05$).

После инфицирования SARS-CoV-2 сопутствующие заболевания зафиксированы у 35 (41%) детей, до новой коронавирусной инфекции — у 23 (26,7%) школьников ($p > 0,05$). Диспансерное наблюдение после перенесенной COVID-19 инфекции не требовалось в 51 (59%) случае, что не отличалось от данных до пандемии (73,3%; $p > 0,05$).

У детей после COVID-19 в структуре сопутствующих заболеваний одно из лидирующих мест (30,2%) принадлежит болезням эндокринной системы (табл. 2), статистически значимых различий с данными допандемического периода не установлено. При этом реконвалесценты среднетяжелых форм новой коронавирусной инфекции чаще страдают эндокринной патологией, чем дети после бессимптомного и легкого течения COVID-19. За 1,5 года после новой коронавирусной инфекции в 1,2 раза возросла частота расстройств питания (19,8% против 10,5%, $p < 0,05$), особенно у детей, перенесших заболевание средней степени. Так, у 10 (52,6%) детей 3 группы установлены расстройства питания и нарушения обмена веществ, что в 3,6 раза чаще, чем у пациентов 2 группы (14,6%; $p < 0,05$). При этом ни у одного ребенка 1 группы не зарегистрированы данные нарушения. У 1 (1,2%) ребенка после среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции впервые выявлен сахарный диабет 1 типа. Болез-

Таблица 1

Сравнительная характеристика заболеваемости детей 7–14 лет в зависимости от формы тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции

Перенесенные заболевания	Периоды наблюдения	Группы исследования			Всего (n = 86)
		1 группа (n = 19)	2 группа (n = 48)	3 группа (n = 19)	
ОРИ до 4 раз за год	До пандемии	16 (84,2%)	41 (85,4%)	17 (89,5%)	74 (86%)
	После пандемии	14 (73,7%)	36 (75%) $p_1 = 0,03$	9 (47,4%) $p = 0,006$	59 (69%) $p = 0,007$
ОРИ более 4 раз за год	До пандемии	3 (15,8%)	7 (14,6%)	2 (10,5%)	12 (14%)
	После пандемии	5 (26,3%)	12 (25%)	10 (52,6%) $p = 0,006$ $p_1 = 0,03$	27 (31%) $p = 0,007$
Пневмонии, отиты	До пандемии	1 (5,3)	1 (2,1%)	3 (15,8%)	5 (5,8%)
	После пандемии	0 (0%)	2 (4,2%)	9 (47,4%) $p = 0,037$	11 (12,8%)

n — количество наблюдений; p — статистическая значимость различий между периодами наблюдения; p_1 — статистическая значимость различий между 2 и 3 группами (χ^2 Пирсона; $p < 0,05$).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика структуры сопутствующей патологии детей 7–14 лет
после перенесенной новой коронавирусной инфекции**

Литера МКБ-10	Структура сопутствующих заболеваний	Периоды наблюдения	1 группа (n = 19)	2 группа (n = 48)	3 группа (n = 19)	Всего (n = 86)
E00-90	Болезни эндокринной системы, в том числе *	До пандемии	1 (5,3%)	10 (20,8%)	10 (52,6%) $p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,011$	21 (24,4%)
		После пандемии	1 (5,3%)	9 (18,8%)	16 (84,2%) $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	26 (30,2%)
	Расстройство питания и нарушение обмена веществ	До пандемии	0 (0%)	4 (8,3%)	5 (26,3%) $p_1 = 0,017$	9 (10,5%)
		После пандемии	0 (0%)	7 (14,6%)	10 (52,6%) $p_1 < 0,001$, $p_2 = 0,002$	17 (19,8%) $p = 0,048$
G00-99	Болезни нервной системы	До пандемии	2 (10,5%)	8 (16,7%)	0 (0%)	10 (11,6%)
		После пандемии	4 (21%)	12 (25%)	2 (10,5%)	18 (20,9%) $p = 0,048$
H00-59	Болезни глаза и его придаточного аппарата	До пандемии	1 (5,3%)	6 (12,5%)	0 (0%)	7 (8,1%)
		После пандемии	2 (10,5%)	8 (16,7%)	4 (21%) $p = 0,04$	14 (16,3%) $p = 0,048$

n — количество наблюдений; p — статистическая значимость различий между периодами наблюдения; p_1 — статистическая значимость различий между 1 и 3 группами; p_2 — статистическая значимость различий между 2 и 3 группами (χ^2 Пирсона; $p < 0,05$).

ни нервной системы (20,9%) в 1,9 раза чаще диагностировали после COVID-19 ($p < 0,05$), независимо от формы тяжести заболевания ($p > 0,05$). До пандемии в 11,6% случаев выставлены неврологические заболевания (нейроциркуляторная дистония). Нельзя исключить субъективного ощущения жалоб пациентами. В 2 раза увеличилась частота болезней глаза после COVID-19 (16,3% против 8,1%; $p < 0,05$), чаще после среднетяжелой, чем бессимптомной и легкой форм (в 2 и 1,3 раза соответственно; $p < 0,05$), что, возможно, обусловлено длительным применением электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в период локдауна.

Число случаев патологии желудочно-кишечного тракта не изменилось, сохраняется высокая встречаемость кариеса ($p > 0,05$), преимущественно за счет патологических процессов твердой ткани зуба. Болезни дыхательной системы зафиксированы у 4,7% пациентов после новой коронавирусной инфекции. До инфицирования SARS-CoV-2 бронхолегочные заболевания установлены у 3,5% детей, ведущее место принадлежит бронхиальной астме и аллергическому риниту. Заболевания кожи с одинаковой частотой регистрировали у 3,5% обследованных, как до пандемии, так и после ($p > 0,05$). В единичных случаях обнаружили патологию мочевыделительной системы, а также болезни крови (по 1,2%).

Обсуждение

В литературе ограничены данные катамнестического наблюдения за детьми после новой коронавирусной инфекции, что обосновывает актуальность и необходимость дальнейшего изучения для своевременной разработки комплекса реабилитационных мероприятий. По результатам нашего исследования, у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), стали чаще регистрировать ОРИ, в том числе осложненные, что, возможно, обусловлено выявленными отклонениями в иммунном ответе [1]. По данным Оленьковой О.М., у пациентов после среднетяжелой формы коронавирусной инфекции в иммунной системе происходят изменения, которые не восстанавливаются даже по истечении длительного периода времени после болезни: так, остается значительным содержание циркулирующих иммунных комплексов при пониженном уровне общих иммуноглобулинов [15]. Аналогичные данные получены при динамическом наблюдении за детьми после гриппа А (H1N1), где показано, что ОРИ более 4 раз в год отметили 17,1% пациентов до гриппа А(H1N1), тогда как после гриппа число рекуррентных инфекций увеличилось на 17,7% [17, 18]. В течение года после перенесенной НКВИ при обращении за медицинской помощью у 35 детей (41%) диагностировали впервые выявленные хронические заболевания. За аналогичный период

у пациентов до 18 лет, проживающих в г. Уфе, зафиксировано 30,2% случаев [19]. Единственным способом ограничить распространение вируса, особенно во время первых волн COVID-19, когда вакцина только разрабатывалась, являлся карантин. Закрытие школ привело к ухудшению диспансерного наблюдения за детьми и несоблюдению программ питания. Более того, на первом этапе карантина прекращены все виды физической активности, как в помещении, так и на открытом воздухе, что в сочетании с малоподвижным образом жизни привело к увеличению индекса массы тела у детей и росту распространенности ожирения. В нашем наблюдении расстройство питания зафиксировали у 19,8% пациентов, что совпадает с международными публикациями [20]. Сахарный диабет — важное заболевание с нарушением метаболического обмена — регистрировали у 1,2% детей, что в 3,3 раза ниже, чем опубликовано у других авторов [19]. Известно, что РНК- и ДНК-вирусы тропны к β -клеткам поджелудочной железы и инфекция способна вызывать прямой клеточный лизис. Вероятно, что вирус SARS-CoV-2 превращает инфицированную клетку в мишень для иммунной системы. Однако патогенез развития сахарного диабета после новой коронавирусной инфекции остается открытым (неясным). При длительном наблюдении за пациентами детского возраста после COVID-19 симптомы дистонии фиксировали в 81,3% случаев [23], в нашем исследовании в 20,9% случаев, что совпадает с данными Жмаевой Л.И., где астенический синдром диагностирован в 22,7% случаев [24], тогда как во взрослой практике у каждого второго пациента (94/159) регистрировали нарушение сна и астению, депрессию — у 38% (61/159) [13, 14]. Патофизиологическим механизмом, ответственным за возникновение различных неврологических симптомов при COVID-19, является способность SARS-CoV-2 индуцировать цитокиновый шторм, который запускает каскад свертывания крови, вызывая тромботические осложнения, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, чем и объясняется увеличение числа регистрации заболеваемости нервной системы у взрослых [25]. Проявление глазных заболеваний диагностируют как в острый период COVID-19, так и в отдаленный, распространенность составляет от 2 до 32% [26]. В наблюдении Т.М. Черновой представлено снижение зрения у 0,4% детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию [21], однако нами зарегистрировано значительное увеличение числа случаев болезней глаза и придаточного аппарата (16,3%), вероятно, вследствие прекапиллярной окклюзии артериол сетчатки за счет гиперкоагуляции связанного с отложением сгустков фибрина в сосудах [19].

В нашем исследовании диспептических симптомов у детей после COVID-19 не зарегистрировано, в отличие от опубликованных данных [21]. Возможно, причина гастроинтестинальных симптомов в большей степени связана с субъективизмом жалоб, а также нельзя исключить роль антибактериальной терапии.

Нами не установлено значительных отличий по числу вновь выявленных заболеваний как до новой коронавирусной инфекции, так и в постковидный период у детей по заболеваниям бронхолегочной системы, кожи и подкожной клетчатки, мочевыделительной системы.

Заключение

Проспективное одноцентровое клиническое исследование комплексного состояния здоровья детей через 1,5 года после новой коронавирусной инфекции в зависимости от формы тяжести, включающее оценку частоты регистрации ОПИ верхних и нижних дыхательных путей, анализ структуры сопутствующей патологии, позволило установить увеличение зарегистрированных случаев рекуррентных инфекций у реконвалесцентов среднетяжелой формы COVID-19. Динамическое наблюдение за пациентами после COVID-19 свидетельствует о росте в 1,5 раза случаев сопутствующей патологии. У школьников, перенесших среднетяжелую форму заболевания, наиболее часто наблюдается возрастание расстройств питания и нарушения обмена веществ, а также болезней глаза и его придаточного аппарата. У обследованных зафиксировано увеличение числа болезней нервной системы независимо от формы COVID-19.

Литература

1. Neeland MR. et al. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun.* 2021 Feb 17;12(1):1084. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21414-x>.
2. Wilk AJ. et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1070-1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>.
3. Loske J. et al. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol.* 2022 Mar; 40(3):319-324. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>.
4. Winkley K. et al. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep.* 2021 Aug 5;11(1):15927. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95532-3>.
5. Cusenza F. et al. Silence of the Lambs: The Immunological and Molecular Mechanisms of COVID-19 in Children in Comparison with Adults. *Microorganisms.* 2021 Feb 7;9(2):330. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020330>.
6. Петрова, М.С. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / М.С. Петрова, М.А. Хан // Вестник восстановительной медицины. — 2021. — № 20 (4). — С. 4 — 12. — <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-4-12>
7. Гетманская, Ю.М. Реабилитация тяжелых больных после коронавирусной инфекции в рамках госпитализации

в реабилитационном отделении. Анализ конкретных случаев / Ю.М. Гетманская, Ю. Тререр // Вестник восстановительной медицины. — 2021. — № 20 (2). — С. 4–10. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-2-4-10>.

8. WHO. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. <https://www.who.int> (дата обращения: 06.03.2023)

9. Zhao YM. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clinical Medicine*. 2020 Aug;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.

10. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):914-921. <https://doi.org/10.1111/apa.15673>.

11. Hartshorn KL. Innate Immunity and Influenza A Virus Pathogenesis: Lessons for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 22;10:563850. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.563850>.

12. Белова, Е.Б. Опыт проведения углубленной диспансеризации граждан, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е.Б. Белова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2021. — Т. 26, № 4. — С. 47–48. — https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_4_47.

13. Деева, М.В. Неврологические осложнения у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции (covid-19) с поражением легких / М.В. Деева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 6—1. — <https://doi.org/10.17513/spno.32371>.

14. Идрисова, Г.Б. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Г.Б. Идрисова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 3. — С. 15–20. — <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20>.

15. Оленькова, О.М. Сравнительная клинко-иммунологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста в острый и отдаленный после болезни периоды / О.М. Оленькова [и др.] // Детские инфекции. — 2023. — Т. 22, № 4(85). — С. 20–27. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27>.

16. Методические рекомендации Министерство здравоохранения Российской Федерации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей». Версия 2 (03.07.2020). — <https://static-0.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 11.03.2023).

17. Говорин, А.В. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09 / А.В. Говорин. — Новосибирск, 2015. — 303 с.

18. Левченко, Н.В. Результаты катamnестического наблюдения за детьми после гриппа А/H1N1/09 / Н.В. Левченко, И.К. Богомолова, С.А. Чаванина // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — № 2. — С. 12–16.

19. Гирфанова, М.Н. Состояние здоровья детей в постинфекционном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции / М.Н. Гирфанова, А.В. Юрьева, А.В. Бурангулова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. — 2022. — № 55. — С. 23–27.

20. Jha S, Mehendale AM. Increased Incidence of Obesity in Children and Adolescents Post-COVID-19 Pandemic: A Review Article. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29348. <https://doi.org/10.7759/cureus.29348>.

21. Чернова, Т.М. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения / Т.М. Чернова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 96–106. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>.

22. Жалимова, В.Р. Динамика некоторых функциональных и структурных показателей зрительного анализатора в раннем периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / В.Р. Жалимова, Н.Н. Харитонова // Известия Российской военно-медицинской академии. — 2021. — Т. 40, № S1-3. — С. 107–110.

23. Феклина, Я.Ю. Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Я.Ю. Феклина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2021. — Т. 31, № 6. — С. 23–28. — <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-23-28>.

24. Жмаева, Л.И. Состояние здоровья детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л.И. Жмаева, Е.Н. Серебрякова // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20, № 7. — С. 19–21.

25. Paliogiannis P. et al. D-dimer concentrations and Covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health* 2020, 8, 432

26. Jevnikar K. et al. An update on COVID-19 related ophthalmic manifestations. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2021. vol. 29. no. 4. P. 684-689. 6. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Reviews in the Neurosciences*. 2021. vol. 32. no. 3. P. 351-361.

References

1. Neeland MR, Bannister S, Clifford V, Dohle K, Mulholland K, Sutton P, Curtis N, Steer AC, Burgner DP, Crawford NW, Tosif S, Saffery R. Innate cell profiles during the acute and convalescent phase of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Commun*. 2021 Feb 17;12(1):1084. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21414-x>.

2. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, Ivison GT, Ranganath T, Vergara R, Hollis T, Simpson LJ, Grant P, Subramanian A, Rogers AJ, Blish CA. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1070-1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>.

3. Loske J, Röhm J, Lukassen S, Stricker S, Magalhães VG, Liebig J, Chua RL, Thürmann L, Messingschlager M, Seegebarth A, Timmermann B, Klages S, Ralser M, Sawitzki B, Sander LE, Corman VM, Conrad C, Laudi S, Binder M, Trump S, Eils R, Mall MA, Lehmann I. Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Biotechnol*. 2022 Mar;40(3):319-324. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01037-9>.

4. Winkley K, Banerjee D, Bradley T, Koseva B, Cheung WA, Selvarangan R, Pastinen T, Grundberg E. Immune cell residency in the nasal mucosa may partially explain respiratory disease severity across the age range. *Sci Rep*. 2021 Aug 5;11(1):15927. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95532-3>.

5. Cusenza F, Davino G, D'Alvano T, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Principi N, Esposito S. Silence of the Lambs: The Immunological and Molecular Mechanisms of COVID-19 in Children in Comparison with Adults. *Microorganisms*. 2021 Feb 7;9(2):330. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020330>.

6. Petrova M.S., Khan M.A. Medical Rehabilitation of Children after a New Coronavirus Infection COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 20 (4): 4-12. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-4-4-12>. (In Russ.)

7. Hetmanskaya Yu.M., Treger Yu. Rehabilitation of severe patients after coronavirus infection as part of hospitalization in the rehabilitation department. Analysis of specific cases. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2021; 20 (2): 4-10. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2021-20-2-4-10>. (In Russ.)

8. WHO. 2020. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. — URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 11.03.2023).
9. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, Jia JL, Li LM, Mao HL, Zhou XM, Luo H, Gao YF, Xu AG. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.
10. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):914-921. <https://doi.org/10.1111/apa.15673>.
11. Hartshorn KL. Innate Immunity and Influenza A Virus Pathogenesis: Lessons for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 22;10:563850. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.563850>.
12. Belova E.B., Budnikova N.V., Shakleina A.Y., Ushakova S.E. Experience of in-depth medical examination of citizens who have had a new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021. Vol. 26, No. 4. pp. 47-48. https://doi.org/10.52246/1606-8157_2021_26_4_47. (In Russ.)
13. Deeva M.V., Kicherova O.A., Reichert L.I., Akhmetyanov M.A., Makarova D.V., Yaroslavskaya E.I., Petelina T.I., Hartung K.A. Neurological complications in patients after a new coronavirus infection (covid-19) with lung damage. *Modern problems of science and education*. 2022. № 6-1; <https://doi.org/10.17513/spno.32371>. (In Russ.)
14. Idrisova G.B., Galikeeva A.Sh., Sharafutdinov M.A., Zinnurova A.R., Valiev A.Sh. Features of manifestations of chronic diseases after a coronavirus infection COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2022. vol. 21, No. 3. pp. 15-20. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20>. (In Russ.)
15. Olenkova O.M., Kovtun O.P., Beikin Ya.B., Sokolova A.S. Comparative clinical and immunological characteristics of the course of the new coronavirus infection COVID-19 in children of different ages in acute and long-term periods after illness. *Children infections*. 2023;22(4):20-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-20-27> (In Russ.)
16. Methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children". Version 2 (03.07.2020). <https://static-0.minzdrav.gov.ru> (accessed: 11.03.2023). (In Russ.)
17. Govorin A.V. Clinical and pathogenetic characteristics of influenza H1N1/09. *Novosibirsk*. 2015. 303p. (In Russ.)
18. Levchenko, N.V., Bogomolova I.K., Chavanina S.A. Results of catamnestic observation of children after influenza A/H1N1/09. *Zabaikalsky medical bulletin*. 2014. N. 2. pp. 12-16. (In Russ.)
19. Girfanova M.N., Yurieva A.V., Burangulova A.V. The state of health of children in the post-infectious period after the coronavirus infection. *Bulletin Bashkir State Medical University* — 2022. — № S5. — С. 23-27. (In Russ.)
20. Jha S, Mehendale AM. Increased Incidence of Obesity in Children and Adolescents Post-COVID-19 Pandemic: A Review Article. *Cureus*. 2022 Sep 20;14(9):e29348. <https://doi.org/10.7759/cureus.29348>
21. Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V., Zherebtsova A.A., Gusarova N.S., Khabarova Yu.S., Bulygina V.V., Shakhrai D.E., Zhiglova A.V., Tsvetkova E.A. Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up. *Journal Infectology*. 2022;14(2):96-106. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106>. (In Russ.)
22. Zhalimova V.R., Kharitonova N.N. Dynamics of some functional and structural indicators of the visual analyzer after a new coronavirus infection covid-19. *Izvestia of the russian military medical academy*. — 2021. — Т. 40, № S1-3. — P. 107-110. (In Russ.)
23. Feklina I.Yu., Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Tashchyan O.V. Irritable Bowel Syndrome Onset after New Coronavirus Infection COVID-19. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):23-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-6-23-28>. (In Russ.)
24. Zhmaeva L.I., Serebryakova E.N. Health status of children after the new coronavirus infection. *Practical medicine*. 2022. Vol. 20, 17, P. 19-2. (In Russ.)1
25. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2020 Aug 4;8:432. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00432>.
26. Jevnikar K, Jaki Mekjavic P, Vidovic Valentincic N, Petrovski G, Globocnik Petrovic M. An Update on COVID-19 Related Ophthalmic Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 May 19;29(4):684-689. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1896008>. Epub 2021 Apr 7.

Авторский коллектив:

Богомолова Ирина Кимовна — заведующий кафедрой педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(3022)35-43-24 доб. 164, e-mail: bogomolova_ik@mail.ru

Бабкин Артем Александрович — ассистент кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии; тел.: +7-914-504-95-27, e-mail: aa-babkin@mail.ru

Переогодова Валентина Николаевна — ассистент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-924-475-52-97, e-mail: v.peregoedova@mail.ru



КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕНОСИМОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ГРИППОЗНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ СПЛИТ-ВАКЦИНЫ «ФЛЮ-М» У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ

А.М. Королюк^{1,2}, В.Н. Краева¹, Л.А. Зазимко¹, Ю.А. Коромзин¹, Э.А. Рузанова¹, Н.Н. Савина¹, Е.В. Рыськова¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical trial of tolerability, safety and immunogenicity of influenza inactivated split-vaccine Flu-M in children aged 6 to 17 years

A.M. Korolyuk^{1,2}, V.N. Kraeva¹, L.A. Zazimko¹, Yu.A. Koromzin¹, E.A. Ruzanova¹, N.N. Savina¹, E.V. Ryskova¹

¹ Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: оценка переносимости, безопасности и иммуногенности гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «Флю-М» при однократной иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное рандомизированное клиническое исследование гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «Флю-М» при иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет (препарат сравнения — вакцина «Ультрикс»). На I этапе исследовали детей в возрасте от 12 до 17 лет включительно (300 детей), на II этапе — в возрасте от 6 до 12 лет (300 детей). Добровольцев каждой возрастной категории рандомизировали в соотношении 1:1 в 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту, одну прививали вакциной «Флю-М», другую — вакциной «Ультрикс». Наблюдение, включающее различные лабораторные и клинические исследования, продолжалось в течение 28 суток от момента вакцинации.

Результаты. Установлено, что обе вакцины хорошо переносились детьми обеих возрастных групп. Тяжелых или серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано. По всем критериям оценки иммуногенности вакцина «Флю-М» не уступала вакцине сравнения «Ультрикс».

Заключение. Вакцина гриппозная инактивированная расщепленная «Флю-М» производства Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток одобрена к применению для специфической профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 до 17 лет на территории Российской Федерации, Республики Беларусь, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT 05317767).

Ключевые слова: переносимость, безопасность, иммуногенность, вакцины «Флю-М» и «Ультрикс», дети от 6 до 17 лет.

Abstract

Purpose. To evaluate the tolerability, safety and immunogenicity of influenza inactivated split flu vaccine Flu-M during single immunization of children aged 6 to 17 years.

Materials and methods. A multicentre double-blind comparative randomised clinical trial of influenza inactivated split vaccine Flu-M for immunisation of children aged 6 to 17 years (the reference agent — Ultrix vaccine) was conducted. Children aged 12 to 17 years inclusive (300 children) were studied at stage I, and children aged 6 to 12 years (300 children) at stage II. Volunteers of each age category were randomised 1:1 into 2 groups comparable in sex and age, one was vaccinated with Flu-M vaccine and the other with Ultrix vaccine. The follow-up, including various laboratory and clinical tests, lasted for 28 days from the time of vaccination.

Results. Both vaccines were well tolerated by children aged 12 to 17 years and by children aged 6 to 12 years. There were no severe or serious adverse events. By all criteria of immunogenicity evaluation, vaccine Flu-M was not inferior to the comparison vaccine Ultrix.

Conclusion. Influenza inactivated split Flu-M vaccine produced by SPbNIIVS is approved for use for specific prophylaxis of influenza in children aged 6 to 17 years in the Russian Federation, the Republic of Belarus, Latin America and the Caribbean. The trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT 05317767).

Key words: tolerability, safety, immunogenicity, Flu-M and Ultrix vaccines, children 6 to 17 years of age.

Введение

Лечение и профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) является социальной, медицинской и экономической проблемой. Особое место в этиологии респираторных инфекций занимают вирусы гриппа, обладающие высоким пандемическим потенциалом [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при ежегодных сезонных эпидемиях гриппа заболевают до 10% взрослых и 20–30% детей, а смертность от гриппа и его осложнений составляет 250–500 тыс. человек ежегодно [2]. Дети школьного возраста (с 6 до 17 лет) являются контингентом, наиболее уязвимым по риску заболевания гриппом [3, 4]. Этому способствует большое количество контактов, стрессовые ситуации и другие факторы, ослабляющие иммунную защиту.

Наиболее эффективным способом профилактики гриппа и снижения риска развития тяжёлых осложнений у детей 6–17 лет является вакцинация [1, 5, 6]. Это положение отражено в приказе Министерства здравоохранения России от 6 декабря 2021 г. №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» [7], в котором выделена группа учащихся 1–11 классов. Для сезонной профилактики гриппа применяют инактивированные вакцины, которые содержат убитый вирус или его фрагменты. Приоритетом пользуются расщеплённые (синоним — сплит) и субъединичные вакцины как наименее реактогенные [2, 8]. Наличие в них наружных, а в случае сплит-вакцин и внутренних белков вакцинных штаммов вируса гриппа способствует формированию полноценного иммунитета и позволяет обеспечить эффективную эпидемиологическую защиту населения в случае появления новых вариантов вируса гриппа [9, 10, 11].

В 2018 г. была зарегистрирована гриппозная инактивированная расщеплённая вакцина «Флю-М», разработанная Санкт-Петербургским научно-исследовательским институтом вакцин и сывороток (СПбНИИВС). Клинические исследования на взрослых от 18 до 60 лет, а затем на детях в возрасте от 6 месяцев до 9 лет показали, что данная вакцина характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью [12–14]. В данной статье представлены результаты изучения прививочных свойств вакцины «Флю-М» для детей в возрасте от 6 до 17 лет в сравнении с гриппозной сплит-вакциной «Ультрикс».

Материалы и методы исследования

Данное клиническое исследование с участием детей в возрасте от 6 до 17 лет включительно выполнено в 2020 г. в соответствии с протоколом № ФЛЮ-III-Д-07/19, версия 2.0 от 18.11.2019 г. в 2 клинических центрах: в Перми — в городской детской клинической поликлинике (ГДКП) № 5 и в Санкт-Петербурге — в ООО «Медицинские технологии».

Дизайн исследования — двойное слепое сравнительное рандомизированное исследование переносимости, безопасности и иммуногенности вакцины «Флю-М» (вакцина гриппозная инактивированная расщеплённая) в сравнении с вакциной «Ультрикс», фаза IIIb.

Исследуемый иммунобиологический препарат «Флю-М» представляет собой гриппозную инактивированную вакцину без консерванта. МНН: вакцина для профилактики гриппа (инактивированная). В 1 дозе (0,5 мл) содержатся по 15 мкг гемагглютинина штаммов вируса гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и вируса гриппа типа В, культивированных на куриных эмбрионах. Штаммовый состав вакцины обновляется в соответствии с рекомендациями ВОЗ на текущий эпидемический сезон. Производитель: СПбНИИВС. Номер серии исследуемого препарата: 31-1219, срок годности до декабря 2020 г.

Препаратом сравнения явилась вакцина гриппозная инактивированная расщеплённая «Ультрикс» производства ООО «ФОРТ», Россия, не содержащая консервант, аналогичная по составу исследуемому препарату. Вакцина «Ультрикс» разрешена в РФ с 2008 г. для взрослых, применение для детей с 6 месяцев одобрено с 2019 г. [15]. Номер серии исследуемого препарата: 030619, срок годности до июня 2020 г.

На проведение данного клинического исследования было получено разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 733 от 24.12.2019 г.). Работа проведена в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза № 79 от 03.11.2016 г. и этическими принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения в исследование добровольцев в возрасте от 12 лет 0 месяцев 0 дней до 17 лет 11 месяцев 30 дней (в дальнейшем — от 12 до 17 лет): здоровые дети обоего пола этого возраста; наличие письменного и датированного информированного согласия добровольца (дети в возрасте от 14 до 17 лет) и одного из родителей на участие в исследовании, если доброволец живет половой жизнью — применение эффективных методов контрацепции в течение 30 дней, предшествующих вакцинации, и согласие продолжать применение

ние данных методов контрацепции во время исследования и в течение 2 месяцев после вакцинации; для девушек с *menstris* в анамнезе — отрицательные результаты теста на беременность.

Критерии включения для детей в возрасте от 6 лет 0 месяцев 0 дней до 11 лет 11 месяцев 30 дней (в дальнейшем — от 6 до 11 лет): здоровые дети обо-его пола этого возраста, наличие письменного и датированного информированного согласия одно-го из родителей на участие в исследовании.

Добровольцам требовалось заполнять дневник самонаблюдения (за детей от 6 до 11 лет заполняли родители) и своевременно приходить на контрольные визиты.

Основные критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе перенесенного заболевания гриппом или проведенная ранее вакцинация от гриппа в течение 6 месяцев до начала исследования; вакцинация любой вакциной менее чем за 30 дней до участия в исследовании, серьезная поствакцинальная реакция на предыдущую вакцинацию; аллергические реакции на компоненты вакцин в анамнезе; заболевание кроветворной системы в анамнезе, онкологические заболевания; носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В и С в анамнезе, в том числе и у родителей; хронические заболевания в стадии обострения; для детей старшей возрастной группы — курение, употребление наркотиков или злоупотребление алкоголем в анамнезе и др. (всего около 20 критериев не включения, касающихся в том числе физи-

ческого и психического здоровья родителей). Исследование проводилось в 2 этапа с участием детей двух возрастных групп: от 12 до 17 лет (I этап) и от 6 до 11 лет (II этап). Дизайн исследования схематически представлен на рисунке.

На I этапе по результатам клинико-лабораторного скрининга для участия в исследовании были отобраны 300 детей в возрасте от 12 до 17 лет, которые были рандомизированы в 2 группы в соотношении 1:1. Дети группы 1 (группа наблюдения, N=150) были привиты вакциной «Флю-М» однократно внутримышечно в дозе 0,5 мл; дети группы 2 (группа сравнения, N=150) были аналогичным образом привиты вакциной «Ультрикс».

По результатам оценки переносимости и безопасности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» в первые 7 суток после вакцинации добровольцев на I этапе было составлено «Заключение по оценке переносимости и безопасности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» при участии детей в возрасте от 12 до 17 лет» и подано в Минздрав России и в локальные этические комитеты вместе с уведомлением о продолжении исследования у детей в возрасте от 6 до 11 лет.

Основным критерием перехода ко II этапу было различие в частоте нежелательных явлений (НЯ), связь с приемом препарата которых классифицирована как определенная или вероятная между группами I этапа в пользу препарата сравнения не более 25%. Иными словами, верхняя граница дву-

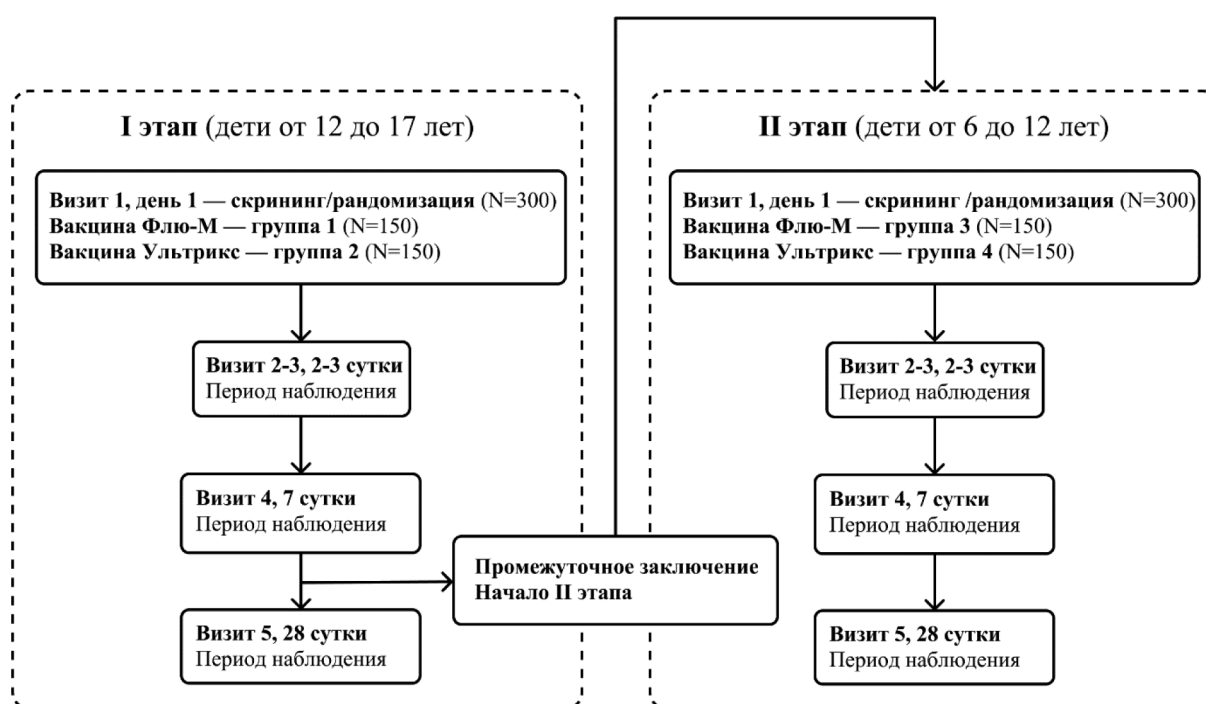


Рис. Графическая схема дизайна исследования

стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ультрикс» не должна была превышать границу в 25%. Настоящие критерии были основаны на первичных точках оценки переносимости и безопасности с учетом дизайна исследования. По результатам промежуточного анализа все вышеуказанные критерии были соблюдены, что позволило продолжить исследование на II этапе.

Переносимость и безопасность вакцины «Флю-М» на обоих этапах КИ оценивали по частоте развития нежелательных явлений (местных и системных реакций) и степени их выраженности, результатам оценки показателей жизненно важных функций, результатам физикального обследования и неврологического осмотра, показателям клинического и биохимического анализов крови, общего IgE, результатам общего анализа мочи.

Местные реакции оценивали по величине участка гиперемии, отека и болезненности в месте введения препарата, системные реакции — по степени повышения температуры тела и выраженности других симптомов (повышенной утомляемости, головной боли, головокружения, артралгии, миалгии, боли в животе и др.).

Оценка выраженности поствакцинальных местных и системных реакций проводилась по следующим критериям: слабая степень выраженности реакции — гиперемия диаметром до 50 мм или инфильтрат диаметром до 25 мм, наличие слабовыраженных симптомов системных реакций, гипертермия от 37,0 до 37,5°C соответственно; средняя степень выраженности — гиперемия диаметром более 50 мм или инфильтрат диаметром 26 — 50 мм, симптомы системных реакций, заметно нарушающие нормальную ежедневную деятельность, гипертермия от 37,6 до 38,5°C; сильная реакция — инфильтрат более 50 мм в диаметре, симптомы, препятствующие нормальной ежедневной деятельности, температура более 38,6°C.

Активное наблюдение в течение первых 2 дней после вакцинации проводили в условиях поликлиники на визитах добровольцев. На 3-й день после вакцинации добровольцы или родители (на II этапе) получали дневник самонаблюдения, в который вносили данные об общем состоянии, температуре тела, наличии поствакцинальных реакций, осложнений и нежелательных явлений.

На 7-й день после вакцинации добровольцы или родители посещали клинику, где внесенные в дневники данные анализировали специалисты. Самонаблюдение с ежедневной регистрацией оценки состояния здоровья в дневниках продолжалось по 28-й день.

Безопасность вакцины оценивали по результатам физикального и неврологического осмотра,

показателям общего и биохимического анализов крови, анализа мочи, в динамике перед вакцинацией и на 3-и и 28-е сутки после введения вакцины. Содержание общего IgE определяли перед вакцинацией и на 28-е сутки после введения вакцины.

В качестве описательных характеристик клинических и лабораторных показателей приводились средние величины, стандартные отклонения, квартили, минимальные и максимальные величины, а также частоты и размеры выборки в зависимости от характера данных. В связи с различными нормальными значениями в исследовательских центрах для межгрупповых сравнений лабораторных показателей применялись двухфакторный дисперсионный анализ с фиксированным фактором «Препарат» и случайным фактором «Исследовательский центр». Для остальных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента, а для показателей с распределением, значительно отклоняющимся от нормального, применялся критерий Манна — Уитни.

Для анализа количественных показателей в динамике использовался дисперсионный анализ с повторными измерениями. Показатели с распределением, значительно отклоняющимся от нормального, анализировались с помощью анализа Фридмана. Для оценки вида распределения применялся графический метод. Частотный анализ проводился с помощью критерия χ^2 . Для анализа динамики дихотомических признаков использовался критерий Кохрена.

Вывод о сопоставимости сравниваемых вакцин по показателям безопасности и переносимости сделан на допущении, что верхняя граница двустороннего 95% ДИ разности между частотой НЯ в группах «Флю-М» и «Ультрикс»® не должна превышать границу в 25%. Этот же принцип применялся при сравнительной оценке частот клинически значимых отклонений в показателях физикального осмотра, лабораторных анализов, неврологического статуса после применения обеих вакцин.

Иммуногенность (эффективность) вакцины определяли по результатам титрования антител в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) к подтипам вирусов гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В в сыворотках крови привитых. При этом анализировали уровень средней геометрической титра антител (СГТ), уровень сероконверсии, уровень серопротекции и показатель фактора сероконверсии.

Уровнем серопротекции считали долю субъектов, у которых образовался защитный титр антител не менее 1:40 после вакцинации; уровень сероконверсии определяли как долю субъектов с титром антител до вакцинации < 1:10 и титром антител после вакцинации > 1:40 или с титром РТГА

до вакцинации $>1:10$ и минимум 4-кратным его увеличением после вакцинации в сравнении с исходным; фактор сероконверсии оценивали как кратность прироста титра антител по сравнению с исходным уровнем. Сравнительная оценка иммуногенности вакцин проводилась на 28-е сутки после вакцинации.

Степень сопоставимости иммуногенной активности «Флю-М» и вакцины «Ультрикс» оценивалась на основе 95% двусторонних ДИ по соотношению средних геометрических титров антител после вакцинации в сравниваемых группах добровольцев ко всем подтипам вируса гриппа. Верхняя граница двустороннего 95% ДИ отношения средних геометрических титров антител после вакцинации (вакцина сравнения СГТ / исследуемая вакцина СГТ) не должна была превышать 1,5 для каждого совпадающего подтипа вируса гриппа.

Постановка РТГА выполнялась в соответствии с МУ 3.3.2.1758-03 [16].

Для доказательства иммунологической эффективности исследуемой вакцины рассчитывались 95% ДИ для показателей серопротекции и сероконверсии с условием, что нижняя граница указанного интервала для уровня серопротекции должна быть $\geq 70\%$, для уровня сероконверсии — $\geq 40\%$ [17].

В качестве основной гипотезы исследования для 3 штаммов вируса гриппа проверялась гипотеза о наименьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по показателю отношения средних геометрических титров антител в следующей формулировке: верхняя граница двустороннего 95% ДИ отношения средних геометрических титров антител после вакцинации не должна превышать 1,5 для каждого совпадающего подтипа вируса гриппа. Для данного анализа была введена поправка на исходный уровень титров антител. Значение титров после вакцинации было

скорректировано на основе обобщенной линейной модели (GLM), в которой значение исходного титра использовалось в качестве ковариаты, а тип вакцины в качестве фактора модели, т.е. рассчитывались скорректированные СГТ. Данная модель применялась к логарифмированным данным и полученные результаты потенцировались. Для проверки гипотезы наименьшей эффективности критический уровень значимости составлял 2,5%. Во всех остальных тестах использовался уровень значимости 5%.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 21 и программной среды вычислений R.

Результаты исследования

Оценка безопасности и переносимости вакцины «Флю-М». За весь период поствакцинального наблюдения за детьми обеих возрастных групп у некоторых привитых были реакции в виде гиперемии, боли, уплотнения, отека в месте введения препарата и повышения температуры тела. У части детей отмечалось более одной реакции (табл 1).

Все зарегистрированные НЯ имели легкую степень тяжести, за исключением НЯ в виде повышения температуры тела средней степени тяжести у 2 детей младшей возрастной группы. Во всех случаях связь местных реакций в месте введения вакцины и повышение температуры у детей младшей возрастной группы была расценена врачом-исследователем как определенная. НЯ в виде желудочно-кишечных нарушений, нарушений со стороны нервной системы, инфекции и инвазии у детей младшей возрастной группы были расценены как не связанные с вакцинацией. Нежелательные явления, особенно реакции в месте введения, развивались в основном в течение первых 3 дней по-

Таблица 1

Нежелательные явления (НЯ) у вакцинированных детей в возрасте от 6 до 17 лет

Общие нарушения и реакции в месте введения вакцины	12 – 17 лет			6 – 11 лет		
	Группа 1. «Флю-М». N = 150, n (%) / E	Группа 2. «Ультрикс». N = 150, n (%) / E	Всего N = 300, n (%) / E	Группа 3. «Флю-М». N = 150, n (%) / E	Группа 4. «Ультрикс». N = 150, n (%) / E	Всего N = 300, n (%) / E
Реакции в месте введения вакцины	5 (3,3%) / 6	10 (6,7%) / 15	15 (5,0%) / 21	24 (16,0%) / 28	14 (9,3%) / 17	38 (12,7%) / 45
Повышение температуры тела	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,7%) / 1	2 (0,7%) / 2
Желудочно-кишечные нарушения	—	—	—	1 (0,7%) / 2	—	1 (0,3%) / 2
Нарушения со стороны нервной системы	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,3%) / 1	1 (0,7%) / 1
Инфекции и инвазии	—	—	—	1 (0,7%) / 1	1 (0,3%) / 1	1 (0,7%) / 1

Данные представлены в виде N, n, E, где N — количество добровольцев в группе; n — количество добровольцев с наличием НЯ; проценты рассчитаны как $100 \times (n/N)$; E — количество НЯ.

сле вакцинации и разрешались самостоятельно не позднее 2–3 суток. Большинству вакцинированных не понадобилась медикаментозная терапия для коррекции нежелательных явлений. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, случаев смерти и случаев прекращения участия в исследовании по причине развития нежелательных явлений.

Расчет общего количества НЯ, а также клинически значимых отклонений в показателях физического осмотра, лабораторных анализов, неврологического статуса в группах «Флю-М» и «Ультрикс» показал, что верхняя граница двустороннего 95% ДИ разности этих показателей не превосходит установленные 25% в обеих возрастных группах. Таким образом, сравниваемые вакцины

«Флю-М» и «Ультрикс» по показателям безопасности и переносимости оказались вполне сопоставимы для обеих возрастных групп.

Оценка иммуногенности вакцины «Флю-М». Как показано ранее (см. рис.), на первом этапе оценивали иммуногенность сравниваемых вакцин при иммунизации детей старшей группы — от 12 до 17 лет. Среди вакцинированных подавляющая часть не имели исходных защитных титров антител к вакцинным штаммам вируса гриппа. Однако уже на 28-е сутки в сывороточных пробах, взятых после введения обеих вакцин, у большинства вакцинированных определяли прирост антител ко всем 3 штаммам вируса гриппа. Результаты оценки иммуногенности исследуемых вакцин даны в таблицах 2–4.

Таблица 2

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» у детей в возрасте от 12 до 17 лет

Подтип вируса	Препарат	nN	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
A (H1N1)	«Флю-М»	150	78	52 (44,1–59,8)	147	98 (94,3–99,3)	54,26	192,48	3,5
	«Ультрикс»	150	70	46,7 (38,9–54,6)	146	97,3 (93,3–99,0)	55,02	166,80	3,0
A (H3N2)	«Флю-М»	150	95	63,3 (55,4–70,6)	124	82,7 (75,8–87,91)	16,55	96,69	5,8
	«Ультрикс»	150	83	55,3 (47,3–63,1)	115	76,7 (69,3–82,7)	16,94	71,60	4,2
B	«Флю-М»	150	111	74 (66,4–80,4)	121	80,7 (73,6–86,2)	8,63	44,08	5,1
	«Ультрикс»	150	103	68,7 (60,9–75,5)	110	73,3 (65,7–79,8)	8,59	41,32	4,8

Данные представлены в виде N, V, ФСК, где N — количество добровольцев в группе; V — вакцинация; ФСК — фактор сероконверсии.

Таблица 3

Результаты оценки иммуногенности вакцины «Флю-М» в сравнении с вакциной «Ультрикс» у детей в возрасте от 6 до 11 лет

Подтип вируса	Препарат	N	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
A (H1N1)	«Флю-М»	150	144	96 (91,5–98,2)	150	100 (97,5–100)	16,47	112,10	6,8
	«Ультрикс»	150	137	91,3 (85,7–94,9)	146	97,3 (93,3–99,0)	16,25	117,40	7,2
A (H3N2)	«Флю-М»	150	145	96,7 (92,4–98,6)	150	100 (97,5–100)	12,54	114,19	9,1
	«Ультрикс»	150	138	92,0 (86,5–95,4)	145	96,7 (92,4–98,6)	10,97	85,35	7,8

Окончание таблицы 3

Подтип вируса	Препарат	N	Уровень сероконверсии		Уровень серопротекции		Средняя геометрическая титра		ФСК
			Абс.	% (95% ДИ)	Абс.	% (95% ДИ)	До V	Через 28 дней после V	
B	«Флю-М»	150	116	77,3 (70,0 – 83,3)	116	77,3 (70,0 – 83,3)	5,80	30,04	5,2
	«Ультрикс»	150	66	44,0 (36,3 – 52,0)	67	44,7 (36,9 – 52,7)	5,41	14,61	2,7

Данные представлены в виде N, V, ФСК, где N – количество добровольцев в группе; V – вакцинация; ФСК – фактор сероконверсии.

Таблица 4

Сравнительная оценка вакцин «Флю-М» и «Ультрикс» по показателю СГТ

Подтип вируса	Препарат	Скорректированный уровень СГТ через 28 дней после V, с учетом поправки на начальный уровень		95% ДИ соотношения СГТ вакцина сравнения / СГТ исследуемая вакцина	
		12 – 17 лет	6 – 11 лет	12 – 17 лет	6 – 11 лет
A (H1N1)	«Флю-М»	192,94	111,97	0,70 – 1,06	0,91 – 1,22
	«Ультрикс»	166,34	117,54		
A (H3N2)	«Флю-М»	97,01	111,74	0,56 – 0,97	0,68 – 0,90
	«Ультрикс»	71,36	87,18		
B	«Флю-М»	44,05	28,92	0,82 – 1,08	0,43 – 0,64
	«Ультрикс»	41,33	15,17		

Для детской популяции отсутствуют специальные критерии иммуногенности гриппозных вакцин. Поэтому при итоговой оценке полученных результатов ориентировались на официально рекомендованные критерии эффективности для взрослых в возрасте 18 – 60 лет (уровень сероконверсии – $\geq 40\%$, уровень серопротекции – $\geq 70\%$, фактор сероконверсии – $\geq 2,5$) [17]. Все полученные показатели критериев оценки иммуногенности при вакцинации детей в возрасте от 12 до 17 лет (см. табл. 2) были выше этих нормативов, что свидетельствует о достаточной иммуногенности и сопоставимости по этому критерию обеих вакцин.

При иммунизации детей младшей возрастной группы (6 – 11 лет) получены сходные результаты по всем критериям оценки эффективности сравниваемых вакцин, что свидетельствует о достаточных и сопоставимых иммуногенных свойствах вакцин «Флю-М» и «Ультрикс» (см. табл. 3).

Проверена гипотеза о неменьшей эффективности вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по показателю отношения СГТ для 3 подтипов вируса гриппа. Как видно, верхние границы ДИ для всех штаммов в обеих возрастных группах не превышают 1,5 (см. табл. 4). Таким образом, доказана неменьшая эффективность вакцины «Флю-М» по сравнению с вакциной «Ультрикс» по СГТ для подтипов A(H1N1), A(H3N2) и B.

В целом, анализ уровней антител на 28-е сутки после вакцинации свидетельствует о выраженной активации иммунной системы в обеих возрастных группах вакцинированных. Показатели иммуногенности изучаемой вакцины «Флю-М» не уступают таковым у зарегистрированной в РФ на момент исследования вакцине сравнения «Ультрикс».

Заключение

В 2020 г. в два этапа проведено многоцентровое двойное слепое сравнительное рандомизированное клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности гриппозной инактивированной расщепленной вакциной «Флю-М» (фаза IIIb) в сравнении с инактивированной расщепленной вакциной «Ультрикс» при иммунизации детей в возрасте от 6 до 17 лет. Результаты исследования убедительно показали, что препарат «Флю-М» производства СПбНИИВС характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности и достаточной иммуногенностью. По всем изученным показателям он не уступает вакцине сравнения «Ультрикс», что позволяет сделать вывод о его полном соответствии международным требованиям к гриппозным вакцинам [8]. Представленные выше результаты клинического исследования позволили рекомендовать вакцину «Флю-М» для применения на территории РФ с целью профилактики гриппа у детей в возрасте от 6 до 17 лет. Данная вакцина за-

регистрирована и успешно применяется в последние годы также в Республике Беларусь, в странах Латинской Америки и Карибского бассейна.

Литература

1. Брико, Н.И. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы / Н.И. Брико [и др.] // *Лечащий врач*. — 2019. — № 12. — С. 53–58.
2. Понежева, Ж.Б. Грипп и иммунопрофилактика / Ж.Б. Понежева, А.Н. Купченко // *Инфекционные болезни*. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 71–79.
3. Таточенко, В.К. Рекомендации по профилактике и контролю гриппа у детей на 2019/2020 г.: позиция Американской академии педиатрии / В.К. Таточенко // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 302–304.
4. Бузицкая, Ж.В. Оценка гуморального иммунного ответа у детей при иммунизации разными типами инактивированных гриппозных вакцин в сезон 2019–2020 года / Ж.В. Бузицкая [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2019. — Т. 25, № 4. — С. 751–758.
5. Шахтактинская, Ф.Ч. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа / Ф.Ч. Шахтактинская [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20, № 4. — С. 333–337.
6. Костинов, М.П. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после её завершения: пособие для врачей / М.П. Костинов; под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (зарегистрирован 20.12.2021 г. № 66435).
8. Токин, И.И. Особенности вакцинации от гриппа в сезоне 2022-2023 / И.И. Токин, Р.Г. Яппаров, Д.А. Лиознов // *Терапия*. — 2022. — Т. 8, № 9. — С. 139–144.
9. Булгакова, В.А. Вакцинация против гриппа у детей — как обстоят дела в текущем сезоне / В.А. Булгакова [и др.] // *Лечащий врач*. — 2020. — № 5. — С. 55–61.
10. Лиознов, Д.А. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырёхвалентной инактивированной субъединичной / Д.А. Лиознов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17, № 3. — С. 23–27.
11. Остерхаус, А.М. Актуальность четырехвалентных гриппозных вакцин. Мировой опыт. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — № 17 (4). — С. 76–83.
12. Фельдблюм, И.В. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых в возрасте 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 20–24.
13. Фельдблюм, И.В. Реактогенность, безопасность и иммуногенность отечественной гриппозной инактивированной расщепленной вакцины «ФЛЮ-М» при иммунизации взрослых 18–60 лет / И.В. Фельдблюм [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2018. — № 5. — С. 31–37.
14. Королюк, А.М. Клиническое исследование переносимости, безопасности и иммуногенности отечественной гриппозной сплит-вакцины «ФЛЮ-М» у детей в возрасте от 6 месяцев до 9 лет / А.М. Королюк [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 67–76.
15. Государственный реестр лекарственных средств. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe89d09a-8d9b-45fa-bb82-740a81904a6d
16. МУ 3.3.2.1758-03. 3.3.2. «Медицинские иммунобиологические препараты. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 28.09.2003 г.)
17. Concept paper on the need of revision of the Note for Guidance: Harmonisation of requirements for equine influenza vaccines Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf

References

1. Briko N.I., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Polezhaeva N.A., Saltykova T.S. // *Lechaschi Vrach..* 2019; 12: 53-58 (in Russian).
2. Ponezheva Zh.B., Kupchenko A.N. // *Infekcionnye bolezni*. 2016; 14, 4:71-79 (in Russian).
3. Tatochenko V.K. // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2019; 18, 4: 302-304 (in Russian).
4. Buzitskaya Zh.V., Popov A.B., Romanovskaya-Romanenko E.A., Sergeeva M.V., Varyushina E.A., Erofeeva M.K., Stukova M.A., Lioznov D.A. // *Medicinskaya immunologiya*. 2023; 25, 4: 751-758 (in Russian).
5. Shakhtakhtinskaya F.C., Namazova-Baranova L.S., Fedosenko M.V., Kaliuzhnaia T.A. // *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2021; 20, 4:333-337 (in Russian).
6. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. // *Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-CoV-2 pandemic / Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin // Manual for Physicians Moscow; MDV Group, 2020 (in Russian).*
7. Prikaz Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.21 № 1122n (in Russian).
8. Tokin I.I., Yapparov R.G., Lioznov D.A. // *Terapiya*. 2022; 8, 9: 130-144 (in Russian).
9. Bulgakova V.A., Celimzaynova L.R., Privalova T.E., Yusupova D.A. // *Lechaschi Vrach*. 2022; 25, 10: 59-61 (in Russian).
10. Lioznov D.A., Kharit S.M., Erofeeva M.K., Zubkova T.G., Gorchakova O.V., Nikolaenko S.L. // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2018; 17, 3: 23-27 (in Russian).
11. Osterhaus A.M. // *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2018; 17, 4: 76-82 (in Russian).
12. Feldblum I.V., Novgorodova S.D., Ignatev G.M., Golodnova S.O., Truhin V.P., Melnikov S.Ya. // *Epidemiologiya, vakcinoprofilaktika* 2018; 17, 1: 20-24 (in Russian).
13. Feldblum I.V., Subbotina K.A., Novgorodova S.D., Ignatev G.M., Alyeva M. Kh., Erofeeva M.K., Leneva V.G., Melnikov S.Ya., Kazakova E.V., Nacharova E.P., Truhin V.P. // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2018, 5: 31-37 (in Russian).
14. Korolyuk A.M., Zazimko L.A., Kraeva V.N., Koromzin Yu. A., Ruzanova E.A., Ekimov A.A., Savina N.N., Ryskova E.V., Truhin V.P. // *Zhurnal infektologii*. 2023, 15, 3: 67-76 (in Russian).
15. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Available from: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=fe89d09a-8d9b-45fa-bb82-740a81904a6d (in Russian).
16. MU 3.3.2.1758-03. 3.3.2. «Meditsinskie immunobiologicheskie preparaty. Metody opredeleniya pokazateley kachestva immunobiologicheskikh preparatov dlya profilaktiki i diagnostiki grippa. Metodicheskie ukazaniya» (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 28.09.2003) (in Russian).
17. Concept paper on the need of revision of the Note for Guidance: Harmonisation of requirements for equine influenza vaccines Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf

Авторский коллектив:

Королук Александр Михайлович — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)735-84-12, +7-911-741-86-85, e-mail: microb3@mail.ru

Краева Валентина Никитична — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.м.н.; тел.: +7-921-585-01-51, e-mail: valentinakraeva15@gmail.com

Зазимко Любовь Александровна — советник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, д.м.н.; тел.: +7-921-304-95-38, e-mail: lzazimko@yandex.ru

Коромзин Юлиан Александрович — начальник отдела обеспечения качества в исследованиях и разработке Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-952-241-13-26, e-mail: j.a.koromzin@niivs.ru

Рузанова Элина Анатольевна — заместитель директора по разработке новых лекарственных средств Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов, к.б.н.; тел.: +7-981-875-86-14, e-mail: e.a.ruzanova@niivs.ru

Савина Наталья Николаевна — руководитель департамента новых технологий Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-931-270-30-22, e-mail: n.n.savina@niivs

Рыськова Елена Владимировна — заместитель директора по производству Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток и предприятия по производству бактериальных препаратов; тел.: +7-921-575-29-46, e-mail: e.v.ryskova@niivs.ru



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТОПИЧЕСКИХ ИНТЕРФЕРОНОВ АЛЬФА-2В В ФОРМЕ ГЕЛЯ И МАЗИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВАХ

К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, О.В. Мальцев¹, К. Касьяненко¹, А.С. Сигидаев², Ю.И. Ляшенко¹, С.С. Козлов¹, С.Н. Сидорчук¹, А.В. Саулевич¹, В.С. Сукачев¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Evaluation of the effectiveness and safety of interferon alpha-2b ointment and gel for prevention of acute respiratory infections in organized groups

K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, O.V. Maltsev¹, K. Kasyanenko¹, A.S. Sigidaev², Yu.I. Lyashenko¹, S.S. Kozlov¹, S.N. Sidorchuk¹, A.V. Saulevich¹, V.S. Sukachev¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Резюме

Ежегодная заболеваемость острыми респираторными заболеваниями остается ведущей в структуре инфекционной патологии в Российской Федерации. Наибольшую актуальность, учитывая эпидемиологические особенности острых респираторных заболеваний, представляет разработка оптимальных стратегий профилактики указанной группы заболеваний при формировании организованных коллективов.

Цель: оценить профилактическую, клиническую эффективность и безопасность различных лекарственных форм интерферона альфа-2b в отношении острых респираторных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Материалы и методы: в исследование включено 300 добровольцев в возрасте от 18 до 20 лет, 100 из них в дополнение к неспецифическим методам профилактики острых респираторных заболеваний был назначен интерферон альфа-2b в форме геля, 100 человек получали интерферон альфа-2b в форме мази, 100 человек противовирусных препаратов не получали.

Результаты: применение интерферона альфа-2b в форме мази для профилактики острых респираторных заболеваний в организованных коллективах статистически значимо снижало количество лиц, перенесших острые респираторные заболевания, и случаев острых респираторных заболеваний за весь период наблюдения. Среди лиц, применявших интерферон альфа-2b, при развитии заболевания осложнений в виде пневмоний не отмечено, длительность госпитализации по сравнению с группой добровольцев, использовавших только методы неспецифической профилактики, статистически значимо сокращалась. Лица, получавшие интерферон альфа-2b в форме мази, переносили заболевание преимущественно в легкой форме. Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с использованием исследуемого препарата, за период наблюдения зарегистрировано не было. Кроме того, дополнение неспецифической

Abstract

Relevance: the annual incidence of acute respiratory infections (ARI) is in the lead in the structure of infectious pathology in the Russian Federation. One of the main issues is the development of optimal strategies for prevention of these diseases in high-risk groups.

Aim: to evaluate the preventive and clinical efficacy as well as safety of various dosage forms of interferon alpha-2b in relation to ARI in young adults from organized groups.

Materials and methods: our study included 300 volunteers aged 18 to 20 years, 100 of them were prescribed interferon alpha-2b in the form of a gel in addition to non-specific methods for the prevention of ARVI, 100 participants received interferon alpha-2b in the form of an ointment, 100 participants did not receive antiviral drugs.

Results: the use of interferon alpha-2b ointment for prevention of ARI in organized groups significantly reduced the number of people who had ARVI and cases of ARI during the observation period. Among those who used interferon alpha-2b no pneumonias occurred, the duration of hospitalization was statistically significantly reduced compared to the group of volunteers who used only non-specific prophylaxis methods. Participants who received interferon alpha-2b ointment had ARVI mainly in a mild form. No adverse events that could be associated with the use of the study drug were recorded during the observation period.

Conclusion: the use of interferon alpha-2b in the form of ointment showed preventive and clinical efficacy against ARI in young adults from organized groups.

профилактики топическими препаратами с противовирусной активностью позволило существенно снизить нагрузку на инфекционные отделения в первые два месяца формирования организованных коллективов.

Выводы: использование лекарственного препарата интерферон альфа-2b в форме мази по сравнению с гелем и мероприятиями по неспецифической профилактике показало профилактическую и клиническую эффективность в отношении острых респираторных заболеваний у лиц молодого возраста из организованных коллективов.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b, интерфероны, острые респираторные заболевания, профилактика.

Введение

На сегодняшний день разработка и усовершенствование методов профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ), лидирующих по количеству ежегодно регистрируемых случаев среди других инфекционных заболеваний, являются одними из ключевых направлений стратегии контроля заболеваемости и предотвращения массового распространения возбудителей. Работа по поиску универсальных фармакологических соединений, обладающих широким спектром действия и способных стимулировать противовирусный иммунитет, не оказывая существенного влияния на иммунорегуляторные процессы, продолжается более 30 лет. Активно изучается возможность применения в этих целях интерферонов I типа (IFN-I), обладающих рядом уникальных медиаторных функций в каскаде активации врожденного противовирусного иммунитета. Опыт пандемии COVID-19 показал, что подавление эндогенной экспрессии IFN-I имеет критическое значение в развитии заболевания, что подтверждает имеющиеся данные о связи нарушения раннего противовирусного ответа и снижения продукции альфа- и бета-интерферонов при других респираторных вирусных инфекциях [1, 2, 3].

Однако в связи с выраженным системным действием риском индукции цитокинового шторма и множеством нежелательных явлений, отмеченных при использовании препаратов, содержащих интерфероны I типа в лекарственных формах, предназначенных для парентерального введения, их применение в высоких дозах ограничено [4].

Также установлено, что низкие дозы IFN-I имеют более высокий профилактический потенциал: исследования на животных моделях показали, что IFN-I при введении в ротовую полость активно задерживается тканями, расположенными в назо- и орофарингеальной областях в связи с высокой экспрессией в указанных зонах рецепторов к интерферонам I типа [5–8]. Вскоре аналогичные результаты были получены и в ряде клинических исследований [9–11]. Пероральное и/или интра-

Key words: interferon alpha-2b, interferons, acute respiratory infections, prevention.

назальное введение IFN-I в низких дозах имитирует естественный иммунный ответ, сопровождающийся повышением содержания IFN-I на слизистой оболочке в концентрациях, сходных с его концентрациями при внедрении вируса, при этом уровень эндогенных интерлейкинов I типа на поверхности слизистой носоглотки у пациентов с ОРЗ в среднем более чем в 12 раз выше, чем в плазме [12, 13]. При этом данные о фармакодинамических и фармакокинетических особенностях лекарственных средств на основе интерферонов, оптимальных путях и кратности их введения для поддержания адекватной продолжительности предэкспозиционной и внутриочаговой профилактики ОРЗ, в том числе в группах риска (дети, лица из организованных коллективов), весьма ограничены.

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения топического интерферона альфа-2b для профилактики сезонных ОРЗ в организованных коллективах.

Цель исследования — оценить профилактическую и клиническую эффективность, а также безопасность применения различных лекарственных форм интерферона альфа-2b в отношении острых респираторных заболеваний в организованных коллективах.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ числа заболевших в группах лиц, получавших в дополнение к неспецифическим методам профилактики острых респираторных заболеваний интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля или мази и не получавших противовирусных препаратов. Период наблюдения составил 6 месяцев: с 23.07.2022 г. по 23.12.2022 г.

В исследование включено 300 добровольцев в возрасте от 18 до 20 лет. Критериями не включения были наличие гиперчувствительности, аллергических реакций к препарату (или его компонентам), сопутствующих (соматических и/или инфекционных) заболеваний по данным анамнеза; подозрение

на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с ОРЗ симптоматику; нежелание добровольца четко соблюдать рекомендации по медицинскому применению исследуемого препарата; данные о предшествующем (в течение последнего месяца до начала исследования) применении препаратов группы цитокинов и их индукторов и/или других иммуномодулирующих препаратов.

Применение исследуемого препарата начали в июле 2022 г. В работе изучали интерферон альфа-2b для наружного и местного применения в форме геля (36 000 МЕ/г) и интерферон альфа-2b для наружного и местного применения в форме мази (40 000 МЕ/г). Средний расход препарата на одно введение составил 0,15–0,20 г (0,5–0,6 г/сут), что соответствовало одной тубе мази или геля для одного человека на весь профилактический курс. Препарат наносили на слизистую оболочку носовых ходов 3 раза в сутки следующим образом: полоска геля или мази длиной около 0,5 см была разделена на два введения и нанесена на слизистую оболочку носа ватной палочкой. После нанесения препарат был равномерно распределен путем массирования крыльев носа и последующего глубокого вдоха носом. Разовая доза мази или геля соответствовала, таким образом, 5000–7000 МЕ интерферона альфа-2b (15 000–21 000 МЕ интерферона альфа-2b в сутки).

Группу получавших интерферон альфа-2b в форме геля составили 100 человек, группу получавших интерферон альфа-2b в форме мази – 100 человек, группу без противовирусных препаратов – 100 человек. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $18,96 \pm 0,83$ лет. Сравнимые группы не имели статистически значимых различий по возрасту ($p > 0,05$) и полу (100% включенных в исследование – мужчины) участников. Все пациенты, включенные в исследование, были вакцинированы против гриппа в октябре – ноябре 2022 г.

Профилактическую эффективность различных лекарственных форм интерферона альфа-2b оценивали путем сравнения частот регистрации случаев заболевания острыми респираторными заболеваниями в сравниваемых группах за весь период наблюдения. Диагноз устанавливался на основании жалоб, анамнеза, данных объективного обследования пациента в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике острых респираторных заболеваний и гриппа в Вооруженных силах Российской Федерации [14].

Добровольцы, у которых за период наблюдения развивалось ОРЗ, были госпитализированы в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и получали лечение согласно ведомственным методическим

рекомендациям [14]. Клиническая эффективность исследуемого препарата оценивалась при помощи сравнения тяжести течения ОРЗ, количества осложнений, зарегистрированных у добровольцев из сравниваемых групп за весь период наблюдения, а также по длительности периода госпитализации по поводу развившихся состояний. Безопасность исследуемых лекарственных соединений оценивалась путем регистрации нежелательных явлений, которые могли быть связаны с применением препаратов за весь период наблюдения.

Статистический анализ проведен с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python. Для статистического анализа выбраны непараметрические методы математической статистики – анализ непрерывных величин проведен с применением U-критерия Манна – Уитни, категориальных признаков – с использованием точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости выбран $p < 0,05$. Средние выборочные значения количественных признаков сравниваемых показателей представлены в виде медианы ($M \pm SD$), где SD – стандартное отклонение.

Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета от 12.07.2022 г. Протокол № 266.

Результаты исследования

Для оценки профилактической эффективности исследуемого препарата проведено сравнение числа лиц, обратившихся по поводу ОРЗ, в сравниваемых группах за весь период наблюдения (табл. 1).

За весь период наблюдения из исследуемой выборки ОРЗ перенесли 143 человека. Данные таблицы 1 показывают, что число заболевших в группе добровольцев, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, было статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, где противовирусные препараты для профилактики ОРЗ не назначались ($p < 0,05$).

Отдельно рассмотрена частота развития случаев заболевания за каждый месяц периода наблюдения от момента начала применения исследуемого препарата. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Согласно данным таблицы 2, наименьшее число случаев заболевания в группе лиц, получавших интерферон альфа-2b в форме геля, отмечено на месяце II наблюдения с ростом количества случаев ОРЗ к месяцу V наблюдения. Аналогичный тренд наблюдался и в группе добровольцев, использовавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме мази: наименьшее число случаев ОРЗ отмечено на

Таблица 1

Количество лиц, обратившихся за медицинской помощью по поводу ОРЗ в сравниваемых группах за период наблюдения

Заболели ОРЗ, человек	Интерферон альфа-2b гель (n = 100)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 100)	Без противовирусных препаратов (n = 100)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
143/300 (47,67%)	47/100 (47%)	37/100 (37%)	59/100 (59%)	0,197	0,112	0,003

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера.

Таблица 2

Частота регистрации случаев ОРЗ в отдельные месяцы периода наблюдения

Месяцы наблюдения	Интерферон альфа-2b гель (n = 68)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 56)	Без противовирусных препаратов (n = 81)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
I	14/68 (20,59%)	7/56 (12,5%)	26/81 (32,1%)	0,336	0,177	0,009
II	2/68 (2,94%)	1/56 (1,79%)	52/81 (64,2%)	1,0	< 0,05	< 0,05
III	7/68 (10,29%)	6/56 (10,71%)	3/81 (3,7%)	1,0	0,187	0,159
IV	13/68 (19,12%)	12/56 (21,43%)	0/81 (0,0%)	0,824	< 0,05	< 0,05
V	17/68 (25%)	19/56 (33,93%)	0/81 (0,0%)	0,323	< 0,05	< 0,05
VI	15/68 (22,06%)	11/56 (19,64%)	0/81 (0,0%)	0,826	< 0,05	< 0,05

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера.

месяце II наблюдения с тенденцией к росту до максимальных зарегистрированных цифр на месяце V наблюдения, при этом количество случаев ОРЗ среди участников исследования, использовавших исследуемый препарат в форме геля и мази в указанные периоды, было сопоставимо ($p > 0,05$). Обратная картина наблюдалась у лиц, не использовавших противовирусные препараты для профилактики развития ОРЗ: наибольшее количество случаев заболевания регистрировалось в месяцы I и II наблюдения со статистически значимым снижением числа случаев, начиная с месяца III.

Кроме того, принимая во внимание, что все пациенты с ОРЗ госпитализировались в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии, применение топических интерферонов в качестве средства неспецифической профилактики в период формирования организованного коллектива, позволило равномерно распределить нагрузку

на медицинский персонал в течение всего периода наблюдения.

Дополнительно оценили особенности течения заболевания у добровольцев из сравниваемых групп. Данные анализа представлены в таблице 3.

Как представлено в таблице 3, средняя продолжительность госпитализации лиц, получавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля или мази, была меньше по сравнению с пациентами, не применявшими противовирусные препараты для профилактики ОРЗ ($6,43 \pm 1,23$ дня и $5,79 \pm 0,91$ дня против $7,61 \pm 0,33$ дней соответственно, $p < 0,05$). При оценке степени тяжести течения заболевания установлено, что в группе пациентов, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, легкая степень тяжести регистрировалась статистически значимо чаще, чем у пациентов, не получавших противовирусные препараты для профилактики ОРЗ ($p < 0,003$).

Таблица 3

Клиническая характеристика случаев ОРЗ в сравниваемых группах

Признак	Интерферон альфа-2b гель (n = 68)	Интерферон альфа-2b мазь (n = 56)	Без противовирусных препаратов (n = 81)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Длительность госпитализации (сут.)	6,43±1,23	5,79±0,91	7,61±0,33	0,0002	< 0,05	< 0,05
<i>Степень тяжести</i>						
Легкая	57/68 (83,82%)	51/56 (91,1%)	56/81 (69,14%)	0,288	0,054	0,003
Среднетяжелая	11/68 (16,18%)	5/56 (8,9%)	25/81 (30,86%)	0,573	0,652	0,306
Тяжелая	0/68 (0,0%)	0/56 (0,0%)	0/81 (0,0%)	1,0	1,0	1,0
<i>Осложнения</i>						
Острый гнойный синусит	2/68 (2,94%)	0/56 (0,0%)	2/81 (2,47%)	0,5	1,0	0,513
Пневмония без дыхательной недостаточности	0/68 (0,0%)	0/56 (0,0%)	8/81 (9,88%)	1,0	0,008	0,021
Всего	2/68 (2,94%)	0/56 (0,0%)	10/81 (12,34%)	0,5	0,066	0,006

P₁₋₂ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни;

P₁₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме геля, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни;

P₂₋₃ — при сравнении группы, получавшей интерферон альфа-2b в форме мази, с группой, не получавшей противовирусные препараты, по точному критерию Фишера или U-критерию Манна — Уитни.

Наибольшее число осложнений ОРЗ за период наблюдения зарегистрировано среди лиц, применявших только неспецифическую профилактику, по сравнению с пациентами из группы получавших интерферон альфа-2b в форме мази (12,34% против 0,0%, $p < 0,05$). Острый гнойный синусит зарегистрирован в группах лиц, получавших интерферон альфа-2b в лекарственной форме геля ($n = 2$), а также среди пациентов, не использовавших фармакологическую профилактику сезонных ОРЗ ($n = 2$). У последних на протяжении периода наблюдения также отмечено развитие пневмонии без дыхательной недостаточности ($n = 8$).

Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с применением исследуемого препарата, у участников зарегистрировано не было.

Обсуждение

Многообразие инфекционных агентов, вызывающих ОРЗ, их антигенная неустойчивость, наряду с возрастающим числом дополнительных механизмов, обеспечивающих приспособление микроорганизмов к существующим методам специфической профилактики, приводит к значительному понижению эффективности плановой и экстренной иммунизации. Несмотря на существование ряда вакцинных препаратов, применяемых в отношении некоторых ОРЗ негриппозной этиологии, их использование на территории Российской Фе-

дерации ограничено, что, наряду со сложностью достижения необходимого охвата вакцинацией, ставит под вопрос целесообразность ее проведения [15,16]. Кроме того, за последнее десятилетие были идентифицированы новые возбудители ОРЗ, в том числе и способные к пандемическому распространению. Первые вспышки некоторых из них впервые регистрировались в организованных коллективах, в частности, в 1976 г. новый штамм вируса гриппа A/NewJersey/76 (Hsw1N1) привел к массовой заболеваемости военнослужащих на военной базе в штате Нью-Джерси (США), в настоящее время, по данным Peiruo et. al, на каждого военнослужащего приходится не менее 1,4 случая сезонного гриппа ежегодно [17]. Также установлено, что аденовирусные заболевания наиболее часто регистрируются именно в популяциях новобранцев [15, 18, 19], что подчеркивает важность предотвращения развития и распространения заболеваний в контингентах повышенного риска как в предэпидемический период, так и непосредственно в периоды подъёмов заболеваемости.

Результаты настоящего исследования позволяют полагать, что использование рекомбинантного интерферона альфа-2b в форме мази способно предотвратить развитие ОРЗ в организованных коллективах на всем протяжении его использования. Более высокая эффективность мази, по нашему мнению, может быть связана с особен-

ностями всасывания различных лекарственных форм, в частности, более долгим нахождением мази на поверхности слизистой, что обеспечивает относительно высокую концентрацию препарата в зоне ключевых «ворот» большинства возбудителей ОРЗ. В целом, наши результаты согласуются с ранее полученными [20], однако необходимо дополнительное изучение эффективности и безопасности препаратов, содержащих IFN-I, в различных возрастных группах, а также у лиц с отягощенным преморбидным фоном. Более того, детальное изучение спектра противовирусной активности указанных препаратов требует проведения молекулярно-генетической и/или серологической идентификации возбудителей у пациентов из сравниваемых групп, а также исследования изменений иммунологических показателей, которые позволят количественно оценить защитный потенциал исследуемых препаратов.

Заключение

Использование интерферона альфа-2b в форме мази позволило сократить число лиц, перенесших ОРЗ, и общее число случаев заболевания в течение всего периода применения. Отмечено сокращение продолжительности госпитализации при развитии ОРЗ у лиц из групп, получавших интерферон альфа-2b, независимо от лекарственной формы по сравнению с лицами, не получавшими противовирусных препаратов для профилактики заболевания. В то же время лица, применявшие исследуемый препарат в форме мази, болели преимущественно легко, при этом развитие пневмонии за период наблюдения не зарегистрировано как в группе пациентов, получавших интерферон альфа-2b в форме мази, так и в группе, использовавшей препарат в виде геля. Нежелательных и серьезных нежелательных явлений на протяжении периода наблюдения у пациентов из рассматриваемых групп отмечено не было. Кроме того, применение топического интерферона альфа-2b позволило не только сократить количество случаев ОРЗ в организованных коллективах, но и равномерно распределить нагрузку на инфекционные отделения медицинских организаций, что очень актуально в условиях работы в период эпидемических подъемов или пандемий.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, P. Breillat, N. Carrier, R. Gauzit, C. Morbieu, F. Pène, N. Marin, N. Roche, T.A. Szwebel, S.H. Merkling, J.M. Treluyer, D. Veyer, L. Mouthon, C. Blanc, P.L. Tharaux, F. Rozenberg, A. Fischer, D. Duffy, F. Rieux-Laucat, S. Kernéis, B. Terrier // *Science*. — 2020. — Vol. 7. — № 369(6504). — P. 718-724.
2. Mesic, A. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies / A. Mesic, E.K. Jackson, M. Lalika, D.M. Koelle, R.C. Patel // *PLOS Glob Public Health*. — 2022. — Vol. 6. — № 2. — Article.e0000231.
3. Zhongji, M. Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area / M. Zhongji, W. Tongyu, C. Li, C. Xinhe, L. Longti, Q. Xueqin, L. Hai, L. Jie // *medRxiv*. — 2020.
4. Miyachi, K. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naïve patients: a retrospective longitudinal analysis / K. Miyachi, T. Iwamoto, S. Kojima, T. Ida, J. Suzuki, T. Yamamoto, N. Mimura, T. Sugiyama, S. Tanaka, S. Furuta, K. Ikeda, K. Suzuki, T.B. Niewold, H. Nakajima // *Arthritis Res Ther*. — 2023. — Vol. 17. — № 25(1). — P. 26.
5. Schreiber, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 // *Front Immunol*. — 2020. — Vol. 30. — № 11. — P. 595739.
6. Bosio, E. Efficacy of low-dose oral use of type I interferon in cytomegalovirus infections in vivo / E. Bosio, M.W. Beilharz, M.W. Watson, C.M. Lawson // *J Interferon Cytokine Res*. — 1999. — Vol. 19. — №8. — P. 869-876.
7. Beilharz, M.W. Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo // M.W. Beilharz, W. McDonald, M.W. Watson, J. Heng, J. McGeachie, C.M. Lawson // *J Interferon Cytokine Res*. — 1997. — Vol. 17. — № 10. — P. 625-630.
8. Song, K. Glycoengineering of interferon-β 1a improves its biophysical and pharmacokinetic properties // K. Song, I.S. Yoon, N.A. Kim, D.H. Kim, J. Lee, H.J. Lee, S. Lee, S. Choi, M.K. Choi, H.H. Kim, S.H. Jeong, W.S. Son, D.D. Kim, Y.K. Shin // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — Article.e96967.
9. Rodríguez-Argente, F. Oromucosal immunomodulation as clinical spectrum mitigating factor in SARS-CoV-2 infection / F. Rodríguez-Argente, M. Alba-Domínguez, E. Ortiz-Muñoz, Á. Ortega-González // *Scand J Immunol*. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — Article.e12972.
10. Brod, S.A. Ingested (oral) IFN-alpha represses TNF-alpha mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis / S.A. Brod, M. Nguyen, Z. Hood, G.L.J. Shipley // *J Interferon Cytokine Res*. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 150-155.
11. Beilharz, M.W. Oromucosal Administration of Interferon to Humans / M.W. Beilharz, M.J. Cummins, A.L. Bennett, J.M. Cummins // *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2010. — Vol. 28. — № 3. — P. 323-344.
12. Hall, C.B. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection C.B. Hall, R. G. Jr. Douglas, R. L. Simons // *Annals of Internal Medicine*. — 1981. — Vol. 94. — №1. — P. 53-55.
13. Van Den Eeckhout, B. Rethinking IL-1 Antagonism in Respiratory Viral Infections: A Role for IL-1 Signaling in the Development of Antiviral T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, M. Ballegeer, J. De Clercq, E. Burg, X. Saelens, L. Vandekerckhove, S. Gerlo // *Int J Mol Sci*. — 2023. — Vol. 30. — № 24. — P. 15770.
14. Жданов, К.В. Диагностика, лечение и профилактика острых респираторных заболеваний и гриппа в вооруженных силах Российской Федерации (методические рекомендации) / К.В. Жданов, Ю.Ш. Халимов, А.В. Щеглов // *Методические рекомендации МО РФ*. — 2021. — С. 95.
15. He, X. Recent advances in respiratory immunization: A focus on COVID-19 vaccines / X. He, X. Chen, H. Wang,

G. Du, X. Sun // J Control Release. — 2023. — Vol. 355. — P. 655-674.

16. Kitchen, L. Role of U.S. military research programs in the development of U.S.-licensed vaccines for naturally occurring infectious diseases / L. Kitchen, D.W. Vaughn // Vaccine. — 2007. — Vol. 25. — № 41. — P. 7017-7030.

17. Peiruo, D. Influenza surveillance on the army population / D. Peiruo, M. Chungang, Z. Lili // J Prev Med Chin PLA. — 2002. — Vol. 20. — № 1. — P. 23-26.

18. Есипов, А.В. Военная безопасность государства в условиях эпидемии: история и современность / А.В. Есипов, А.В. Алехнович // Военная мысль. — 2022. — Т.1. — С. 65—77.

19. Холиков, И.В. Теоретико-правовая характеристика современных глобальных вызовов и угроз в сфере здравоохранения // Актуальные проблемы государства и права. — 2022. — Т. 6, № 4. — С. 547—555.

20. Дракина, С.А. Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики острых респираторных инфекций у детей младшего дошкольного возраста / С.А. Дракина, Н.К. Перевощикова, И.А. Селиверстов // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 25—31.

References

1. Hadjadj, J. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei, A. Corneau, J. Boussier, N. Smith, H. Péré, B. Charbit, V. Bondet, C. Chenevier-Gobeaux, P. Breillat, N. Carlier, R. Gaudit, C. Morbier, F. Pène, N. Marin, N. Roche, T.A. Szwebel, S.H. Merkl, J.M. Treluyer, D. Veyer, L. Mouthon, C. Blanc, P.L. Tharaux, F. Rozenberg, A. Fischer, D. Duffy, F. Rieux-Laucat, S. Kernéis, B. Terrier // Science. — 2020. — Vol. 7. — № 369(6504). — P. 718-724.

2. Mesic, A. Interferon-based agents for current and future viral respiratory infections: A scoping literature review of human studies / A. Mesic, E.K. Jackson, M. Lalika, D.M. Koelle, R.C. Patel // PLOS Glob Public Health. — 2022. — Vol. 6. — № 2. — Article.e0000231.

3. Zhongji, M. Experimental Trial of Recombinant Human Interferon Alpha Nasal Drops to Prevent Coronavirus Disease 2019 in Medical Staff in an Epidemic Area / M. Zhongji, W. Tongyu, C. Li, C. Xinhe, L. Longti, Q. Xueqin, L. Hai, L. Jie // medRxiv. — 2020.

4. Miyachi, K. Relationship of systemic type I interferon activity with clinical phenotypes, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus in treatment-naïve patients: a retrospective longitudinal analysis / K. Miyachi, T. Iwamoto, S. Kojima, T. Ida, J. Suzuki, T. Yamamoto, N. Mimura, T. Sugiyama, S. Tanaka, S. Furuta, K. Ikeda, K. Suzuki, T.B. Niewold, H. Nakajima // Arthritis Res Ther. — 2023. — Vol. 17. — № 25(1). — P. 26.

5. Schreiber, G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19 // Front Immunol. — 2020. — Vol. 30. — № 11. — P. 595739.

6. Bosio, E. Efficacy of low-dose oral use of type I interferon in cytomegalovirus infections in vivo / E. Bosio, M.W. Beilharz, M.W. Watson, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1999. — Vol. 19. — №8. — P. 869-876.

7. Beilharz, M.W. Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo //

M.W. Beilharz, W. McDonald, M.W. Watson, J. Heng, J. McGeachie, C.M. Lawson // J Interferon Cytokine Res. — 1997. — Vol. 17. — № 10. — P. 625-630.

8. Song, K. Glycoengineering of interferon-β 1a improves its biophysical and pharmacokinetic properties // K. Song, I.S. Yoon, N.A. Kim, D.H. Kim, J. Lee, H.J. Lee, S. Lee, S. Choi, M.K. Choi, H.H. Kim, S.H. Jeong, W.S. Son, D.D. Kim, Y.K. Shin // PLoS One. — 2014. — Vol. 23. — № 9. — Article.e96967.

9. Rodriguez-Argente, F. Oromucosal immunomodulation as clinical spectrum mitigating factor in SARS-CoV-2 infection / F. Rodríguez-Argente, M. Alba-Domínguez, E. Ortiz-Muñoz, Á. Ortega-González // Scand J Immunol. — 2021. — Vol. 93. — № 1. — Article.e12972.

10. Brod, S.A. Ingested (oral) IFN-α represses TNF-α mRNA in relapsing-remitting multiple sclerosis / S.A. Brod, M. Nguyen, Z. Hood, G.L.J. Shipley // J Interferon Cytokine Res. — 2006. — Vol. 26. — № 3. — P. 150-155.

11. Beilharz, M.W. Oromucosal Administration of Interferon to Humans / M.W. Beilharz, M.J. Cummins, A.L. Bennett, J.M. Cummins // Pharmaceuticals (Basel). — 2010. — Vol. 28. — № 3. — P. 323-344.

12. Hall, C.B. Interferon production in adults with respiratory syncytial viral infection C.B. Hall, R. G. Jr. Douglas, R. L. Simons // Annals of Internal Medicine. — 1981. — Vol. 94. — №1. — P. 53-55.

13. Van Den Eeckhout, B. Rethinking IL-1 Antagonism in Respiratory Viral Infections: A Role for IL-1 Signaling in the Development of Antiviral T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, M. Balleger, J. De Clercq, E. Burg, X. Saelens, L. Vandekerckhove, S. Gerlo // Int J Mol Sci. — 2023. — Vol. 30. — № 24. — P. 15770.

14. Zhdanov, K. V. Diagnosis, treatment and prevention of acute respiratory diseases and influenza in the armed forces of the Russian Federation (methodological recommendations) / K.V. Zhdanov, Y.S. Khalimov, A.V. Shcheglov // Metodicheskiye rekomendatsii MO RF. 2021. — P. 95.

15. He, X. Recent advances in respiratory immunization: A focus on COVID-19 vaccines / X. He, X. Chen, H. Wang, G. Du, X. Sun // J Control Release. — 2023. — Vol. 355. — P. 655-674.

16. Kitchen, L. Role of U.S. military research programs in the development of U.S.-licensed vaccines for naturally occurring infectious diseases / L. Kitchen, D.W. Vaughn // Vaccine. — 2007. — Vol. 25. — № 41. — P. 7017-7030.

17. Peiruo, D. Influenza surveillance on the army population / D. Peiruo, M. Chungang, Z. Lili // J Prev Med Chin PLA. — 2002. — Vol. 20. — № 1. — P. 23-26.

18. Yesipov, A. V. The military security of the state during epidemics: history and modernity / A.V. Yesipov, A.V. Alekhovich // Military Thought. — 2022. — Vol. 1. — P. 65-77.

19. Kholikov, I. V. Theoretical and legal characteristics of modern global challenges and threats in the field of healthcare // Current issues of the state and law. — 2022. — Vol. 6. — № 4. — P. 547-555.

20. Drakina, S. A. The effectiveness of the use of the drug recombinant interferon alfa-2b for the prevention of acute respiratory infections in preschool children / S.A. Drakina, N.K. Perevoschikova N. K., I.A. Seliverstov // Detskie Infektsii. — 2019. — Vol. 18. — № 4. — P. 25-31.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вадимович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., доцент; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95

Мальцев Олег Вениаминович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein-m@yandex.ru

Касьяненко Кристина — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Сигидаев Алексей Сергеевич — доцент кафедры клинических дисциплин Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-982-420-91-91, e-mail: sigiday@yandex.ru

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-920-69-41, e-mail: mister.lishenko@mail.ru

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-911-974-56-30, e-mail: infectology@mail.ru

Сидорчук Сергей Николаевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., доцент; тел.: +7-901-300-23-62, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru,

Саулевич Андрей Валерьевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-753-54-18, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *TLR3* И *TLR9* В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ COVID-19

Л.А. Ащина¹, Н.И. Баранова¹, А.И. Болгова^{1,2}, О.А. Левашова¹, О.Н. Лесина^{1,2}

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Пенза, Россия

² Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи, Пенза, Россия

Prognostic significance of *TLR3* and *TLR9* gene polymorphism in assessing the severity of COVID-19

L.A. Ashchina¹, N.I. Baranova¹, A.I. Bolgova^{1,2}, O.A. Levashova¹, O.N. Lesina^{1,2}

¹ Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

² Penza Regional Clinical Center of Specialized Types of Medical Care, Penza, Russia

Резюме

Цель: изучение полиморфных вариантов генов *TLR3* (rs3775291) и *TLR9* (rs352140) у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания и их значимость для определения риска тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы: генетический анализ полиморфизма генов *TLR3* (rs3775291) и *TLR9* (rs352140) проведен у 164 пациентов с COVID-19, которые были разделены по степени тяжести на 3 группы: 1-я — с легкой, 2-я — со среднетяжелой и 3-я — с тяжелой и крайне тяжелой степенями тяжести. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (Stat Soft, USA). Для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий χ^2 с поправкой Yates, а при нарушении условий его применимости — двусторонний критерий Фишера (PF). Различия групп считали статистически значимым при $p < 0,05$. Силу ассоциации оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95 % доверительному интервалу.

Результаты: выявлено, что частота встречаемости генотипа СТ была достоверно выше, а частота встречаемости генотипа ТТ аллели rs3775291 гена *TLR3* достоверно ниже у больных с манифестной формой COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Анализ частоты встречаемости *TLR9* (rs352140) у больных COVID-19 показал достоверно более высокие значения генотипа СТ и более низкие значения генотипа СС по сравнению со здоровыми людьми. Сравнительный анализ между группами госпитализированных больных в зависимости от степени тяжести выявил более высокую частоту встречаемости генотипа СТ и более низкую частоту встречаемости генотипа ТТ генов *TLR3* (rs3775291) и *TLR9* (rs352140) у больных с тяжелым и крайне тяжелым состоянием.

Заключение: выявлены достоверные отличия по частоте встречаемости генотипов генов *TLR3* (rs3775291) и *TLR9* (rs352140) у больных с манифестной формой COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Анализ

Abstract

Objective: to study polymorphic variants of *TLR3* (rs3775291) and *TLR9* (rs352140) genes in patients with COVID-19 depending on the severity of the disease and their significance for determining the risk of severe course of COVID-19.

Materials and Methods: genetic analysis of polymorphism of *TLR3* (rs3775291) and *TLR9* genes (rs352140) was performed in 164 patients with COVID-19, who were divided by degree of severity into three groups: Group 1 with mild, Group 2 with moderate and Group 3 with severe and extremely severe degrees of severity. The control group consisted of 40 healthy donors. Statistical processing of the obtained results was carried out using STATISTICA 12.0 programs (Stat Soft, USA). To assess the difference of groups by qualitative characteristics, the χ^2 criterion with Yates correction was used, and in case of violation of its conditions, the χ^2 criterion was applied. Yates correction, and if the conditions of its applicability were violated, the two-sided Fisher's two-sided criterion (RF). The difference between the groups was considered statistically significant at $p < 0,05$. The strength of associations was evaluated in the values of the odds ratio index odds ratio (OR) and 95 % confidence interval.

Results: the frequency of the ST genotype was significantly higher and the frequency of the TT genotype of the rs3775291 allele of the *TLR3* gene was significantly lower in patients with the manifest form of COVID-19 compared with the control group. Frequency analysis of *TLR9* (rs352140) in COVID-19 patients showed significantly higher values of the ST genotype and lower values of the CC genotype compared to healthy individuals. Comparative analysis between groups of hospitalized patients depending on severity revealed higher frequency of ST genotype and lower frequency of TT genotype of *TLR3* (rs3775291) and *TLR9* (rs352140) genes in patients with severe and extremely severe condition.

Conclusion: reliable differences in the frequency of occurrence of genotypes of *TLR3* (rs3775291) and *TLR9* (rs352140) genes in patients with the manifest form of COVID-19 compared to healthy people were revealed. The analysis of nucleotide sequence variants of the studied genes in hospitalized patients depending on the degree of severity also showed

вариантов нуклеотидной последовательности изучаемых генов у госпитализированных пациентов в зависимости от степени тяжести также показал достоверные различия в частоте встречаемости генотипов. Так, у больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии COVID-19 было выявлено достоверно значимое отличие в частоте встречаемости генотипов СТ и ТТ генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) по сравнению с больными с легким и среднетяжелым течением, что может в дальнейшем иметь прогностическое значение в оценке тяжести заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, тяжесть заболевания, Toll-like рецепторы, генотипы, генетический анализ, полиморфизм.

Введение

В декабре 2019 г. новое инфекционное заболевание, получившее название COVID-19, распространилось по всему миру [1]. Вариация клинических симптомов, описанных у пациентов с COVID-19 в разных популяциях, проявлялась от бессимптомных или слабо симптоматичных инфекций до тяжелой пневмонии, дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Выделенные факторы риска тяжелого течения COVID-19 включали пожилой возраст, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, а также ожирение [3]. Однако было доказано, что на восприимчивость и тяжесть инфекции решающее влияние оказывают генетические факторы и факторы окружающей среды. Так, одним из генетических элементов, которые могут быть ответственны за различия в восприимчивости и тяжести вируса, является полиморфизм гена ACE2. Известно, что ACE2 является основным клеточным рецептором для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки человеческого организма. В легких ACE2 высокоэкспрессирован на эпителиальных клетках бронхов. Продемонстрировано, что, когда спайковый белок SARS связывается с рецептором ACE2, комплекс подвергается протеолизу трансмембранной протеазой серин 2 TMPRSS2, что приводит к расщеплению ACE2 и активации спайкового белка, способствуя проникновению вируса в клетку-мишень. Многочисленные исследования доказали, что полиморфизм ACE2 влияет на кинетику связывания и интернализацию вируса, что объясняет вариабельность тяжести заболевания у индивидуумов в различных популяциях [4, 5].

Также описана ключевая роль в патогенезе COVID-19 системы главного комплекса гистосовместимости (HLA). Это важный компонент пути презентации вирусного антигена, который играет роль в определении дифференциальной восприимчивости к вирусу и тяжести инфекционных

significant differences in the frequency of genotypes. Thus, in patients with severe and extremely severe COVID-19, a significant difference in the frequency of occurrence of ST and TT genotypes of TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352140) genes was revealed compared to patients with mild and moderate COVID-19, which may further have prognostic value in assessing the severity of the disease.

Key words: COVID-19; disease severity; Toll-like receptors; genotypes; genetic analysis; polymorphism.

заболеваний. Аллели HLA участвуют в активации и модуляции иммунного ответа на вирусные заболевания, в том числе и SARS-CoV-2, а проведенные исследования по изучению полиморфизма HLA доказали его влияние на течение и смертность пациентов при COVID-19 [6].

Кроме того, известно, что врожденная иммунная система обеспечивает первую линию защиты от патогенов и потенциально важна для инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [7]. Врожденный иммунитет включает семейство рецепторных белков, получивших название рецепторов распознавания образов (PRR — pattern recognition receptor), среди которых toll-like рецепторы (TLR) являются важными представителями этого семейства. TLR способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP — pathogen-associated molecular pattern) и индуцировать воспалительную реакцию, направленную на уничтожение патогенов [8]. Сигнализация TLR играет ключевую роль в регуляции экспрессии цитокинов и поэтому важна при цитокиновом шторме у пациентов с COVID-19 [9]. Более того, взаимодействие SARS-CoV-2 spike-гликопротеина с TLR на поверхности клеток может запускать различные иммунные процессы у больных [10]. SARS-CoV-2 в основном активирует TLR2, TLR3, TLR4, TLR7/8 и TLR9 и индуцирует соответствующие нижестоящие пути ответа. ИФН I типа оказывают противовирусное действие на ранней стадии инфекции, в то время как чрезмерное накопление провоспалительных цитокинов вызывает иммунное повреждение и органную недостаточность. В тяжелых случаях инфекции SARS-CoV-2 синдром высвобождения цитокинов является важным отличительным признаком [11, 12]. Все большее признание получает тот факт, что гены, особенно те, которые регулируют иммунный ответ хозяина, могут обуславливать дифференциальную уязвимость и влиять на исход COVID-19 [13, 14]. В экспериментальной модели показано, что активация TLR3 бо-

лее эффективна, чем TLR4 [15], что продемонстрировано против широкого спектра РНК-вирусных инфекций, и участвует в формировании защитного ответа против коронавирусов [16]. Кроме того, TLR3 является важнейшим компонентом врожденного иммунного ответа, вызывая высвобождение интерферон-регулирующих факторов и выработку провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β и IL-6), которые отвечают за врожденные противовирусные реакции и иммунитет к COVID-19 [17].

Гены TLR демонстрируют генетические вариации и аллельные полиморфизмы, приводящие к многочисленным иммунопатологическим последствиям при вирусных инфекциях. Предполагается, что генетические особенности играют важную роль почти во всех инфекционных заболеваниях и, вероятно, также влияют на заболеваемость COVID-19 и смертность. В связи с этим важно выявить значимые гены, которые могут помочь в точном прогнозировании клинического исхода и летальности от COVID-19 и, следовательно, позволят проводить профилактические мероприятия у пациентов с повышенным риском восприимчивости к вирусу, а также развитию тяжелых форм заболевания.

Цель исследования — изучение полиморфных вариантов генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания и их значимость для определения риска тяжелого течения COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен генетический анализ полиморфизма генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у 164 больных COVID-19 в возрасте от 20 до 60 лет, находящихся на лечении в Пензенском областном клиническом центре специализированных видов медицинской помощи. Средний возраст больных составил 40 ± 20 лет. Диагноз устанавливался на основании выявления РНК SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева методом ПЦР. В контрольную группу вошли здоровые доноры ($n = 40$) из Пензенского областного клинического центра крови аналогичного возрастного диапазона, без признаков респираторного заболевания, в анамнезе которых не было указания на перенесенное заболевание COVID-19. Доноры из контрольной группы были проверены на отсутствие инфицирования к вирусу SARS-CoV-2 (мазок из зева и носа на вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР были отрицательные, антитела IgG в крови к вирусу SARS-CoV-2 были отрицательные). Диагностический алгоритм обследования пациента амбулаторного центра диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 включал: сбор анамнеза, физикальное обследование, методы общей лабораторной диагностики

(клинический анализ крови, биохимический анализ крови, этиологическую лабораторную диагностику), пульсоксиметрию, компьютерную томографию (КТ) легких. Больные COVID-19 были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести согласно действующим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 12 от 12.09.2021 г., версия 13 от 14.10.2021 г., версия 14 от 27.12.2021 г. В 1-ю группу вошли пациенты с COVID-19 ($n = 86$), которые характеризовались легким течением заболевания и минимальным поражением обоих легких, не превышающим КТ 1. Во 2-ю группу больных COVID-19 ($n = 46$) вошли пациенты со средней степенью тяжести заболевания ($SpO_2 < 95\%$; ЧД > 22). У них отмечались изменения при КТ, типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1 – 2). Третью группу составили пациенты с COVID-19 ($n = 32$) с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, наличием изменений в легких при КТ, типичных для вирусного поражения с объемом поражения средним, значительным или субтотальным (КТ 2 – 4), с выраженными лабораторными изменениями, прогрессирующей клинической симптоматикой. У пациентов с крайне тяжелым течением заболевания наблюдались стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью инвазивной вентиляции легких, септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких, соответствующие КТ 4.

Было проведено клиническое, открытое, проспективное, рандомизированное исследование. Критериями включения больных в исследование явились: диагноз COVID-19, возраст от 20 до 60 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: ОРВИ, вызванные другими респираторными вирусами, возраст пациентов до 18 лет, отказ пациента от участия в исследовании.

Изучение полиморфизмов генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у пациентов было проведено в центральной научно-исследовательской лаборатории Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на проводимые исследования. Сбор проб от пациентов с COVID-19 и здоровых людей из контрольной группы осуществлялся с сентября 2021 г. по январь 2022 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей — филиала РМАНПО (протокол № 20 от 15.12.2021 г.). Забор крови для исследования осуществляли утром, на-

тошак из кубитальной вены в объеме 5 мл в вакутейнеры с ЭДТА. Выделение ДНК проводили из 1000 мкл цельной венозной крови наборами «Проба-рапид-генетика» согласно прилагаемой инструкции («ДНК-технология», Россия). Полученные препараты ДНК хранили при температуре от -18°C до -22°C не более 1 месяца. Типирование полиморфных вариантов генов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) осуществляли методом полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием реагентов, синтезированных компанией «ДНК-синтез» (Москва).

Для информационной конфиденциальности использовался персональный компьютер с созданием базы данных. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программ STATISTICA 12.0 (США). Для оценки различия групп по качественному признаку использован критерий χ^2 с поправкой Yates, а при нарушении условий его применимости — двусторонний критерий Фишера (PF). Различие групп считали статистически значимым при $p < 0,05$. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя отношения шансов odds ratio (OR) и 95% доверительного интервала.

Результаты исследования

Изучены полиморфные варианты генов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 и группы контроля. Полученные данные о частотах генотипов или аллелей были подвергнуты уравнию Харди Вайнберга и отражены в таблице 1.

Отмечено, что у пациентов с COVID-19 в 47% случаев встречался генотип СС полиморфизма гена *TLR3* (*rs3775291*), чуть реже встречался СТ и наиболее редким был генотип ТТ. В контрольной группе генотип СС был наиболее часто встречающимся. В 2 раза реже встречался генотип СТ и наиболее редким явился генотип ТТ. При сравнительном анализе частот генотипов у больных

COVID-19 и здоровых людей было выявлено, что встречаемость генотипа СТ у пациентов была выше в 1,6 раза по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,043$). Генотип ТТ, напротив, встречался реже в 1,8 раза у больных по сравнению со здоровыми людьми ($p = 0,035$). Изучение полиморфизма гена *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 и здоровых людей выявило следующие особенности. Наиболее часто встречающимся генотипом в сравниваемых группах явился генотип СТ, далее по частоте встречаемости был генотип СС и наиболее редким был ТТ. Сравнительный анализ частот генотипов у пациентов с COVID-19 и в контрольной группе показал, что встречаемость генотипа СС у больных была ниже в 1,6 раза по сравнению со здоровыми донорами ($p = 0,04$). Генотип СТ, напротив, встречался у больных чаще по сравнению с контрольной группой ($p = 0,046$).

Кроме того, больные COVID-19 были разделены на 3 группы по степеням тяжести. Характеристика клинических проявлений и объема поражения легких у пациентов с различной степенью тяжести представлена в таблице 2.

Проведен сравнительный анализ по частоте встречаемости различных генотипов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 между группами в зависимости от степени тяжести (табл. 3).

В группе больных с легким течением заболевания генотипы СС и СТ полиморфизма гена *TLR3* (*rs3775291*) встречались в равнозначном процентном соотношении, а генотип ТТ был наиболее редким. В группе больных со средней степенью тяжести генотип СС встречался в 1,6 раза чаще по сравнению с генотипом СТ и в 5 раз чаще по сравнению с генотипом ТТ. В группе с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания наиболее часто встречающимся генотипом *TLR3* (*rs3775291*) был СТ, а наиболее редким ТТ.

Анализ частот генотипов *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 выявил, что в группе больных с легким течением заболевания наиболее часто встре-

Таблица 1

Распределение полиморфных вариантов генов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 и здоровых людей

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19 n (%)	Контрольная группа, n (%)	ОШ (95%ДИ)	P
<i>TLR3</i> (<i>rs3775291</i>)	СС	77 (47,0)	22 (55,0)	0,345(0,115-1,045)	0,15
	СТ	71 (43,3)	11 (27,5)	2,54 (0,562-18,73)	0,043
	ТТ	16 (9,7)	7 (17,5)	7,352 (3,652-12,635)	0,035
<i>TLR9</i> (<i>rs352140</i>)	СС	33 (20,1)	13 (32,5)	0,489 (0,165-1,562)	0,04
	СТ	106 (64,6)	22 (55,0)	1,052 (0,356-2,756)	0,046
	ТТ	25 (15,2)	5 (12,5)	2,698 (0,498-20,165)	0,26

p — статистически значимые различия больных COVID-19 и контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Клинические проявления и объем поражения легких у пациентов
с различной степенью тяжести COVID-19**

Признак	1 группа (n = 86)	2 группа (n = 46)	3 группа (n = 32)
T°C max (град.)	37,97±0,1	38,2±0,1	38,5±0,1
Длительность лихорадки (дней)	4,1±0,3	6,2±0,4	9,3±0,8
SpO ₂ при поступлении (%)	96,1±0,1	94,9±0,3	84,1±1,2
SpO ₂ мин. (%)	95,5±1,2	93,9±0,3	80,1±1,4
ДН 1 ст. (% больных)	0	12,7	48,8
ДН 2 ст. (% больных)	0	1,6	32,8
ДН 3 ст. (% больных)	0	0	18,4
Объем поражения легких по КТ (%)	1,29±0,25	22,9±2,1	52,8±3,4
КТ 1 (% больных)	11,4	60,3	0
КТ 2 (% больных)	0	39,6	48,9
КТ 3 (% больных)	0	0	38,9
КТ 4 (% больных)	0	0	12,2
ОРИТ (дней)	0	0	12,8±2,5

чающимся генотипом явился СТ, который превышал в 3 раза встречаемость генотипа СС и в 4 раза генотипа ТТ. В группе больных со средней степенью тяжестью аналогично пациентам с легким течением заболевания генотип СТ встречался в 56,5% случаев, а генотипы СС и ТТ в равнозначном проценте. В группе с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания частота встречаемости генотипа СТ составила 75%, что превышало частоту встречаемости генотипа СС в 4 раза, а генотипа ТТ — в 12 раз.

Сравнительный анализ встречаемости генотипов *TLR3 (rs3775291)* и *TLR9 (rs352140)* у больных COVID-19 с различными степенями тяжести и контрольной группы выявил следующие различия. В группе пациентов с легкой и средней степенью тяжестью заболевания генотип ТТ гена *TLR3 (rs3775291)* встречался достоверно реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$; $OR=1,02(0,752-1,562)$; $p=0,031$; $OR=1,52(1,02-2,05)$), а частота встречаемости генотипов *TLR9 (rs352140)* в данных группах не имела достоверно значимых различий с контрольной группой. В группе больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 генотип СТ гена *TLR3 (rs3775291)* встречался достоверно чаще в 1,8 раза по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,025$; $OR=2,01(1,52-3,21)$), а генотип ТТ, напротив, в 2,8 раза реже ($p=0,02$; $OR=1,42(0,972-1,662)$). Анализ генотипов *TLR9 (rs352140)* у пациентов показал достоверно более высокую встречаемость генотипа СТ ($p=0,032$; $OR=0,92(0,752-1,261)$) и более низкую встречаемость генотипа ТТ ($p=0,04$; $OR=1,22(0,852-1,685)$) по сравнению с контрольной группой.

Проведенный сравнительный анализ между группами больных с различными степенями тяжести выявил различия по частоте встречаемости генотипа СТ гена *TLR3 (rs3775291)*, а именно в группе с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания пациентов генотип СТ встречался достоверно чаще по сравнению с группой со средней степенью тяжести ($p=0,048$; $OR=1,98(1,02-2,35)$). Частота встречаемости генотипа ТТ гена *TLR3 (rs3775291)* у больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести была достоверно ниже по сравнению с группами больных со средней степенью тяжести и легким течением заболевания ($p=0,045$; $OR=0,896(0,702-1,102)$; $0,046$ $OR=1,52(0,834-1,981)$). Анализ между группами пациентов по частоте встречаемости генотипов *TLR9 (rs352140)* выявил, что генотип СТ у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания встречался достоверно чаще по сравнению с группами больных со средней степенью тяжести и легким течением заболевания ($p=0,032$; $OR=3,21(2,165-3,956)$; $p=0,047$; $OR=2,658(1,982-3,652)$). Напротив, генотип ТТ у больных с тяжелым и крайне тяжелым состоянием встречался достоверно реже по сравнению с группами больных со средней степенью тяжести и легким течением заболевания ($p=0,01$; $OR=1,982(1,023-2,203)$; $p=0,042$; $OR=0,896(0,456-1,102)$).

Обсуждение

В проведенном исследовании были проанализированы частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *TLR3 (rs3775291)* и *TLR9 (rs352140)* у больных COVID-19 в зависимости от степе-

Таблица 3

Распределение полиморфных вариантов генов TLR3 (rs3775291) и TLR9 (rs352140) у больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Полиморфизм	Генотип	Пациенты с COVID-19			p ₁	p ₂	p ₃
		1 группа (n = 86) n (%)	2 группа (n = 46) n (%)	3 группа (n = 32) n (%)			
TLR3 (rs3775291)	CC	38 (44,2)	25 (54,3)	14 (43,8)	0,32	0,38	0,32
	CT	39 (45,3)	16 (34,8)	16 (50)	0,21	0,048	0,1
	TT	9 (10,5)	5 (10,9)	2 (6,2)	0,1	0,045	0,046
TLR9 (rs352140)	CC	17 (19,8)	10 (21,7)	6 (18,7)	0,24	0,18	0,32
	CT	56 (65,1)	26 (56,5)	24 (75)	0,09	0,032	0,047
	TT	13 (15,1)	10 (21,7)	2 (6,3)	0,12	0,01	0,042

p₁ — статистически значимые различия 1 и 2 группы больных COVID-19 (p<0,05); p₂ — статистически значимые различия 2 и 3 группы больных COVID-19 (p<0,05); p₃ — статистически значимые различия 1 и 3 группы больных COVID-19 (p<0,05).

ни тяжести заболевания, а также в сравнении со здоровыми лицами. Продemonстрировано, что у больных наблюдалась достоверно более высокая частота носительства генотипа СТ и более низкая частота носительства генотипа ТТ генов *TLR3* (rs3775291) по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, анализ пациентов в зависимости от степени тяжести выявил, что больные с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания характеризовались более высокой частотой встречаемости генотипа СТ и низкой частотой встречаемости генотипа ТТ по сравнению с контрольной группой, в отличие от пациентов с легким и среднетяжелым течением, которые характеризовались лишь более низкой частотой встречаемости генотипа ТТ.

Известно, что SNP rs3775291 *TLR3* является несинонимичной мутацией (C> T) миссенс-типа в экзоне 4, то есть она вызывает изменение кодона аминокислот с лейцина (Leu) на фенилаланин (Phe) в остатке 412, и ее присутствие приводит к гипоактивности рецептора в экзоне 4. Этот SNP не влияет на уровень транскрипта *TLR3*, но было обнаружено, что он снижает способность *TLR3* присоединяться к дцПНК [18]. Функция *TLR3* лишь частично нарушается заменой Leu412Phe, что приводит к ослаблению воспалительной реакции. Структура белка-соленида становится нестабильной, если присутствует 412Phe, и это изменяет любое возможное гликозилирование близлежащего остатка Asn413 (к которому, как было обнаружено, присоединены N-ацетилглюкозамины). В данном случае эктодомен рецептора *TLR3* образован вариацией Leu412Phe, которая находится близко к месту гликозилирования (Asn413) и является критической областью для димеризации домена на мембране [19].

В исследовании Zhang et al. было показано, что опосредованный *TLR3*-IRF7 дефицит врожденного иммунного ответа IFN I типа, вероятно, может

приводить к высокой летальности от COVID-19 [20]. Кроме того, в работе на искусственной модели с использованием SARS-CoV-2 для заражения многоклеточных сфероидов Calu-3 / MRC-5 (MTCSs) было выявлено значительное увеличение экспрессии IRF3, ассоциированного с *TLR3*, в течение первых 24 ч после заражения, за которым последовало повышение уровней IL-1α, IL-1β, IL-4, IL-6 и IFN-α и IFN-β. Таким образом, *TLR3* способствует продукции факторов воспаления на ранней стадии вирусной инфекции путем обнаружения дцПНК, продуцируемой во время репликации SARS-CoV-2, тем самым облегчая последующий иммунный ответ против вируса [21].

В одном из исследований статистический анализ выявил значительную положительную корреляцию мутации *TLR3* (rs3775291) с восприимчивостью к SARS-CoV-2 и смертностью из-за COVID-19 [22]. Считают, что дефицит *TLR3* связан с высокой восприимчивостью к РНК-вирусной инфекции как в экспериментальном организме, так и в клинических исследованиях на людях. Кроме того, мутантный аллель rs3775291 для сниженной экспрессии *TLR3* связан с повышенным риском легочной гипертензии и диабета, и сообщается, что у пациентов с этими состояниями здоровья быстро прогрессирует тяжесть заболевания COVID-19, часто приводящая к смерти [23].

В работе Croci S. et al. было проведено изучение полиморфизма *L412F* (rs3775291; c.1234C>T) *TLR3* у больных с вирусом SARS-CoV-2, и было сделано заключение считать данный полиморфизм одним из факторов тяжести ковидной инфекции, который обуславливает высокую восприимчивость и риск тяжелого исхода, вплоть до летального [17].

В нашем исследовании продемонстрировано, что у пациентов наблюдалась более высокая частота носительства генотипа СТ и более низкая частота

та носительства генотипа ТТ гена *TLR3* (*rs3775291*) по сравнению со здоровыми людьми. Можно предположить, что данные генотипы способствуют более высокой восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2. Кроме того, анализ пациентов в зависимости от степени тяжести выявил, что больные с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания характеризовались высокой частотой встречаемости генотипа СТ и низкой частотой встречаемости генотипа ТТ по сравнению с контрольной группой, в отличие от пациентов с легким и среднетяжелым течением, которые характеризовались лишь более низкой частотой встречаемости генотипа ТТ.

Таким образом, более высокая частота встречаемости генотипа СТ и более низкая частота встречаемости генотипа ТТ аллели *rs3775291* гена *TLR3* у больных COVID-19 могут играть определенную роль в развитии тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания.

Исследование частоты встречаемости *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 выявило более высокую частоту встречаемости генотипа СТ по сравнению со здоровыми людьми. Известно, что *TLR9* локализуется на эндосомальной мембране клеток [24]. *TLR9* обладает способностью распознавать короткие последовательности ДНК, богатой CpG, из бактериальной, вирусной и митохондриальной ДНК (мтДНК) [25]. Предыдущие исследования показали, что CpG, ключевой элемент распознавания *TLR9*, в изобилии присутствует в белке E SARS-CoV-2 и кодирующих областях ORF10, что обеспечивает возможность того, что SARS-CoV-2 может быть распознан *TLR9* в качестве лиганда [26]. Сравнительный анализ между группами пациентов по частоте встречаемости генотипов *TLR9* (*rs352140*) выявил, что у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания генотип СТ встречался достоверно чаще, а генотип ТТ, напротив, достоверно реже по сравнению с группами больных со средней степенью тяжести и легким течением заболевания.

В исследовании Беляева С.В. и др. проведено изучение полиморфизма *TLR-9* (-1237) T/C у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести, а также по сравнению с контрольной группой. В результате было выявлено, что в группе больных с легкой формой чаще встречался генотип *TLR-9* (-1237) T/T в сравнении с группами больных с более тяжелыми формами. Анализ частоты встречаемости аллелей *TLR-9* (-1237) T/C показал, что в группе больных COVID-19 чаще встречался аллель с более высокой транскрипционной активностью *TLR-9* (-1237)*C в сравнении с контрольной группой и его гомозиготный генотип *TLR-9* (-1237)*C. Аллель *TLR-9* (-1237)*T у больных COVID-19 встречался реже в сравнении с контрольной группой, что позволяет его рассматривать в качестве протекторного [27].

На сегодняшний момент изучение влияния полиморфных генетических локусов на риск манифестного проявления, а также степень тяжести COVID-19 представляет особый интерес. Однако среди многочисленных исследований, направленных на поиск SNP-маркеров для выявления повышенного риска манифестного развития заболевания, встречаются лишь единичные публикации об ассоциации полиморфных маркеров в генах *TLRs* с развитием COVID-19. В проведенном исследовании отмечена более высокая частота встречаемости генотипа СТ и низкая частота встречаемости генотипа ТТ аллели *rs3775291* гена *TLR3*, а также достоверно более высокая частота встречаемости генотипа СТ и более низкая частота встречаемости генотипа СС гена *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми, что, возможно, способствует развитию манифестного заболевания. Сравнительный анализ между группами больных в зависимости от степени тяжести выявил более высокую частоту встречаемости генотипа СТ и наиболее низкую частоту встречаемости генотипа ТТ аллели *rs3775291* гена *TLR3* и гена *TLR9* (*rs352140*) у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, что может играть ключевую роль в прогнозе неблагоприятного течения и исхода заболевания. Полученные данные следует рассматривать как предварительные при оценке риска развития тяжелого течения COVID-19, так как изучены лишь несколько вариантов в нескольких генах *TLR*, а не целый геном.

Заключение

Выявлены достоверно значимые различия по частоте встречаемости генотипов в генах *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) у больных COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. Анализ вариантов изучаемых генов в разном состоянии у госпитализированных пациентов в зависимости от степени тяжести показал различия в частоте встречаемости генотипов генов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*). Предполагается, что генотипы СТ и ТТ генов *TLR3* (*rs3775291*) и *TLR9* (*rs352140*) могут играть роль в развитии тяжелого и крайне тяжелого состояния COVID-19 и иметь прогностическое значение в оценке тяжести заболевания, однако полученные данные являются предварительными и требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. 2020; 382(8):727–733.
2. Никифоров, В.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров [и др.] // Архив внутренней медицины. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 87–93.

3. Izquierdo J.L., Ancochea J., Soriano J.B. Clinical characteristics and prognostic factors for intensive care unit admission of patients with COVID-19: retrospective study using machine learning and natural language processing. *J. Med. Internet Res.*, 2020; Vol. 22, no. 10, e21801.
4. Айткулова, А.М. Влияние генетики хозяина на восприимчивость и тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 / А.М. Айткулова [и др.] // Наука и Здоровоохранение. — 2021. — Т. 23. — С. 15–25.
5. Кантемирова, Б.И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Б.И. Кантемирова, В.В. Василькова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2022. — Т. 11, № 3. — С. 130–137.
6. Бубнова, Л.Н. Особенности распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших COVID-19 / Л.Н. Бубнова [и др.] // Медицинская иммунология. 2021. — Т. 23, № 3. — С. 523–532.
7. Birra D, Benucci M, Landolfi L, et al. COVID-19: a clue from innate immunity. *Immunol. Res.* 2020;68(3):161–168.
8. Sadik NA, Shaker OG, Ghanem HZ, et al. Single-nucleotide polymorphism of toll-like receptor 4 and interleukin-10 in response to interferon-based therapy in Egyptian chronic hepatitis C patients. *Arch. Virol.* 2015;160(9):2181–2195.
9. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.* 2020;34(7):8787–8795.
10. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):2105–2113.
11. Йокота, Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса / Ш. Йокота [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9, № 4. — С. 13–25.
12. Синякин, И.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 / И.А. Синякин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2021. — Вып. 82. — С. 107–115.
13. Chen Y, Lin J, Zhao Y, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021 Aug 15;22(8):609–632.
14. Alseoudy MM, Elgamal M, Abdelghany DA, et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. *Clin. Immunol.* 2022; 235:108929.
15. Zhao J, Wohlford-Lenane C, Zhao J, et al. Intranasal treatment with poly (IC) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *J Virol.* 2012;86(21):11416–11424.
16. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *MBio.* 2015 May 26;6(3):e00638–15.
17. Croci S, Venneri MA, Mantovani S, et al. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males. *Autophagy.* 2022 Jul;18(7):1662–1672.
18. Habibabadi HM, Parsania M, Pourfathollah, AA, et al. Association of TLR3 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to HTLV-1 infection in Iranian asymptomatic blood donors. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020 Jun 22; 53: e20200026.
19. Redondo N, Rodríguez-Goncer I, Parra P, et al. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3 (rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients. *Front. Immunol.* 2022 Jul 29; 13:929995.
20. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020 Jul 9;15(7): e0235458.
21. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, et al. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 infection. *Microorganisms.* 2021 Aug 26; 9(9):1820.
22. Dhangadamajhi G, Rout R. Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. *Human Cell.* 2021 May; 34(3):1025–1027.
23. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1069–1076.
24. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014 Sep 25; 5:461.
25. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* 2010 Mar 4; 464(7285):104–107.
26. Digard P, Lee H. M, Sharp C, et al. Intra-genome variability in the dinucleotide composition of SARS-CoV-2. *Virus Evol.* 2020 Aug 13; 6(2): veaa057.
27. Беляева, С.В. Полиморфизм TLR-9 (-1237) *Т/С у больных COVID-19 русских Челябинской области / С.В. Беляева [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2023. — Т. 26, № 3. — С. 217–222.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8):727–733.
2. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TYa. i dr. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny.* 2020; 10(2): 87–93 (in Russian).
3. Izquierdo J.L., Ancochea J, Soriano J.B. Clinical characteristics and prognostic factors for intensive care unit admission of patients with COVID-19: retrospective study using machine learning and natural language processing. *J. Med. Internet Res.* 2020; Vol. 22, no. 10, e21801.
4. Aitkulova AM, Rakhimova SE, Kozhamkulov UA. i dr. Vliyaniye genetiki khozyaina na vospriimchivost' i tyazhest' techeniya koronavirusnoy infektsii COVID-19 // Nauka i Zdravookhraneniye. 2021; 23 (6): 15–25 (in Russian).
5. Kantemirova BI, Vasilkova VV. Polimorfizm genov u bol'nykh novoy koronavirusnoy infektsiei COVID-19. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2022; 11 (3): 130–7 (in Russian).
6. Bubnova LN, Pavlova IE, Berkos AS, i dr. Osobennosti raspredeleniya grupp alleley HLA-A*, B*, DRB1* sredi lits, perenesshikh COVID-19. *Meditsinskaya immunologiya.* 2021; 23(3): 523–532 (in Russian).
7. Birra D, Benucci M, Landolfi L, et al. COVID-19: a clue from innate immunity. *Immunol. Res.* 2020;68(3):161–168.
8. Sadik NA, Shaker OG, Ghanem HZ, et al. Single-nucleotide polymorphism of toll-like receptor 4 and interleukin-10 in response to interferon-based therapy in Egyptian chronic hepatitis C patients. *Arch. Virol.* 2015;160(9):2181–2195.
9. Debnath M, Banerjee M, Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J.* 2020;34(7):8787–8795.
10. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J. Med. Virol.* 2020;92(10):2105–2113.
11. Yokota Sh. Novaya koronavirusnaya bolezni' (COVID-19) i «tsitokinovyy shtorm». Perspektivy effektivnogo lech-

eniya s tochki zreniya patofiziologii vospalitel'nogo protsessa. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2020; 9(4):13–25 (in Russian).

12. Sinyakin IA. Rol' Toll-podobnykh retseptorov v patogeneze COVID-19. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2021; 82:107-115 (in Russian).

13. Chen Y, Lin J, Zhao Y, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. J Zhejiang Univ Sci B. 2021 Aug 15;22(8):609-632.

14. Alseoudy MM, Elgamel M, Abdelghany DA, et al. Prognostic impact of toll-like receptors gene polymorphism on outcome of COVID-19 pneumonia: A case-control study. Clin. Immunol. 2022; 235:108929.

15. Zhao J, Wohlford-Lenane C, Zhao J, et al. Intranasal treatment with poly (I:C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. J Virol. 2012;86(21):11416–11424.

16. Totura AL, Whitmore A, Agnihothram S, et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. MBio. 2015 May 26;6(3):e00638-15.

17. Croci S, Venneri MA, Mantovani S, et al. The polymorphism L412F in TLR3 inhibits autophagy and is a marker of severe COVID-19 in males. Autophagy. 2022 Jul;18(7):1662-1672.

18. Habibabadi HM, Parsania M, Pourfathollah, AA, et al. Association of TLR3 single nucleotide polymorphisms with susceptibility to HTLV-1 infection in Iranian asymptomatic blood donors. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2020 Jun 22; 53: e20200026.

19. Redondo N, Rodríguez-Goncer I, Parra P, et al. Influence of single-nucleotide polymorphisms in TLR3

(rs3775291) and TLR9 (rs352139) on the risk of CMV infection in kidney transplant recipients. Front. Immunol. 2022 Jul 29; 13:929995.

20. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. PLoS One. 2020 Jul 9;15(7): e0235458.

21. Bortolotti D, Gentili V, Rizzo S, et al. TLR3 and TLR7 RNA sensor activation during SARS-CoV-2 infection. Microorganisms. 2021 Aug 26; 9(9):1820.

22. Dhangadamajhi G, Rout R. Association of TLR3 functional variant (rs3775291) with COVID-19 susceptibility and death: a population-scale study. Human Cell. 2021 May; 34(3):1025-1027.

23. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. SN Compr Clin Med. 2020;2(8):1069-1076.

24. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. Front. Immunol. 2014 Sep 25; 5:461.

25. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature. 2010 Mar 4; 464(7285):104-107.

26. Digard P, Lee H. M, Sharp C, et al. Intra-genome variability in the dinucleotide composition of SARS-CoV-2. Virus Evol. 2020 Aug 13; 6(2):veaa057.

27. Belyaeva SV, Suslova TA, Stashkevich DS i dr. Polimorfizm TLR-9 (-1237)*T/S u bol'nykh COVID-19 russkikh Chelyabinskoy oblasti. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2023; 26 (3): 217-222 (in Russian).

Авторский коллектив:

Ащина Людмила Андреевна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: 8(841-2)43-43-57, e-mail: pushino2008@yandex.ru

Баранова Надежда Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.б.н., профессор; тел.: 8(841-2)43-43-57, e-mail: baranova.nadezhda.2014@mail.ru.

Болгова Александра Игоревна — аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; заведующая инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи; тел.: 8(841-2)32-45-66; + 7-937-913-33-13, e-mail: albolgova@mail.ru

Левашова Ольга Анатольевна — заведующая лабораторией молекулярной и персонализированной медицины Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н., доцент; тел.: 8(841-2)43-43-57, e-mail: olga.lewashova@yandex.ru

Лесина Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования к.м.н., доцент; тел.: 8(841-2)43-43-57, e-mail: olesinasampe@mail.ru



МИКРОРНК-122: ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПРИ HDV-ИНФЕКЦИИ

М.Э. Ходжаева¹, А.С. Хикматуллаева², Н.С. Ибадуллаева², М.А. Абдукадырова², К.Е. Новак³, Е.В. Эсауленко³

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

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

MicroRNA-122: assessment of diagnostic significance in HDV infection

M.E. Khodjaeva¹, A.S. Khikmatullaeva², N.S. Ibadullaeva², M.A. Abdukadirova², K.E. Novak³, E.V. Esaulenko³

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

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

Резюме

Цель: оценить диагностическую значимость связи уровня экспрессии микроРНК-122 с фиброзом печени при HDV-инфекции.

Материалы и методы. В 203 образцах крови определена экспрессия микроРНК-122.

Забор крови от 53 пациентов с хроническим вирусным гепатитом D, 49 пациентов с циррозом печени HDV этиологии и 69 пациентов с впервые выявленной HBs антигеномией. Контрольная группа – практически здоровые лица (n=32).

Результаты: у пациентов с негативными показателями РНК HDV уровень микроРНК-122 в сыворотке крови был достоверно выше, чем в образцах с позитивными показателями HDV РНК ($14,0 \pm 2,8$ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ и $1,6 \pm 0,17$ $2^{-\Delta\Delta Ct}$) ($p < 0,005$), тогда как у здоровых лиц экспрессия микроРНК-122 была статистически значимо ниже – $1,3 \pm 0,03$ $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ($p < 0,005$). Неопределяемые показатели РНК HDV в сыворотке сопровождалась высокой вирусной нагрузкой HBV и достоверно более высоким уровнем микроРНК-122, превышающим показатели в 8,7 раза по сравнению с группой позитивных по РНК HDV пациентов ($p < 0,005$). У пациентов с фиброзом печени F1 экспрессия микроРНК-122 была выше, чем при фиброзе печени F2, F3, F4 ($p = 0,0001$). Наиболее низкие показатели микроРНК-122 наблюдались при фиброзе печени F4.

Заключение: уровень экспрессии микроРНК-122 в сыворотке крови при HDV-инфекции снижается по мере прогрессирования фиброза печени. Развитие цирроза печени сопровождается падением уровня микроРНК-122 в 3,7 раза по сравнению с группой пациентов с ХГД. МикроРНК-122 может применяться в лабораторном мониторинге пациентов с различными стадиями HDV-инфекции как показатель активности процесса, оценки тяжести поражения печени и скорости прогрессирования фиброза печени.

Abstract

Aim: To evaluate the diagnostic significance of the relationship between the level of microRNA-122 expression and liver fibrosis during HDV infection.

Materials and methods. The expression of microRNA-122 was determined in 203 blood samples. Blood sampling was done from 53 patients with chronic viral hepatitis D, 49 patients with liver cirrhosis of HDV etiology, and 69 patients with newly diagnosed HBs antigenemia. The control group consisted of practically healthy individuals (n=32).

Results. In patients with negative RNA HDV levels, the level of microRNA-122 in the blood serum was significantly higher than in samples with positive RNA HDV levels (14.0 ± 2.8 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ and 1.6 ± 0.17 $2^{-\Delta\Delta Ct}$) ($p < 0.005$). Meanwhile, in healthy individuals, the expression of microRNA-122 was statistically significantly lower – 1.3 ± 0.03 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ ($p < 0.005$). Undetectable levels of HDV RNA in the serum were accompanied by a high HBV viral load and a significantly higher level of microRNA-122, which was 8.7 times higher than in the group of HDV RNA-positive patients ($p < 0.005$). In patients with liver fibrosis F1, the expression of microRNA-122 was higher than in patients with liver fibrosis F2, F3, F4 ($p = 0.0001$). The lowest levels of microRNA-122 were observed in liver fibrosis F4.

Conclusion. The expression level of microRNA-122 in blood serum during HDV infection decreases as liver fibrosis progresses. The development of cirrhosis is accompanied by a 3.7-fold drop in the level of microRNA-122 compared to the group of patients with chronic hepatitis D. MicroRNA-122 can be used in laboratory monitoring of patients with various stages of HDV infection as an indicator of the activity of the process, assessing the severity of liver damage and the rate of progression of liver fibrosis.

Ключевые слова: микроРНК-122, хронический вирусный гепатит D, фиброз печени, цирроз печени HDV-этиологии.

Введение

Современная медицина уделяет особое внимание ранней диагностике заболеваний и разработке генных технологий в создании лекарственных средств [1, 2]. Несмотря на значительные достижения в выявлении ряда патологий, по-прежнему остаются диагностические трудности хронических вирусных гепатитов на ранних стадиях болезни, прогнозирования клинического течения, скорости прогрессирования фиброза печени и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. В последнее время циркулирующие микроРНК (miRNA, miR) привлекают внимание при различных физиологических, патологических состояниях и дифференциации заболеваний в качестве диагностических и прогностических биомаркеров. МикроРНК-122 участвует в различных физиологических процессах и занимает важное место в различных аспектах реализации печеночных функций и в развитии заболеваний печени [4].

МикроРНК представляют собой класс некодирующих молекул РНК, длина которых составляет 18–25 нуклеотидов, которые негативно регулируют экспрессию генов посттранскрипционно, взаимодействуя с мРНК целевых генов [5]. МикроРНК кодируются ядерной ДНК растений и животных и вирусной ДНК у некоторых ДНК-содержащих вирусов и участвуют в подавлении активности генов: они комплементарно спариваются с участками мРНК, ингибируя их трансляцию. Кроме того, комплексы микроРНК с мРНК часто быстро расщепляются клеткой [6]. Также имеются данные, указывающие на возможность взаимодействия микроРНК непосредственно с ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования ДНК, которое является одним из ключевых механизмов репрессии генов, аллельного исключения и предотвращения активности транспозонов [7]. МикроРНК-122 является наиболее часто встречающейся miRNA в печени человека, составляя до 70% всех печеночных miRNA, и играет центральную роль в развитии, дифференцировке и гомеостазе печени [8].

В большинстве исследований микроРНК-122 оценены как потенциальные неинвазивные биомаркеры активации фиброза печени и прогноза у пациентов с HBV- и HCV-ассоциированным повреждением. МикроРНК являются потенциальными маркерами диагностики и мониторинга состояния печеночной ткани, включая процессы фиброза и канцерогенеза [9, 10, 11].

В настоящее время встречаются единичные исследовательские работы, посвященные изучению

Key words: microRNA-122, chronic viral hepatitis D, liver fibrosis, liver cirrhosis of HDV etiology.

значимых микроРНК при HDV-инфекции [12], в том числе при фиброзе и циррозе печени, ассоциированных с данной инфекцией. Кроме того, терапевтические подходы в отношении различных форм HDV-инфекции разработаны недостаточно.

Все это требует изучения характера экспрессии микроРНК при данной патологии, что побудило нас провести данное исследование [13].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость связи уровня экспрессии микроРНК-122 с фиброзом печени при HDV-инфекции.

Материалы и методы исследования

Для определения генетических факторов, играющих роль в предрасположенности к определенным исходам, изучалась экспрессия микроРНК-122. Материалом для исследования явились 203 образца плазмы крови, которые отбирались согласно инструкции к набору miRNeasy Serum/Plasma (QIAGEN, Германия).

Забор крови осуществлен у 53 пациентов с хроническим гепатитом D (ХГД), 49 пациентов с циррозом печени HDV-этиологии (ЦП HDV) и 69 пациентов с впервые выявленной HBs-антигенемией, находящиеся на лечении в клинике Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в г. Ташкенте, Республика Узбекистан. Контрольную группу составили практически здоровые лица в количестве 32 человек.

Общеклинические методы исследования. Критериями диагностики ХГД являлись: инфицирование HDV, длящееся не менее 6 месяцев, наличие в эпидемиологическом анамнезе парентеральных вмешательств в прошлом, обнаружение HBsAg и anti-HDV в сыворотке крови в течение полугода, повышение активности трансаминаз за указанный период, показатели ультразвукового исследования (УЗИ) и эластография печени. Использовалась классификация хронических гепатитов, рекомендованная Международным конгрессом гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г. (согласно приказу МЗ РУз № 542 от 30 октября 2000 г.).

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА). Для выявления HBsAg использовался набор реагентов «ДС-ИФА-HBsAg» (Нижний Новгород, Россия), антител к HDV в сыворотке кро-

ви — набор «ДС-ИФА-anti-HDV» (Нижний Новгород, Россия). Для исследования плазмы крови на наличие анти-HDV с впервые выявленным HBsAg были применены диагностические тест-наборы производства DIOPRO ANTI HDV (Италия). РНК HDV выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® HDV-FL» (Россия).

Инструментальные методы исследования. Основным инструментальным методом исследования являлось ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и селезенки, которое проводили с помощью аппарата Haiying (Китай). Эластография печени осуществлялась аппаратом FibroScan 402, 502 (Echosens, Франция).

Определение экспрессии микроРНК-122. До проведения исследования образцы плазмы хранились при температуре -80°C в морозильной камере. Перед экстракцией тотальной РНК плазма крови центрифугировалась при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин для освобождения от преципитатов. Условия ПЦР: $95^{\circ}\text{C} - 15$ мин; $94^{\circ}\text{C} - 15$ с; $55^{\circ}\text{C} - 30$ с; $70^{\circ}\text{C} - 30$ с, 40 циклов.

Тотальную РНК выделяли с применением набора miRNeasy Serum/Plasma согласно инструкции производителя (QIAGEN, Германия). Для детекции внутреннего контроля используются универсальные обратный и прямой праймеры *Caenorhabditis elegans* miR-39_1 miScript® Primer Assay, прилагаемые к набору для экстракции. Количественное определение микроРНК проводили ПЦР-методом с использованием miScript SYBR Green PCR Kit (QIAGEN) с помощью прибора Rotor Gene (QIAGEN). Для обнаружения микроРНК-122 применялся специфический прямой праймер микроРНК-122 (QIAGEN, Германия).

Для анализа и интерпретации экспрессии изученной микроРНК-122 использовали: показатель ΔCt (разность между значениями Ct исследуемой микроРНК и внутреннего контроля); показатель $\Delta\Delta\text{Ct}$ (разность между значениями ΔCt исследуемого образца и контрольного образца); метод $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$, предложенный Livak K.J. для подсчета экспрессии исследуемой микроРНК.

Статистическая обработка. Для определения статистической значимости между группами был проведен односторонний тест ANOVA. Для определения значимости между двумя переменными проводился тест Стьюдента (t-test).

Результаты исследования и обсуждение

У 69 пациентов от 19 до 53 лет (средний возраст $51,5 \pm 8,4$ лет) с впервые выявленным HBsAg обнаружено наличие антител к HDV. Проведено молекулярно-биологическое исследование с определением маркера репликативной активности виру-

са (РНК HDV) и на основании этого наблюдаемые были разделены на 2 группы: РНК HDV позитивные — 45 человек и РНК HDV негативные — 24 человека (рис. 1).

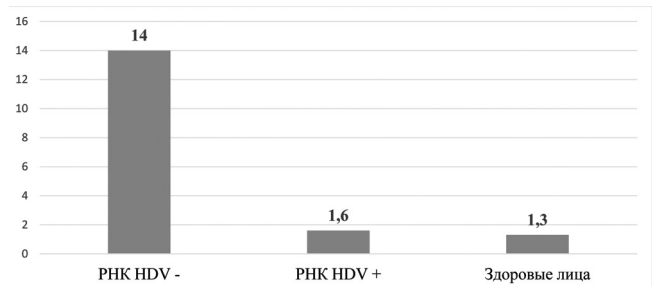


Рис. 1. Сравнительный анализ уровня экспрессии микроРНК-122 в 2 исследуемых группах и группе контроля

С целью определения потенциальной значимости сывороточного уровня микроРНК-122 и оценки функционального состояния печени изучена экспрессия данной микроРНК при HDV-инфекции как в РНК HDV-позитивных, так и у РНК HDV-негативных образцах плазмы. Важность своевременной оценки выраженности фиброза печени не вызывает сомнений в связи с необходимостью определения прогноза заболевания и своевременного назначения терапии.

У пациентов с негативными показателями РНК HDV уровень микроРНК-122 в сыворотке крови составил $14,0 \pm 2,8 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ и был достоверно выше, чем в образцах с позитивными показателями РНК HDV ($1,6 \pm 0,17 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$) ($p < 0,005$), тогда как у здоровых лиц экспрессия микроРНК-122 была статистически значимо ниже — $1,3 \pm 0,03 \cdot 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ ($p < 0,005$).

При этом среднее значение вирусной нагрузки HDV у пациентов с позитивными показателями РНК HDV составило $1,7 \times 10^5$ копий/мл, а HBV — $2,5 \times 10^4$ копий/мл, а средний показатель РНК HDV в плазме РНК HDV негативных был $9,1 \times 10^5$ копий/мл. Неопределяемые показатели РНК HDV в сыворотке сопровождалась высокой вирусной нагрузкой HBV и достоверно более высоким уровнем микроРНК-122, превышающем показатели в 8,7 раза по сравнению с группой позитивных по РНК HDV пациентов ($p < 0,005$).

Средний возраст 102 наблюдаемых с различными стадиями HDV-инфекции составил $37,2 \pm 3,6$ лет (от 22 до 68 лет): 53 пациента с ХГД (мужчин — 34 (64,2%), женщин — 19 (35,8%), средний возраст — $32 \pm 2,5$ года) и 49 — с компенсированным ЦП HDV (мужчин — 27 (55,1%), женщин — 22 (44,9%), средний возраст $43 \pm 2,1$ года.). При определении в данной группе степени фиброза по шкале METAVIR выявлено наличие F1 у 20 пациентов, F2 — у 18, F3 — у 42, F4 — у 22 человек.

У 49 пациентов с клинико-лабораторными признаками компенсированного ЦП HDV-этиологии степень фиброза определена как F3 у 27 человек и как F4 у 22 человек.

В нашем исследовании анализ количественных изменений уровня экспрессии микроРНК-122 в плазме крови пациентов с ХГД с различной степенью фиброза печени показал, что у пациентов с фиброзом печени F1 экспрессия микроРНК-122 была выше, чем при фиброзе печени F2, F3, F4. Наиболее низкие показатели микроРНК-122 наблюдались при фиброзе печени F4. Изучение уровня микроРНК-122 относительно данных эластометрии у больных ХГД продемонстрировало, что по мере прогрессирования фиброза печени снижается уровень экспрессии микроРНК-122 ($p = 0,0001$) (рис. 2).

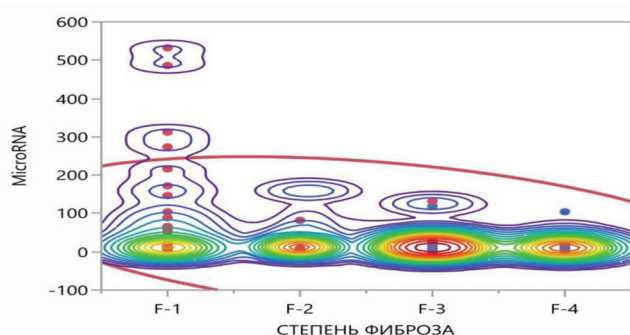


Рис. 2. Экспрессия микроРНК-122 при хронической HDV-инфекции в зависимости от стадии фиброза печени

В настоящее время выделено более 1917 микроРНК человека [6,14]. По современным оценкам, экспрессия около 60% человеческих генов напрямую связана с действием микроРНК, и функции большинства из них пока остаются не установленными [15]. МикроРНК-122 обладает выраженной органоспецифичностью и сосредоточена преимущественно в клетках печени, что позволяет расценивать данный биомаркер как наиболее показательный для дифференциации заболеваний печени, а также для мониторинга прогрессирования или регрессии патологических состояний данного органа [4]. Роль микроРНК-122 при HBV-инфекции и HCV-инфекции различна. При HCV-инфекции микроРНК-122 способствует репликации HCV, а при HBV-инфекции ингибирует репликацию HBV [16,17]. В большинстве исследований подчеркивается роль микроРНК-122, связанная с тяжестью течения заболевания, что делает её потенциально полезным маркером крови для определения повреждения печени, включая HBV-ассоциированное повреждение [18, 19, 20].

Неинвазивная оценка фиброза печени является перспективным научным направлением в медицине и представляет особый интерес, поскольку ранняя диагностика важна для своевременной

профилактики и лечения фиброза и цирроза печени. Множество различных неинвазивных маркеров пролиферации печеночных клеток и фиброза печени изучены как альтернатива биопсии печени с целью диагностики, прогнозирования течения и исхода заболевания [21]. В исследовании Omran A.A. et al. оценена диагностическая ценность микроРНК-122 в сыворотке крови у пациентов, инфицированных HCV. Средний уровень экспрессии микроРНК-122 был значительно выше в обеих группах пациентов с мягким фиброзом (I) и умеренным фиброзом (II) по сравнению с контрольной группой (III) ($p < 0,001$). В исследовании сделан вывод об увеличении экспрессии микроРНК-122 у пациентов, инфицированных хроническим вирусным гепатитом С, и микроРНК-122 обладает сильным потенциалом для использования ее в качестве одного из новых неинвазивных маркеров раннего фиброза печени [17]. Зависимость между уровнем микроРНК-122 и степенью фиброза печени была отмечена ранее [13].

Данные нашего наблюдения совпадают с результатами подобных исследований, проведенных у пациентов с хроническими гепатитами В и С [22, 23]. Ранее в литературе было описано снижение уровня микроРНК-122 при выраженном фиброзе печени на фоне хронического гепатита В, неалкогольном стеатогепатите и аутоиммунном гепатите [24, 25]. В работе Н.Д. Ющука и др. [26] такая же зависимость между уровнем микроРНК-122 и степенью фиброза печени была подтверждена и при HCV-инфекции. Авторы объясняют данную закономерность замещением массы функционирующих гепатоцитов соединительной тканью, не содержащей микроРНК-122. Учитывая данные всех этих исследований, можно утверждать, что по уровню микроРНК-122, определяемому в динамике, можно судить о скорости прогрессирования фиброза печени.

Наши данные, полученные при изучении экспрессии микроРНК-122 при HDV-инфекции, также подтверждают факт того, что наиболее высокий уровень микроРНК-122 в плазме крови фиксируется у пациентов со степенью фиброза F1, и даже при продвинутом фиброзе печени и наличии клинических проявлений цирроза уровень микроРНК-122 остается выше, чем у здоровых людей.

Таким образом, микроРНК показали себя чувствительными биомаркерами, позволяющими выявить заболевание на ранних стадиях, что делает их уникальными. Все вышесказанное диктует необходимость совершенствования методов диагностики фиброза печени, цирроза печени и внедрения новых неинвазивных сывороточных маркеров, что облегчит своевременное выявление данных состояний. Исследование уровня экспрессии микроРНК-122 на разных стадиях фиброза печени при хронической HDV-инфекции представляет практи-

ческий интерес и требует дальнейшего изучения в более широком масштабе, что позволит оценить их прогностическую значимость в качестве дифференциального неинвазивного биомаркера.

Заключение

Уровень экспрессии микроРНК-122 в сыворотке крови при HDV-инфекции снижается по мере прогрессирования фиброза печени. Развитие ЦП сопровождается падением уровня микроРНК-122 в 3,7 раза по сравнению с группой пациентов с ХГД. МикроРНК-122 может применяться в лабораторном мониторинге пациентов с различными стадиями HDV-инфекции как показатель активности процесса, оценки тяжести поражения печени и скорости прогрессирования фиброза печени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов равное на всех этапах подготовки статьи.

Литература

- Высочинская, В.В. Малые интерферирующие РНК — новое направление противовирусной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / В.В. Высочинская [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 4, № 4. — С. 5–12.
- Миронова, Ж.А. Перспективы лечения бронхиальной астмы с использованием малых интерферирующих РНК / Ж.А. Миронова [и др.] // Пульмонология. — 2012. — № 4. — С. 100–105.
- Кайдашев, И.П. Перспективы изучения и применения микроРНК в иммунологии и аллергологии / И.П. Кайдашев [и др.] // Аллергология. Инфектология. — 2008. — № 7. — С. 18.
- Bandiera S. et al. miR-122 — a key factor and therapeutic target in liver disease // Journal of hepatology. — 2015. — Т. 62. — № 2. — С. 448-457.
- Posner R., Laubenbacher R. The contribution of microRNA-mediated regulation to short-and long-term gene expression predictability // Journal of Theoretical Biology. — 2020. — Т. 486. — С. 110055.
- Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // cell. — 2009. — Т. 136. — № 2. — С. 215-233.
- Даминов, Т.О. Особенности интерферонотерапии при вирусном гепатите С у детей / Т.О. Даминов, Л.Н. Туйчиев // Тахрир хайъати. — 2011. — № 1. — С. 70–73.
- Tsang F. H. C. et al. MicroRNA-142-3p and microRNA-142-5p are downregulated in hepatocellular carcinoma and exhibit synergistic effects on cell motility // Frontiers of Medicine. — 2015. — Т. 9. — С. 331-343.
- Ho P. T. B., Clark I. M., Le L. T. T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // International Journal of Molecular Sciences. — 2022. — Т. 23. — № 13. — С. 7167.
- Аникин, К.П. Молекулы микроРНК как инструмент диагностики заболеваний головы и шеи, сопровождающихся неопластическим ростом / К.П. Аникин [и др.] // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. — 2017. — Т. 9. — № 4. — С. 77–95. — doi:10.12731/wsd-2017-4-77-95.
- Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // Annals of hepatology. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 450-456.
- Waidmann O. et al. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection // Journal of viral hepatitis. — 2012. — Т. 19. — № 2. — С. e58-e65.
- Halász T. et al. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan // World Journal of Gastroenterology: WJG. — 2015. — Т. 21. — № 25. — С. 7814.
- Peterson S. M. et al. Common features of microRNA target prediction tools // Frontiers in genetics. — 2014. — Т. 5. — С. 23.
- Munekazu Y. MicroRNAs in Vascular Biology / Munekazu Y. et al. // International Journal of Vascular Medicine. — 2012. — c.1-13.
- Song K. et al. MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection // World journal of hepatology. — 2015. — Т. 7. — № 3. — С. 498.
- Omran A. A. et al. MicroRNA-122 as a Novel Non-Invasive Marker of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients // Clinical Laboratory. — 2016. — Т. 62. — № 7. — С. 1329-1337.
- Qi P. et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection // PloS one. — 2011. — Т. 6. — № 12. — С. e28486.
- Xing T. J. et al. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver // Genetics and molecular research. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 7912-7918.
- Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // Annals of hepatology. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 450-456.
- Новак, К.Е. Характеристика регенераторной способности печени (по экспрессии Ki-67) у больных с неблагоприятными исходами хронических вирусных гепатитов / К.Е. Новак [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 6. — С. 138–143.
- Landgraf P. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing // Cell. — 2007. — Т. 129. — № 7. — С. 1401-1414.
- Chang J. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // Journal of virology. — 2008. — Т. 82. — № 3. — С. 1118-1127.
- Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir // Current gene therapy. — 2015. — Т. 15. — № 2. — С. 142-150.
- Zhou X. et al. Diagnostic value of circulating miRNA-122 for hepatitis B virus and/or hepatitis C virus-associated chronic viral hepatitis // Bioscience Reports. — 2019. — Т. 39. — № 9. — С. BSR20190900.
- Ющук, Н.Д. Исследование сывороточной микроРНК-122 при гепатите С и ассоциированной с ним гепатоцеллюлярной карциноме / Н.Д. Ющук [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2019. — Т. 74, № 6. — С. 388–395.

References

- Mironova Zh.A. Perspectives of bronchial asthma treatment using small interfering RNA. / Zh.A. Mironova et al. // Journal Pulmonology. 2012. № 4. С. 100-105.
- Vysochinskay V. V. Small interfering RNA — a new direction in antiviral therapy for respiratory syncytial virus infection. / V. V. Vysochinskay et al. // Journal Infectology. 2012. V. 4. № 4. С. 5-12.
- Kajdashev I. P. Prospects for the study and application of microRNAs in immunology and allergology/ I. P. Kajdashev et al. // Allergy. Infectology — 2008. — № 7. — С. 18.

4. Bandiera S. et al. miR-122 – a key factor and therapeutic target in liver disease // *Journal of hepatology*. – 2015. – Т. 62. – №. 2. – С. 448-457.
5. Posner R., Laubenbacher R. The contribution of microRNA-mediated regulation to short-and long-term gene expression predictability // *Journal of Theoretical Biology*. – 2020. – Т. 486. – С. 110055.
6. Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions // *cell*. – 2009. – Т. 136. – №. 2. – С. 215-233.
7. Daminov T. O. Features of interferon therapy for viral hepatitis C in children / T. O. Daminov, L. N. Tujchiev // *Tahrir Hayat*. – 2011. – №. 1. – С. 70-73.
8. Tsang F. H. C. et al. MicroRNA-142-3p and microRNA-142-5p are downregulated in hepatocellular carcinoma and exhibit synergistic effects on cell motility // *Frontiers of Medicine*. – 2015. – Т. 9. – С. 331-343.
9. Ho P. T. B., Clark I. M., Le L. T. T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Т. 23. – №. 13. – С. 7167.
10. Anikin K. P. MicroRNA molecules as a tool for diagnosing head and neck diseases accompanied by neoplastic growth / K. P. Anikin [i dr.] // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2017. – Т. 9. – №. 4. – С. 77-95. doi:10.12731/wsd-2017-4-77-95.
11. Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // *Annals of hepatology*. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 450-456.
12. Waidmann O. et al. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection // *Journal of viral hepatitis*. – 2012. – Т. 19. – №. 2. – С. e58-e65.
13. Halász T. et al. miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan // *World Journal of Gastroenterology: WJG*. – 2015. – Т. 21. – №. 25. – С. 7814.
14. Peterson S. M. et al. Common features of microRNA target prediction tools // *Frontiers in genetics*. – 2014. – Т. 5. – С. 23.
15. Munekazu Y. MicroRNAs in Vascular Biology / Munekazu Y. et al. // *International Journal of Vascular Medicine*. – 2012. – c.1-13
16. Song K. et al. MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection // *World journal of hepatology*. – 2015. – Т. 7. – №. 3. – С. 498.
17. Omran A. A. et al. MicroRNA-122 as a Novel Non-Invasive Marker of Liver Fibrosis in Hepatitis C Virus Patients // *Clinical Laboratory*. – 2016. – Т. 62. – №. 7. – С. 1329-1337.
18. Qi P. et al. Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection // *PloS one*. – 2011. – Т. 6. – №. 12. – С. e28486.
19. Xing T. J. et al. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver // *Genetics and molecular research*. – 2014. – Т. 13. – №. 3. – С. 7912-7918.
20. Yu K., Shi G., Li N. The function of MicroRNA in hepatitis B virus-related liver diseases: from Dim to Bright // *Annals of hepatology*. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 450-456.
21. Novak K. E. i dr. Characteristics of the regenerative capacity of the liver (based on Ki-67 expression) in patients with unfavorable outcomes of chronic viral hepatitis // *Fundamental Research*. – 2011. – №. 6. – С. 138-143.
22. Landgraf P. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing // *Cell*. – 2007. – Т. 129. – №. 7. – С. 1401-1414.
23. Chang J. et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II // *Journal of virology*. – 2008. – Т. 82. – №. 3. – С. 1118-1127.
24. Thakral S., Ghoshal K. miR-122 is a unique molecule with great potential in diagnosis, prognosis of liver disease, and therapy both as miRNA mimic and antimir // *Current gene therapy*. – 2015. – Т. 15. – №. 2. – С. 142-150.
25. Zhou X. et al. Diagnostic value of circulating miRNA-122 for hepatitis B virus and/or hepatitis C virus-associated chronic viral hepatitis // *Bioscience Reports*. – 2019. – Т. 39. – №. 9. – С. BSR20190900.
26. Yushchuk N. D. et al. A study of serum miRNA-122 in hepatitis C and associated hepatocellular carcinoma // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. – 2019. – Т. 74. – №. 6. – С. 388-395.

Авторский коллектив:

Ходжаева Малика Эркиновна – ассистент кафедры общественного здравоохранения Ташкентской медицинской академии, PhD; тел.: +998-974-80-55-22; e-mail: malika.muskh@gmail.com

Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна – заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-909-94-34-25, e-mail: dr.aziza75@gmail.com

Ибадуллаева Наргиз Саиповна – ученый секретарь Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-977-33-68-83, e-mail: drnargizis@gmail.com

Абдукадырова Муаззам Алиевна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н., с.н.с.; тел.: +998-933-88-10-10

Новак Ксения Егоровна – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

Эсауленко Елена Владимировна – заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru



ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЕ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ): СОСТОЯНИЕ, ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.Г. Золотарева^{1,2}, С.С. Слепцова¹, С.С. Слепцов³, Т.Е. Бурцева¹

¹ Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

² Якутский республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД, Якутск, Россия

³ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

HIV-infection in the arctic zone of the republic of Sakha (Yakutia): status, challenges and prospects

A.G. Zolotareva^{1,2}, S.S. Sleptsova¹, S.S. Sleptsov³, T.E. Burtseva¹

¹ Medical Institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

² Yakutsk Republican Center for AIDS Prevention and Control, Yakutsk, Russia

³ Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

Резюме

Стабильный рост заболеваемости и смертности населения Республики Саха (Якутия) от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической ситуации в регионе. Особенно это касается промышленных районов и крупных населенных пунктов Якутии.

В ближайшем будущем планируется прирост больных с ВИЧ-инфекцией в республике, что не может не вызывать опасений. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ усугубляется неравномерным распространением заболевания в регионе с экстремальными природно-климатическими условиями и недостаточно развитой транспортной инфраструктурой. Все это значительно усложняет оказание медицинской помощи данной категории лиц, часть которых в последующем выезжает на постоянное место жительства за пределы республики.

Цель: совершенствование эффективных мер профилактики и организации медицинской помощи в арктических районах Республики Саха (Якутия) на основе анализа заболеваемости и смертности населения от ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы: в работе использованы материалы официальной статистики Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия) и сведения из официальной государственной медицинской отчетности (формы № 61 и № 4).

Результаты: количество ВИЧ-инфицированных на территории Республики Саха (Якутия), в том числе в арктических районах, в последние годы возрастает. Так, с 1998 по 2022 г. в арктических районах выявлено 77 новых случаев ВИЧ-инфекции, из которых более половины инфицированных (54,5 %) отмечено в период с 2016 по 2022 г. Сохраняется тенденция роста пораженности коренного населения ВИЧ-инфекцией, в том числе и на отдаленных территориях региона, что диктует необходимость обязательного прохождения скрининга на ВИЧ-инфекцию всех лиц, прибывающих на вахтовые работы как из стран ближнего зарубежья, так и из других субъектов Российской Федерации.

Abstract

The stable increase in morbidity and mortality of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) from causes related to HIV infection indicates an unfavorable epidemiological situation in the region. Especially it affects industrial areas and large settlements of Yakutia.

In the near future, an increase in the number of HIV-infected patients in the republic is expected, which is alarming. The HIV epidemiological situation is aggravated by the unequal distribution within the region with extremal environmental conditions and underdeveloped transport infrastructure. All this makes it much more difficult to provide medical care to this category of people, some of whom later move outside the territory of the Republic.

Aim: Improvement of effective preventive measures and organization of medical care in the Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia) based on the analysis of morbidity and mortality from HIV infection.

Materials and methods: The materials of official statistics of the Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in RS(Ya) and data from official governmental medical reports (forms № 61 and № 4) were used in the work.

Results: The number of HIV-infected people on the territory of the Republic of Sakha (Yakutia), including in the Arctic regions, is growing in recent years. Thus, from 1998 to 2022, 77 new cases of HIV infection were detected in the Arctic regions, more than half of which (54.5 %) were registered in the period from 2016 to 2022. The tendency of growth of the indigenous population affected by HIV infection, including in remote areas of the region, that dictates the need for mandatory HIV screening of all persons arriving for shift work both from neighboring countries and from other regions of the Russian Federation.

Conclusion: Preventive measures, HIV testing and organization of medical care are the basis for effective fight against this disease, especially in remote Arctic regions of the Republic of Sakha (Yakutia).

Заключение: профилактические мероприятия, тестирование на ВИЧ-инфекцию и организация медицинской помощи являются основой эффективной борьбы с этим заболеванием, особенно в отдаленных арктических районах Республики Саха (Якутия).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, Якутия, арктическая зона, скрининг, организация здравоохранения.

Введение

Несмотря на определенный прорыв в области терапии ВИЧ-инфекции, она остается одной из глобальных медико-социальных проблем мирового значения. Борьба с ВИЧ-инфекцией представляет для общества особое значение в связи с тем, что она поражает преимущественно молодое население и лиц среднего возраста. По оценке UNAIDS, с момента регистрации первых случаев данного заболевания в мире заразились этим вирусом более 78 млн чел., из которых умерло около 35 млн [1]. В России нарастание эпидемии ВИЧ-инфекции отмечено с начала XXI в., а в 2017 г. РФ заняла первое место по числу ВИЧ-инфицированных в разрезе европейских стран [2]. По данным Роспотребнадзора, кумулятивное количество зарегистрированных ВИЧ-позитивных лиц (включая иностранных граждан) на территории РФ с 1987 г. по 31 декабря 2021 г. превысило 1,5 млн чел., по данному показателю РФ занимает первое место среди стран Восточной Европы и Центральной Азии [3, 4].

На первый взгляд, по сравнению с другими регионами РФ, ситуация по ВИЧ в Республике Саха (Якутия) относительно благоприятна, но неоднородность распространения инфекции по районам и ежегодный прирост количества ВИЧ-инфицированных в регионе не может не вызывать опасений.

Также ситуация может быть обусловлена ростом миграции: если в период с 2000 по 2019 г. из Кыргызской Республики в республику прибыло 9321 чел. (32,1% от общего мигрантов), то только за 2020–2022 гг. эта цифра составила 47 238 чел. (57,7% от общего числа мигрантов), и, согласно данным UNFPA, Кыргызская Республика входит в число стран с наиболее высокими темпами заболеваемости ВИЧ¹.

Таким образом, учитывая экстремальные природно-климатические условия, недостаточно развитую транспортную инфраструктуру региона, относительно малочисленность коренного населения Якутии, проблема становится вдвойне актуальной. Все вышесказанное требует от системы здравоохранения более пристального внимания

Key words: HIV infection, Yakutia, Arctic zone, screening, health care organization.

к данной болезни, особенно в арктической зоне Республики Саха (Якутия).

Цель исследования – совершенствование эффективных мер профилактики и организации медицинской помощи в арктических районах Республики Саха (Якутия) на основе анализа заболеваемости и смертности населения от ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Для анализа использованы данные официальной статистики Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия) и данные официальной медицинской статистики: форма № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» и форма № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ».

Арктическая зона Республики Саха (Якутия) (АЗ РСЯ) занимает более половины от площади региона и охватывает 13 районов, расположенных в полярной и приполярной зонах (Абыйский, Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский, Момский, Нижнеколымский, Оленёкский, Среднеколымский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский), в которых на 1 января 2023 г. проживало 64 282 чел., или 6,4% от общего населения.

Результаты исследования

Согласно данным Центра СПИД, с 1996 по 2023 г. на территории Республики Саха (Якутия) зарегистрировано 3277 случаев ВИЧ, в том числе в г. Якутске (включая пгт Жатай и учреждения УФСИН) – 1084, Мирнинском районе – 784, Нерюнгринском – 373, Ленском – 293, Алданском – 220 и Оймяконском – 142. Таким образом, в указанных административных единицах, где проживет не более 60% от общего населения региона, зафиксировано 96,7% случаев ВИЧ. Не отмечено больных в Таттинском и Эвено-Бытантайском улусах. Другими словами, распространённость инфекции по региону крайне неоднородная, а основная

¹ Отчет по проведению ситуационного анализа в сфере предоставления услуг по профилактике, диагностике и лечению инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в г. Бишкеке и г. Оше. UNFPA (2019). Дата обращения: 3 августа 2023 г.

масса больных сконцентрирована в г. Якутске и промышленных районах. Необходимо учесть, что ввиду отсутствия массового скрининга реальные среднерегистрационные показатели по заболеваемости ВИЧ-инфекцией могут быть значительно выше официальных данных. При этом важно подчеркнуть, что за последние два десятилетия пораженность населения ВИЧ-инфекцией в регионе возросла более чем в 5 раз — с 23,7 в 2000–2001 гг. до 119,2 чел./100 тыс. населения в 2022 г. (рис. 1).

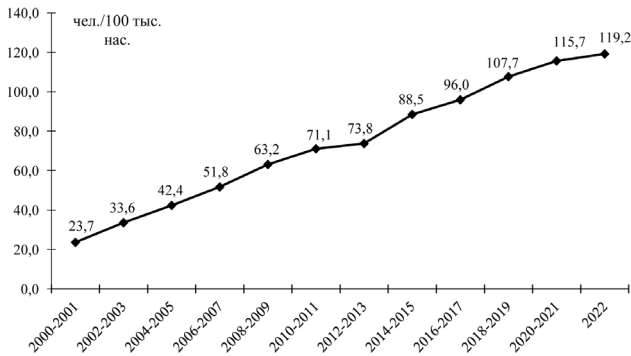


Рис. 1. Пораженность ВИЧ-инфекцией в РС(Я), 2000–2022 гг.

По данным на 31.12.2023 г., на территории Республики Саха (Якутия) зарегистрировано 1166 ВИЧ-инфицированных, из которых 1141 человек (97,9%) состоит на диспансерном наблюдении. Значительная часть больных (44,9%) представлена людьми в возрасте 35–44 лет, доля мужчин (55,4%) в общей выборке незначительно выше, чем женщин. Если ранее существенная часть инфицированных являлись потребителями парентеральных наркотиков, то в настоящее время половой путь передачи (преимущественно гетеросексуальные связи) превалирует над остальными и установлен в 83,4% случаев заражения ВИЧ-инфекцией, и это характерно для всех регионов АЗ РФ. За период 2007–2021 гг. в республике отмечено снижение неуставленных путей инфицирования ВИЧ с 25% до 1%, что свидетельствует об улучшении мер по проведению дозорных наблюдений и эпидемиологических расследований каждого случая заболевания [5].

На фоне преобладания полового пути передачи и повышения числа ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста в республике увеличивается количество детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. За все время наблюдения (1997–2023 гг.) от ВИЧ-инфицированных матерей в Республике Саха (Якутия) родилось 262 ребенка, прибыли — 33. Состоят на учете 80 детей, в том числе с диагнозом «ВИЧ-инфекция» — 8.

Таким образом, ситуация по ВИЧ в Республике Саха (Якутия) остается напряженной, а некоторое снижение показателей заболеваемости за послед-

ние годы в первую очередь связано с уменьшением объемов обследований из-за пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (рис. 2). Следует обратить внимание, что в последние годы отмечается увеличение ВИЧ-инфицированных из числа местного населения.

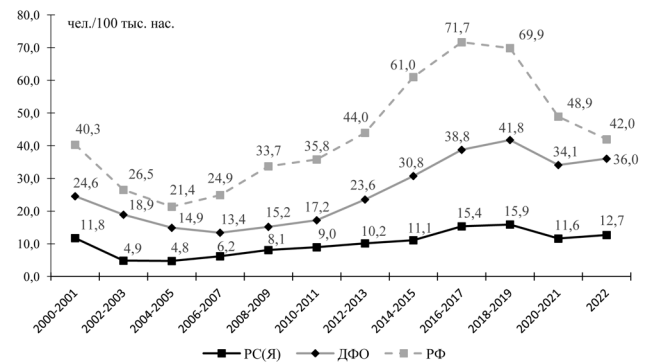


Рис. 2. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией по РС(Я), ДФО и РФ, 2000–2022 гг.

В 2022 г. скрининговое обследование на ВИЧ-инфекцию прошли 293 055 чел., или 30,8% жителей Республики Саха (Якутия) (в 2021 г. — 29,6%). В результате исследований выявлен 121 новый случай ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости составил 12,7 чел./100 тыс. населения.

В период с 2000 по 2021 г. в республике умерло 479 чел., инфицированных ВИЧ, из них вследствие состояний, связанных с ВИЧ-инфекцией, — 185 (38,6%). При этом в последние годы отмечается рост летальных исходов — если за 2000–2010 гг. зафиксировано 130 случаев, то в 2011–2021 гг. — 349 случаев (рис. 3).

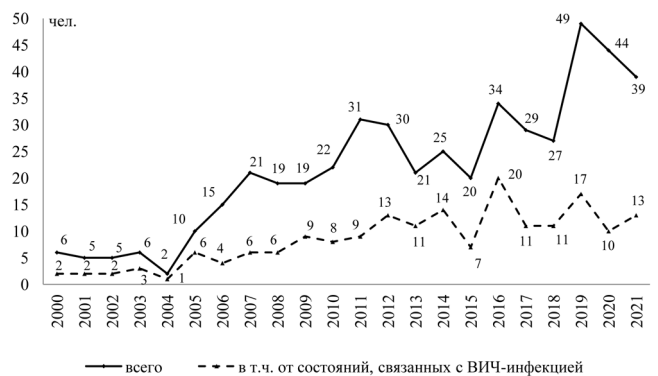


Рис. 3. Динамика регистрации летальных случаев ВИЧ-инфицированных в Республике Саха (Якутия), 2000–2021 гг.

Учитывая логистические и транспортные особенности Республики Саха (Якутия), специализированная медицинская служба по борьбе с распространением ВИЧ-инфекции на территории Республики Саха (Якутия) централизована в г. Якутске,

головное учреждение — Центр СПИД. В 2 больших промышленных городах расположены 2 филиала (Алданский и Мирнинский филиалы).

За период с 1998 по 2022 г. в арктических районах Республики Саха (Якутия) выявлено 77 новых случаев ВИЧ-инфекции, их них 54,5% в период с 2016 по 2022 г. Если в 1990-е гг. и в начале 2000-х гг. выявляли 1,5–2 человека в год, то за последние 10 лет — 5 человек в год. Наибольшее количество лиц с ВИЧ-инфекцией зарегистрировано в Жиганском, Булунском и Усть-Янском районах. Не обнаружено ВИЧ-инфицированных в Эвено-Бытантайском улусе (табл.). Рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди населения регионов арктической зоны РФ соответствует общей тенденции эпидемиологического процесса [6]. Так, эпидемиологические работы, проведенные в Ямало-Ненецком автономном округе, подтвердили прямую зависимость заболеваемости ВИЧ-инфекцией от роста числа трудовых мигрантов, работающих вахтовым методом [7], что также характерно в настоящее время и для ряда районов Республики Саха (Якутия).

В форме № 4 «Сведения о результатах исследования крови на антитела к ВИЧ» фиксируются все впервые установленные положительные результаты лабораторных исследований на АТ к ВИЧ и ДНК/РНК в ПЦР в отчетном году. Форма № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции» учитывает только тех пациентов, которые впервые в отчетном году дошли до Центра СПИД и встали на учет, хотя ВИЧ-позитивный статус у них был установлен раньше. По данным З.М. Загдын [3], выявлено расхождение впервые зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции по отчетным формам № 4 и № 61. Разница данных в Республике Саха (Якутия) по этому показателю в 2021 г. составила 33,6%.

Как видно из рисунка 4, заболеваемость ВИЧ в арктических районах Республики Саха (Якутия) значительно ниже, чем в целом по региону, однако почти 5-кратный прирост за последнюю четверть века диктует необходимость усиления мероприятий по борьбе с данной инфекцией.

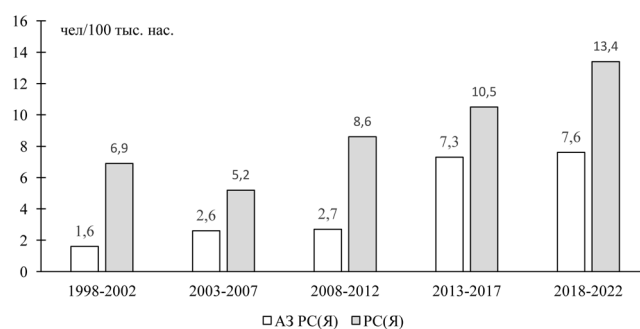


Рис. 4. Средние показатели заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Республике Саха (Якутия)

По состоянию на 31.12.2023 г. постоянно проживает в арктических районах Республики Саха (Якутия) 25 ВИЧ-инфицированных, в том числе в Жиганском районе — 11 чел. (44,4%), в Среднеколымском — 6 чел. (24%), в Нижнеколымском и Усть-Янском по 4 чел. (16%). Соотношение мужчин и женщин составляет 1:1, средний возраст мужчин — 45,6 лет, женщин — 40,1 лет. Преобладают представители местного населения, в том числе якуты — 46,0%, представители коренных малочисленных народов Севера — 18,9%, остальные 35,1% представлены лицами славянской национальности. В 96,4% заражение произошло в результате гетеросексуальных половых контактов. 3-я стадия диагностирована у 73,0%, 4а — у 18,9%, 4б — у 8,1%. Антиретровирусную терапию получают 97,3% пациентов.

В текущий эпидемиологический период, когда идет бурное развитие промышленности на территории арктических районов Республики Саха (Якутия), ВИЧ-инфекция представляет серьезную угрозу ввиду низкой доступности диагностики и специализированной медицинской помощи [3, 4, 7]. Данная проблема нуждается в глубоком изучении и требует разработки новых медико-социальных подходов для снижения риска инфицирования, доступности диагностики и лечения.

Заключение

Распространение ВИЧ-инфекции в арктических районах Республики Саха (Якутия) не-

Таблица

Распределение впервые выявленных случаев ВИЧ в АЗ РС(Я) в период с 1998 по 2022 г.

Район	Абс. кол-во	%	Район	Абс. кол-во	%
Жиганский	21	27	Среднеколымский	4	5
Булунский	13	17	Абыйский	2	3
Усть-Янский	11	14	Анабарский	2	3
Нижнеколымский	8	11	Момский	1	1
Верхнеколымский	6	8	Оленекский	1	1
Аллаиховский	4	5	Эвено-Бытантайский	0	0
Верхоянский	4	5	Итого	77	100

равномерно, с высокой концентрацией случаев в промышленных районах. Сохраняется тенденция роста пораженности коренного населения ВИЧ-инфекцией, в том числе и на отдаленных территориях региона, что диктует необходимость обязательного прохождения скрининга на ВИЧ-инфекцию лиц, прибывающих на вахтовую работу из стран ближнего зарубежья и из других субъектов Российской Федерации.

Важно усилить диагностику, доступность медицинской помощи и просветительскую работу для снижения риска инфицирования, а также использовать возможности телемедицинских консультаций. Необходимо разработать новые медико-социальные подходы для успешного противодействия распространению ВИЧ-инфекции в арктических районах и улучшения общей ситуации в регионе.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 7161 на выполнение НИР «Эффективность системы здравоохранения арктической зоны Республики Саха (Якутия) в контексте инновационного развития: анализ и прогноз. Этап 1».

Литература

1. Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G [et. al.] (2017) The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. PLoS Med 14(11): e1002462. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
 2. Таенкова, И.О. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе на современном этапе (краткий обзор за 2020 год) / И.О. Таенкова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2021. — № 40 (40). — С. 88–91.
 3. Загдын, З.М. Анализ заболеваемости и клинических показателей по ВИЧ-инфекции в регионах Российской Арктики / З.М. Загдын [и др.] // Российская Арктика. — 2022. — № 18. — С. 5–20. — DOI: 10.24412/2658-4255-2022-3-05-20
 4. Истомин, П.В. Факторы риска ВИЧ-инфекции среди коренных малочисленных народов и мигрантов Крайнего Севера / П.В. Истомин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2017. — № 22 (3). — С. 128–133. — <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-3-128-133>.
 5. Беляков, Н.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. Место мониторинга, научных и дозорных наблюдений, моделирования и прогнозирования обстановки / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2019. — № 2 (11). — С. 7–26.
 6. Нечаева, О.Б. Влияние ВИЧ-инфекции на демографическую ситуацию в России / О.Б. Нечаева, А.С. Подымова // Медицинский Альянс. — 2018. — № 1. — С. 6–16.
 7. Волова, Л.Ю. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера / Л.Ю. Волова, Е.В. Родина // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 76–82.
- References**
1. Beyrer C., Wirtz A.L., O'Hara G [et. al.] (2017) The expanding epidemic of HIV-1 in the Russian Federation. PLoS Med 14(11): e1002462. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002462>
 2. Taenkova I.O., Balahoncheva L.A., Kotova V.O., Bazykina E.A., Trocenko O.E. Epidemiologicheskaya situatsiya po VICH-infekcii v Dal'nevostochnom federal'nom okruge na sovremennom etape (kratkij obzor za 2020 god) // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2021. № 40 (40). S. 88-91.
 3. Zagdyn Z.M., Ivanov A.S., SHikina I.B., Golubev N.A. Vasil'eva T.P. Analiz zaboлеваemosti i klinicheskikh pokazatelej po VICH-infekcii v regionah Rossijskoj Arktiki // Rossijskaya Arktika. 2022. № 18. S. 05 — 20. DOI: 10.24412/2658-4255-2022-3-05-20
 4. Istomin P.V., Volova L.YU., Mefod'ev V.V., Romanova A.A. Faktory riska VICH-infekcii sredi korenykh malochislennykh narodov i migrantov Krajnego Severa. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2017; 22 (3): 128-133. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-3-128-133>.
 5. Belyakov N.A., Rassohin V.V., Rozental' V.V., Ogurcova S.V., Stepanova E.V., Mel'nikova T.N., Kurganova T.YU., Azovceva O.V., Simakina O.E., Totolyan A.A. Epidemiologiya VICH-infekcii. Mesto monitoringa, nauchnykh i dozornykh nablyudenij, modelirovaniya i prognozirovaniya obstanovki. VICH-infekciya i immunosupressii. 2019; 2 (11): 7-26.
 6. Nechaeva O.B., Podymova A.S. Vliyanie VICH-infekcii na demograficheskuyu situatsiyu v Rossii. Medicinskij Al'yans. 2018; 1: 6-16.
 7. Volova L.YU., Rodina E.V. Epidemiologicheskaya situatsiya po VICH-infekcii sredi predstavitelej korenykh malochislennykh narodov Severa. ZHurnal Infektologii. 2014; 2 (6): 76-82.
- Авторский коллектив:**
- Золотарева Александра Григорьевна* — доцент кафедры внутренних болезней и общеврачебной практики Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; главный врач Якутского республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД; тел.: +7-914-235-45-81, e-mail: zlata15.8@mail.ru
- Слепцова Снежана Спиридоновна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@yandex.ru
- Слепцов Спиригон Спиридонович* — старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и медико-социальных исследований Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, к.б.н., доцент; тел.: +7-924-165-78-35, e-mail: sachaja@yandex.ru
- Бурцева Татьяна Егоровна* — профессор кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-294-32-44, e-mail: bourtsevat@yandex.ru



«КЛЕЩЕВЫЕ» ИНФЕКЦИИ В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ

И.А. Кармоков^{1,2}, Е.Г. Рябико^{1,2}, Р.Р. Баимова¹, Л.В. Буц³, Э.С. Халилов¹, Д.И. Гречишкина¹, И.С. Лызенко¹, И.А. Бачинин¹, Н.К. Токаревич¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

Tick-borne infections in the Leningrad oblast: incidence and seroprevalence

I.A. Karmokov^{1,2}, E.G. Riabiko^{1,2}, R.R. Baimova¹, L.V. Buts³, E.S. Khalilov¹, D.I. Grechishkina¹, I.S. Lyzenko¹, I.A. Bachinin¹, N.K. Tokarevich¹

¹Saint-Petersburg Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

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

³Office of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in the Leningrad Oblast, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: определение современных тенденций развития эпидемических процессов инфекций, передающихся иксодовыми клещами, и уровня серопревалентности населения к вирусу клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum* и *Ehrlichia chaffeensis*/ *E. muris* на территории Ленинградской области.

Материалы и методы: проведен ретроспективный эпидемиологический анализ обращаемости населения за медицинской помощью по поводу присасывания клещей, заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами, клещевым вирусным энцефалитом, лихорадкой Ку, гранулоцитарным анаплазмозом человека и моноцитарным эрлихиозом человека, а также вакцинации против клещевого вирусного энцефалита населения Ленинградской области за 2011–2020 гг. Показатели обращаемости, заболеваемости и вакцинации населения получены из форм федерального статистического наблюдения № 2 и № 5. Забор крови для исследования производился у доноров, отобранных случайным образом, в 2019–2020 гг. Образцы сывороток крови были исследованы методом иммуноферментного анализа на наличие антител IgG к возбудителям исследуемых инфекций с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям производителей.

Результаты: на территории Ленинградской области за период с 2011 по 2020 г. наблюдалась тенденция к снижению показателя обращаемости, а также показателей заболеваемости инфекциями, передающимися иксодовыми клещами. Среднегодовой показатель обращаемости составил 369,0 на 100 тыс. населения, заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами – 4,1; клещевым вирусным энцефалитом – 1,4; лихорадкой Ку – 0,02. За анализируемый период не было зарегистрировано ни одного случая заболевания грануло-

Abstract

The study's objective was to reveal trends in infections transmitted by ixodes ticks epidemic processes and the level of seroprevalence of the population to the tick-borne encephalitis virus, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*/ *E. muris* in the Leningrad Oblast.

Materials and methods. A retrospective epidemiological analysis of the tick-bite incidence rate, the ixodic tick-borne borreliosis, tick-borne encephalitis, Q fever, human granulocytic anaplasmosis and human monocytic ehrlichiosis incidence rates, as well as vaccination against tick-borne encephalitis of the population of the Leningrad Oblast in 2011–2020. The official data of the tick-bite incidence rate, infections transmitted by ixodes ticks incidence rates and vaccination of the population was taken from the forms of federal statistical observation No. 2 and No. 5. Blood was sampled in 2019–2020 from randomly selected donors. Blood serum samples were examined by enzyme-linked immunosorbent assay for the presence of IgG antibodies to the pathogens of the studied infections using commercial test systems according to the manufacturer's instructions.

Results. In the Leningrad Oblast, in 2011–2020, there was a downward trend in the tick-bite incidence rate, as well as in the incidence rates of infections transmitted by ixodic ticks. The long-term average tick bite incidence rate was 369.0. The long-term average incidence rate of ixodic tick-borne borreliosis was 4.1; tick-borne encephalitis was 1.4; Q fever was 0.02. During the analyzed period, no cases of human granulocytic anaplasmosis and human monocytic ehrlichiosis were reported. The seroprevalence to tick-borne encephalitis virus was 1.7%; to *B. burgdorferi* s. l. – 3.7%; to *C. burnetii* – 1.8%; to *A. phagocytophilum* – 1.0%; to *E. chaffeensis*/ *E. muris* – 3.2%.

Conclusion. The results obtained indicate the existence of active natural foci of infections transmitted by ixodes

цитарным анаплазмозом и моноцитарным эрлихиозом человека. Уровень серопревалентности к вирусу клещевого энцефалита составил 1,7%; к *B. burgdorferi* s. l. — 3,7%; к *C. burnetii* — 1,8%; к *A. phagocytophilum* — 1,0%; к *E. chaffeensis*/*E. muris* — 3,2%.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании активных природных очагов инфекций, передающихся иксодовыми клещами, довольно частом контакте жителей с этими очагами и о возможной существенной гиподиагностике этих инфекций на территории Ленинградской области.

Ключевые слова: заболеваемость, серопревалентность, вирус клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi* i sensu lato, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, Ленинградская область.

Введение

Иксодовые клещи являются переносчиками возбудителей широкого круга инфекционных заболеваний человека различной этиологии [1]. Инфекции, передающиеся клещами (ИПК), представляют все большую угрозу для здоровья людей во всём мире вследствие расширения ареала и экспансии клещей на новые территории, что ведёт к вовлечению в эпидемический процесс людей, проживающих на территориях, ранее являвшихся незндемичными [2, 3]. Актуальность изучения этих инфекций определяется их широким распространением, ухудшением качества жизни при развитии хронических форм, развитием стойких осложнений и инвалидности, отсутствием специфических методов профилактики и возможным летальным исходом при тяжёлом клиническом течении некоторых инфекций данной группы.

В соответствии с «Перечнем административных территорий субъектов Российской Федерации, эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту в 2023 году» (письмо Роспотребнадзора от 05.02.2024 г. № 02/1775-2024-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2023 году») все 17 административных территорий (АТ) Ленинградской области (ЛО) являются эндемичными по данной инфекции.

Одним из индикаторов, показывающих возможность циркуляции патогена на определенной территории, является выявление серопозитивных лиц к данному патогену среди жителей этого региона. Популяционные исследования серологической распространенности могут предоставить важную информацию об эпидемиологии ИПК. Присутствие специфических антител в крови человека — показатель наличия контакта с возбудителем, это результат постоянного динамического процесса, в ходе которого у одних людей антитела появляются впервые, у других титр снижается или нарастает, а у третьих временно стабилизируется [4].

ticks, fairly frequent contact of the residents with these foci, and possible significant hypodiagnosis of these infections in the Leningrad Oblast.

Key words: incidence rate, seroprevalence, tick-borne encephalitis virus, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*, Leningrad Oblast.

Цель исследования — определение современных тенденций развития эпидемических процессов ИПК и уровня серопревалентности населения к вирусу клещевого энцефалита, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum* и *Ehrlichia chaffeensis*/*E. muris* на территории ЛО.

Задачи исследования:

- провести ретроспективный эпидемиологический анализ обращаемости населения за медицинской помощью по поводу присасывания клещей (далее обращаемости), заболеваемости ИПК и вакцинации против клещевого вирусного энцефалита (КВЭ) населения ЛО за период с 2011 по 2020 г., определить современные тенденции развития эпидемических процессов;
- определить уровень серопревалентности населения к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ), *B. burgdorferi* s. l., *C. burnetii*, *A. phagocytophilum* и *E. chaffeensis*/*E. muris* на территории некоторых АТ ЛО;
- выявить возможные территориальные, половые и возрастные особенности в инфицированности возбудителями анализируемых инфекций;
- сравнить эффективность диагностики ИПК на территории различных АТ.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ обращаемости, заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ), клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ), лихорадкой Ку, гранулоцитарным анаплазмозом человека (ГАЧ) и моноцитарным эрлихиозом человека (МЭЧ) населения Российской Федерации и ЛО, а также вакцинации против КВЭ населения ЛО за 2011–2020 гг. Показатели заболеваемости ИПК и обращаемости населения за анализируемый период получены из форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекцион-

ных и паразитарных заболеваниях». Показатели вакцинации населения против КВЭ получены из форм федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках».

Территория ЛО разделена нами на несколько агроклиматических районов в соответствии с методическими указаниями [5]. Из каждого агроклиматического района (I–V) нами было отобрано по 2 АТ для сбора образцов сывороток крови доноров с последующим их исследованием на наличие IgG к возбудителям ИПК: Бокситогорский (I), Подпорожский (I), Лодейнопольский (II), Тихвинский (II), Выборгский (III), Приозерский (III), Кингисеппский (IV), Волосовский (IV), Лужский (V) и Сланцевский (V) районы (рис. 1).

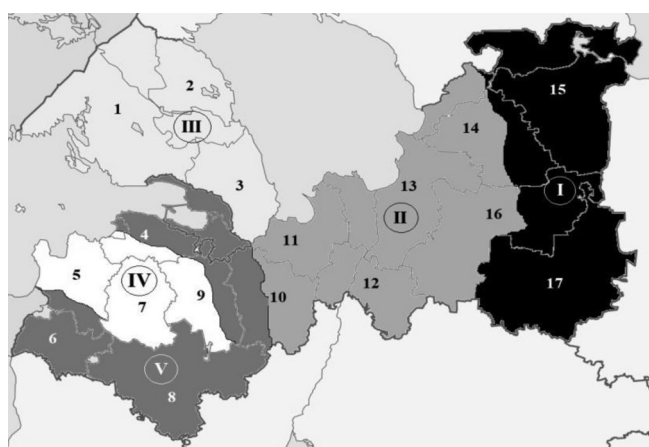


Рис. 1. Агроклиматические районы ЛО:

I–V – агроклиматические районы; 1–17 – АТ (1 – Выборгский р-н, 2 – Приозерский р-н, 3 – Всеволожский р-н, 4 – Ломоносовский р-н, 5 – Кингисеппский р-н, 6 – Сланцевский р-н, 7 – Волосовский р-н, 8 – Лужский р-н, 9 – Гатчинский р-н, 10 – Тосненский р-н, 11 – Кировский р-н, 12 – Киришский р-н, 13 – Волховский р-н, 14 – Лодейнопольский р-н, 15 – Подпорожский р-н, 16 – Тихвинский р-н, 17 – Бокситогорский р-н)

Забор крови для исследования производился у доноров, отобранных случайным образом, после получения информированного добровольного согласия в 2019–2020 гг.

После изучения прививочного анамнеза доноров было установлено, что 185 человек имели сведения о вакцинации против КВЭ, из-за чего их сыворотки были исключены из исследования на наличие антител к ВКЭ.

Забор крови для исследования, дальнейшая транспортировка и хранение проб осуществлялись в соответствии с требованиями, описанными ранее [6].

Образцы сывороток крови доноров были исследованы методом ИФА на наличие антител IgG к возбудителям ИКБ, КВЭ, лихорадки Ку, ГАЧ

и МЭЧ с использованием следующих коммерческих тест-систем согласно инструкциям производителей: «ЛаймБест-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); «ВектоВКЭ-IgG» (АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); «ИФА-анти-Ку-Г» (ФБУН НИИЭМ имени Пастера, г. Санкт-Петербург); «ГАЧ-ИФА-IgG» (ООО «Omnix», г. Санкт-Петербург); «МЭЧ-ИФА-IgG» (ООО «Omnix», г. Санкт-Петербург).

Полученные данные были обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 и R-studio. Тенденции развития эпидемических процессов были проанализированы методом линейной регрессии с вычислением коэффициента детерминации (R^2) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью p -value (уровень значимости $\alpha = 0,05$).

Для деления АТ на группы низкой, средней и высокой степени эпидемической опасности по заболеваемости ИКБ и КВЭ был произведен расчет 95% доверительного интервала (ДИ) по средне-многолетним показателям (СМП) заболеваемости в ЛО за 2011–2020 гг. АТ с СМП заболеваемости ниже нижней границы ДИ отнесены к группе низкой степени опасности ($<2,1$ для ИКБ и $<0,9$ для КВЭ). АТ с СМП, укладывающимися в границы ДИ, отнесены к группе средней степени эпидемической опасности (2,1–6,1 для ИКБ и 0,9–1,9 для КВЭ), а со значениями СМП, превышающими верхнюю границу ДИ, – к группе высокой степени опасности ($>6,1$ для ИКБ и $>1,9$ для КВЭ).

Результаты исследования

Согласно данным официальной статистики, на территории ЛО за период с 2011 по 2020 г. было зарегистрировано 65 830 человек, обратившихся за медицинской помощью по поводу присасывания клещей. СМП обращаемости составил 369,0 на 100 тыс. населения (95% ДИ 316,3–421,7). В данный период статистически значимых тенденций к изменению показателя обращаемости не выявлено ($p > 0,05$; $R^2 = 1,6\%$) (рис. 2).

Наиболее высокие уровни СМП обращаемости зафиксированы в следующих АТ: Подпорожском (1650,4 (1340,6–1960,2)), Тихвинском (1103,6 (763,3–1443,9)), Бокситогорском (959,3 (726,4–1192,2)), Лодейнопольском (778,4 (616,5–940,3)), Киришском (667,9 (457,0–878,8)), Сланцевском (565,3 (441,5–689,1)), Кингисеппском (462,3 (396,9–527,7)) и Волховском (430,2 (301,6–558,8)) районах.

За анализируемый период в ЛО было зарегистрировано 717 случаев ИКБ. СМП заболеваемости составил 4,1 (2,0–6,2). В этот период наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости ИКБ ($p < 0,001$; $R^2 = 81,1\%$). Среднегодовой темп снижения ($T_{\text{сн.}}$) составил 26,4% (см. рис. 2).

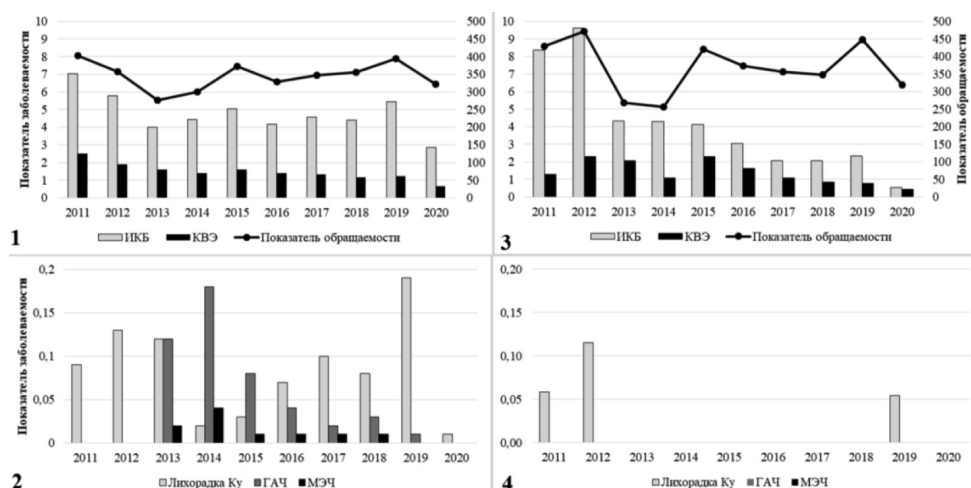


Рис. 2. Динамика показателя обращаемости и показателей заболеваемости ИПК в РФ (1, 2) и ЛО (3, 4) за период 2011 – 2020 гг.

Количество диагностированных случаев КВЭ за исследуемый период составило 243 (СМП заболеваемости – 1,4 (0,9 – 1,9)). В данный период наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости КВЭ ($p = 0,03$; $R^2 = 48,3\%$). $T_{\text{сн}}$ составил 11,5% (см. рис. 2).

За период с 2011 по 2020 г. в ЛО ежегодно увеличивались объемы иммунизации населения против КВЭ. Общее количество привитых (суммарно вакцинированных и ревакцинированных) имело тенденцию к увеличению ($p < 0,001$, $R^2 = 87,9\%$) и выросло с 20 413 в 2011 г. до 59 385 в 2020 г., т.е. увеличилось в 2,9 раза. Среднегодовой темп прироста составил 12,6%. Однако, несмотря на увеличивающийся объем иммунизации, доля вакцини-

рованного населения против КВЭ от всего населения субъекта остается низкой – максимальный за анализируемый период уровень зафиксирован в 2020 г. и составил 3,2%.

За исследуемый период выявлено всего 4 случая заболевания лихорадкой Ку (в Лужском и Тихвинском районах – 1 и 3 случая соответственно). СМП заболеваемости составил 0,02 (0,0 – 0,04).

С начала ведения официальной регистрации заболеваемости ГАЧ и МЭЧ в РФ в 2013 г. до 2020 г. в ЛО не было зарегистрировано ни одного случая заболевания данными инфекциями.

Результаты выявления IgG к возбудителям ИПК у жителей ЛО представлены в таблице.

Таблица

Результаты выявления IgG к возбудителям ИПК

Показатель	Количество доноров	Уровень серопревалентности к возбудителям ИПК (%)					
		<i>A. phagocytophilum</i>	<i>B. burgdorferi s. l.</i>	<i>C. burnetii</i>	<i>E. chaffeensis/ E. muris</i>	ВКЭ	
						Количество доноров	Уровень серопревалентности
Распределение положительных образцов сывороток крови по АТ							
Бокситогорский	119	2,5	6,7	1,7	3,4	92	5,4
Волосовский	109	0,9	3,7	1,8	0,9	93	0
Выборгский	89	0	0	6,7	0	78	0
Кингисеппский	98	1,0	8,2	1,0	8,2	74	0
Лодейнопольский	90	1,1	2,2	1,1	10	77	0
Лужский	86	1,2	5,8	2,3	1,2	73	0
Подпорожский	89	2,2	5,6	1,1	2,2	53	9,4
Приозерский	72	0	0	0	2,8	66	4,5
Сланцевский	94	0	0	1,1	3,2	79	0
Тихвинский	112	0,9	2,7	0,9	0,9	88	0
ЛО	958	1,0	3,7	1,8	3,2	773	1,7

Показатель	Количество доноров	Уровень серопревалентности к возбудителям ИПК (%)					
		<i>A. phagocytophilum</i>	<i>B. burgdorferi s. l.</i>	<i>C. burnetii</i>	<i>E. chaffeensis/ E. muris</i>	ВКЭ	
						Количество доноров	Уровень серопревалентности
Распределение положительных образцов сывороток крови по полу							
Мужской	230	1,7	5,2	0,4	3,9	172	2,9
Женский	728	0,8	3,2	2,2	3,0	601	1,3
Распределение положительных образцов сывороток крови по возрасту							
≤ 17	96	0,0	5,2	1,0	0,0	70	2,9
18 – 29	134	2,2	3,7	0,7	4,5	114	5,3
30 – 39	170	0,0	2,4	1,2	1,8	141	1,4
40 – 49	184	1,6	5,4	2,7	2,2	150	0,0
50 – 59	174	1,7	2,3	3,4	4,6	135	0,7
≥ 60	200	0,5	3,5	1,0	5,0	163	1,2

Установлено, что в 83 образцах (8,7%) исследованных сывороток обнаружены IgG-антитела к возбудителям различных ИПК, в том числе в 7 пробах (0,7%) одновременно к 2 и в 3 пробах (0,3%) одновременно к 3 возбудителям.

Обсуждение

При ИКБ гуморальный иммунный ответ замедлен и часто инфекция может протекать серонегативно как в остром, так и в хроническом периоде. IgG начинают нарастать через 2 – 3 недели от начала болезни и довольно быстро снижаются и исчезают через несколько месяцев после элиминации возбудителя. Поскольку возбудитель способен длительно персистировать в организме человека, наличие антител при отсутствии выраженных клинических признаков с большой вероятностью свидетельствует о хронизации инфекционного процесса [4].

Уровень серопревалентности к *B. burgdorferi s. l.* среди жителей ЛО, полученный нами в данном исследовании (3,7%), ниже уровня, о котором сообщалось ранее (6,5%) [6]. По результатам систематического обзора и мета-анализа [7] наиболее высокие уровни серопревалентности к *B. burgdorferi s. l.* фиксируются в Центральной Европе (20,7%), Восточной Азии (15,9%), Западной (13,5%) и Восточной Европе (10,4%). Частота обнаружения IgG к *B. burgdorferi s. l.* в соседних странах была практически такой же, как на территории ЛО. Так, в Норвегии этот показатель составил 4,0% [8], а в Финляндии – 3,9% [9].

Постинфекционный иммунитет при лихорадке Ку довольно стойкий – IgG, свидетельствующие о перенесённой ранее инфекции и выработавшиеся после вакцинации, могут сохраняться десятки лет

[10, 11]. Однако длительное стойкое сохранение антител может свидетельствовать о хронизации инфекции [11].

Уровень серопревалентности к *C. burnetii*, полученный нами в данном исследовании (1,8%), ниже уровня, о котором сообщалось ранее (3,3%) [6]. Уровень серопревалентности среди лиц женского пола (2,2%) выше ($p=0,006$), чем среди лиц мужского пола (0,4%).

Длительное сохранение IgG у реконвалесцентов и вакцинированных лиц, как при лихорадке Ку, характерно и для КВЭ [4].

Уровень серопревалентности к ВКЭ среди жителей ЛО, полученный нами в данном исследовании (1,7%), был ниже, чем в более ранних исследованиях [6], что, вероятно, связано с небольшой выборкой доноров, участвовавших в исследовании, и другими АТ, задействованными в данной работе. Уровень серопревалентности к возбудителю КВЭ на западе [12] и юге [13] Норвегии составил 3,1% и 1,4% соответственно.

Для возбудителей ГАЧ и МЭЧ возможны перекрестные серологические реакции [4]. IgG при обеих нозологических формах достигают максимума на 4 – 5-й неделях болезни и могут сохраняться в течение 2 – 3 лет. Однако пока неясно, является ли длительное сохранение антител результатом хронизации инфекционного процесса или реинфицирования [4, 14, 15].

Уровень серопревалентности к *A. phagocytophilum*, полученный нами в данном исследовании (1,0%), ниже уровня, о котором сообщалось ранее (4,3%) [6]. Согласно результатам систематического обзора и мета-анализа [16], распространённость IgG к *A. phagocytophilum* среди практически

здорового населения составила: в странах Африки — до 21,7%; в странах Азии — 3,3–27,1%; в странах Европы — до 16,3%, а в Америке — до 7,8%. Частота обнаружения IgG к *A. phagocytophilum* в Норвегии составила 16,2% (в западной части) [12] и 11,0% (в южной части) [13].

Уровень серопревалентности к *E. chaffeensis*/*E. muris*, полученный нами в данном исследовании (3,2%), выше уровня, о котором сообщалось ранее (2,2%) [6]. Среди жителей Прибайкалья, пострадавших от присасывания клещей, частота обнаружения IgG к *E. chaffeensis*/*E. muris* составила 0,5% [17].

Выявление относительно высоких уровней серопревалентности к возбудителям ИПК (см. табл.) при низком уровне (ИКБ и КВЭ (рис. 3)) или практически полном отсутствии (ГАЧ, МЭЧ и лихорадка Ку (за исключением Лужского и Тихвинского районов)) регистрируемой заболеваемости этими инфекциями свидетельствует о существенной гиподиагностике и, соответственно, о недостаточно эффективной профилактике данных инфекций в соответствующих АТ.

Различия между уровнями серопревалентности на некоторых территориях могут быть обусловлены разными экологическими, климатическими и социально-экономическими условиями, а также уровнями зараженности переносчиков и резервуаров данных инфекций. Сравнение результатов различных исследований ограничено использованием тест-систем с разной чувствительностью и специфичностью, а также использованием гетерогенных групп доноров (например, группы профессионального риска и т.д.).

Несоответствие между полученными результатами о серопревалентности и данными регистрируемой заболеваемости анализируемыми ин-

фекциями в значительной степени обусловлено: отсутствием патогномичных симптомов у большинства из этих болезней, в ряде случаев лёгким и бессимптомным клиническим течением, а также недостаточным объемом лабораторной диагностики. Значительная гиподиагностика данных инфекций и, как следствие, нерациональное лечение больных приводят, с одной стороны, к их хроническому течению и летальным исходам, с другой — к ошибочным представлениям о реальном их распространении и отсутствию должной настороженности врачей к этой группе болезней.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о существовании активных природных очагов ИПК на территории ЛО и довольно частом контакте жителей с этими очагами, что подтверждается выявлением относительно высоких уровней серопревалентности к возбудителям данных инфекций и аргументирует целесообразность проведения дальнейших исследований инфицированности переносчиков и резервуаров этих инфекций в конкретных районах.

Обнаружение IgG к возбудителям ИПК в образцах сывороток крови жителей ЛО при низком уровне (ИКБ и КВЭ) или практически полном отсутствии (ГАЧ, МЭЧ и лихорадка Ку (в большинстве районов области)) регистрации этих болезней на данной территории свидетельствует о существенной гиподиагностике этих инфекций.

IgG к возбудителям ИПК (за исключением *C. burnetii*) несколько чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин, что в определенной степени может быть связано с более частым контактом мужчин с природными очагами данных инфекций (рыбалка, охота, туристические походы и т.д.).

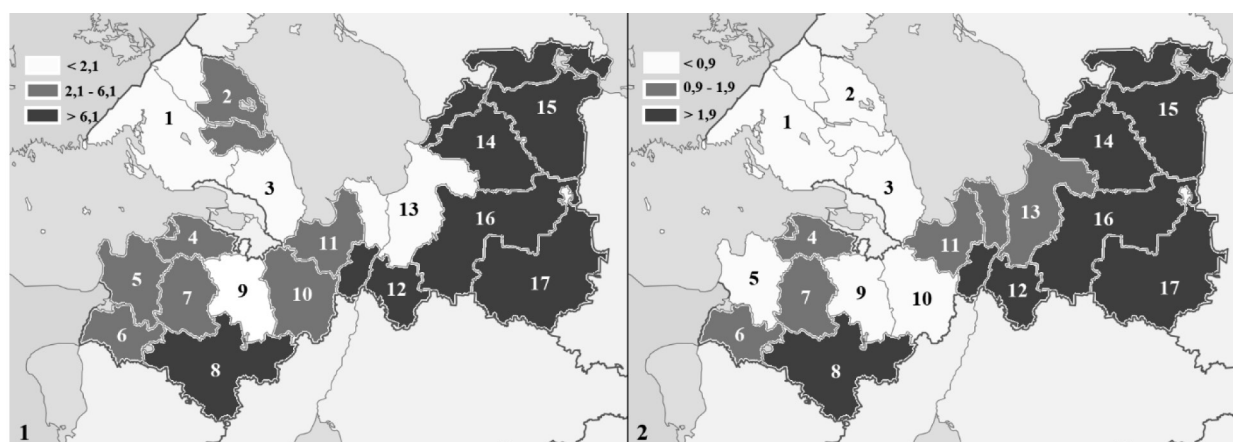


Рис. 3. Ранжирование АТ ЛО по степени эпидемической опасности по СМП заболеваемости ИКБ (1) и КВЭ (2):

1 — Выборгский р-н, 2 — Приозерский р-н, 3 — Всеволожский р-н, 4 — Ломоносовский р-н, 5 — Кингисеппский р-н, 6 — Сланцевский р-н, 7 — Волосовский р-н, 8 — Лужский р-н, 9 — Гатчинский р-н, 10 — Тосненский р-н, 11 — Кировский р-н, 12 — Киришский р-н, 13 — Волховский р-н, 14 — Лодейнопольский р-н, 15 — Подпорожский р-н, 16 — Тихвинский р-н, 17 — Бокситогорский р-н

Жители ЛО всех возрастных групп имели контакт с возбудителями ИПК, однако в большинстве случаев уровень серопревалентности преобладал среди лиц старшего и пожилого возраста. Наиболее высокая частота обнаружения IgG-антител к *B. burgdorferi* s. l., *C. burnetii* и *E. chaffeensis*/*E. muris* среди лиц старшего и пожилого возраста, возможно, отражает кумулятивную экспозицию населения к ним.

Полученные результаты подчеркивают необходимость целенаправленного эпидемиологического надзора за ИПК на основе оценки риска заражения путем проведения исследований серопревалентности среди населения АТ. Такие исследования позволяют повысить настороженность врачей к «клещевым» инфекциям и увеличить эффективность профилактических мероприятий в отношении этих инфекций с учетом местных особенностей.

Литература

1. Madison-Antenucci S., Kramer L.D., Gebhardt L.L., Kauffman E. Emerging Tick-Borne Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020, vol. 33, no. 2. DOI: 10.1128/CMR.00083-18
2. Гнатив, Б.Р. Результаты многолетнего мониторинга клещевого вирусного энцефалита и клещевого боррелиоза в Республике Коми / Б.Р. Гнатив, Н.К. Токаревич // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 4. — С. 707–722. — DOI: 10.15789/2220-7619-ROL-1299
3. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Buzinov R.V., Sokolova O.V., Unguryanu T.N. Analyzing risks of incidence of tick-borne encephalitis in areas with different climatic and geographical conditions. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 127–135. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.14.eng
4. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин. — М.: Коммент, 2013. — 465 с.
5. Журина, Л.А. Методические указания по составлению агроклиматической характеристики хозяйства (района) для студентов агрономических специальностей (Ленинградская область) / Л.А. Журина, И.Г. Костко, И.С. Давыдов. — СПб.: СПбГАУ, 2002. — 20 с.
6. Tokarevich N.K., Blinova O.V., Stoyanova N.A., Baimova R.R., Siuziumova E.A., Lomonosova V.I., Tronin A.A., Buzinov R.V., Sokolova O.V., Gnativ B.R., Buts L.V., Bubnova L.A., Safonova O.S., Stankevich A.I., Kalinina E.L., Vikse R., Andreassen A.K. Seroprevalence of tick-borne diseases in the North-west Federal District of the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 891–901. DOI: 10.15789/2220-7619-SOT-1953
7. Dong Y., Zhou G., Cao W., Xu X., Zhang Y., Ji Z., Yang J., Chen J., Liu M., Fan Y., Kong J., Wen S., Li B., Yue P., Liu A., Bao F. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 2022, vol. 7, no. 6. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007744
8. Vestreim D.F., White R.A., Aaberge I.S., Aase A. Geographical differences in seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Norway, 2011–2013. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2016, vol. 7, no. 5, pp. 698–702. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2016.02.020
9. Van Beek J., Sajanti E., Helve O., Ollgren J., Virtanen M.J., Rissanen H., Lyytikäinen O., Hytönen J., Sane J. Population-based *Borrelia burgdorferi sensu lato* seroprevalence and associated risk factors in Finland. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 275–280. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2017.10.018
10. Kersh G.J., Fitzpatrick K.A., Self J.S., Biggstaff B.J. Long-term immune responses to *Coxiella burnetii* after vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 129–133. DOI: 10.1128/CI.00613-12
11. Wielders C.C., Teunis P.F., Hermans M.H., Van Der Hoek W., Schneeberger P.M. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): estimation of the sero-response onset from antibody levels. *Epidemics*, 2015, vol. 13, pp. 37–43. DOI: 10.1016/j.epidem.2015.07.001
12. Hjetland R., Henningsson A.J., Vainio K., Dudman S.G., Grude N., Ulvestad E. Seroprevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Anaplasma phagocytophilum* in healthy adults from western Norway. *Infectious Diseases*, 2015, vol. 47, no. 1, pp. 52–56. DOI: 10.3109/00365548.2014.959044
13. Thortveit E.T., Aase A., Petersen L.B., Lorentzen Å.R., Mygland Å., Ljøstad U. Human seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes in southern Norway. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2020, vol. 11, no. 4. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101410
14. Климова Ю.А., Половинкина Н.А., Коннов В.В., Коннов Д.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека // Вестник Российского университета дружбы народов. 2018. Т. 22, № 3. С. 322–331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331
15. Bakken J.S., Haller I., Riddell D., Walls J.J., Dumler J.S. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, vol. 34, no. 1, pp. 22–27. DOI: 10.1086/323811
16. Wang F., Yan M., Liu A., Chen T., Luo L., Li L., Teng Z., Li B., Ji Z., Jian M., Ding Z., Wen S., Zhang Y., Yue P., Cao W., Xu X., Zhou G., Bao F. The seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in global human populations: a systematic review and meta-analysis. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2020, vol. 67, no. 5, pp. 2050–2064. DOI: 10.1111/tbed.13548
17. Ляпунова, Н.А. Серопревалентность к *Anaplasma phagocytophilum* и *Ehrlichia* sp. у людей, пострадавших от укусов клещей / Н.А. Ляпунова, М.А. Хаснатинов, Г.А. Данчинова // Acta biomedical scientifica. — 2022. — Т. 7, № 5 — 1. — С. 139–144. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.15

References

1. Madison-Antenucci S., Kramer L.D., Gebhardt L.L., Kauffman E. Emerging Tick-Borne Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020, vol. 33, no. 2. DOI: 10.1128/CMR.00083-18
2. Gnativ B.R., Tokarevich N.K. Rezultaty mnogoletnego monitoringa kleshevogo virusnogo encefalita i kleshevogo borrelioz v Respublike Komi // Infekcia i immunitet. 2021. T. 11, № 4. С. 707–722. DOI: 10.15789/2220-7619-ROL-1299
3. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Buzinov R.V., Sokolova O.V., Unguryanu T.N. Analyzing risks of incidence of tick-borne encephalitis in areas with different climatic and geographical conditions. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 127–135. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.14.eng
4. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Prirodno-ochagovye infekcii, peredavaiemysia iksodovymi kleschami. Moskva: Komment, 2013. 465 s.
5. Zhurina L.L., Kostko I.G., Davydov I.S. Metodicheskie ukazania po sostavleniu agroklimatechskoi harakteristiki hozyaistva (raiona) dlya studentov agronomicheskikh special'nostei (Leningradskaya oblast'). Sankt-Peterburg: SPbGAU, 2002. 20 s.
6. Tokarevich N.K., Blinova O.V., Stoyanova N.A., Baimova R.R., Siuziumova E.A., Lomonosova V.I., Tronin A.A., Buzinov R.V., Sokolova O.V., Gnativ B.R., Buts L.V., Bubnova L.A., Safonova O.S., Stankevich A.I., Kalinina E.L., Vikse R., Andreassen A.K. Seroprevalence of tick-borne diseases in the North-west Federal District of the Russian Federation. *Russian Journal*

of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 891–901. DOI: 10.15789/2220-7619-SOT-1953

7. Dong Y., Zhou G., Cao W., Xu X., Zhang Y., Ji Z., Yang J., Chen J., Liu M., Fan Y., Kong J., Wen S., Li B., Yue P., Liu A., Bao F. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis. BMJ Global Health, 2022, vol. 7, no. 6. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007744

8. Vestrheim D.F., White R.A., Aaberge I.S., Aase A. Geographical differences in seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in Norway, 2011–2013. Ticks and Tick-borne Diseases, 2016, vol. 7, no. 5, pp. 698–702. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2016.02.020

9. Van Beek J., Sajanti E., Helve O., Ollgren J., Virtanen M.J., Rissanen H., Lyytikäinen O., Hytönen J., Sane J. Population-based *Borrelia burgdorferi sensu lato* seroprevalence and associated risk factors in Finland. Ticks and Tick-borne Diseases, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 275–280. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2017.10.018

10. Kersh G.J., Fitzpatrick K.A., Self J.S., Biggerstaff B.J. Long-term immune responses to *Coxiella burnetii* after vaccination. Clinical and Vaccine Immunology, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 129–133. DOI: 10.1128/CVI.00613-12

11. Wielders C.C., Teunis P.F., Hermans M.H., Van Der Hoek W., Schneeberger P.M. Kinetics of antibody response to *Coxiella burnetii* infection (Q fever): estimation of the sero-response onset from antibody levels. Epidemics, 2015, vol. 13, pp. 37–43. DOI: 10.1016/j.epidem.2015.07.001

12. Hjetland R., Henningsson A.J., Vainio K., Dudman S.G., Grude N., Ulvestad E. Seroprevalence of antibodies to tick-borne encephalitis virus and *Anaplasma phagocytophilum* in healthy adults from western Norway. Infectious Diseases, 2015, vol. 47, no. 1, pp. 52–56. DOI: 10.3109/00365548.2014.959044

13. Thortveit E.T., Aase A., Petersen L.B., Lorentzen Å.R., Mygland Å., Ljøstad U. Human seroprevalence of antibodies to tick-borne microbes in southern Norway. Ticks and Tick-borne Diseases, 2020, vol. 11, no. 4. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101410

14. Klimova Yu.A., Polovinkina N.A., Konnov V.V., Konnov D.S. Granulocitarnyi anaplazmoz cheloveka // Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. 2018. T. 22, № 3. S. 322–331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331

15. Bakken J.S., Haller I., Riddell D., Walls J.J., Dumler J.S. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. Clinical Infectious Diseases, 2002, vol. 34, no. 1, pp. 22–27. DOI: 10.1086/323811

16. Wang F., Yan M., Liu A., Chen T., Luo L., Li L., Teng Z., Li B., Ji Z., Jian M., Ding Z., Wen S., Zhang Y., Yue P., Cao W., Xu X., Zhou G., Bao F. The seroprevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in global human populations: a systematic review and meta-analysis. Transboundary and Emerging Diseases, 2020, vol. 67, no. 5, pp. 2050–2064. DOI: 10.1111/tbed.13548

17. Lyapunova N.A., Hasnatinov M.A., Danchinova G.A. Sero-prevalentnost' k *Anaplasma phagocytophilum* i *Ehrlichia* sp. u lyudei, postradavshih ot ukusov kleschei // Acta biomedical scientifica. 2022. T. 7, № 5-1. S. 139–144. DOI: 10.29413/ABS.2022-7-5-1.15

Авторский коллектив:

Кармоков Ислам Анатольевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; ординатор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: karmokov@pasteurorg.ru

Рябико Екатерина Геннадьевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; ординатор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: riabiko@pasteurorg.ru

Баимова Регина Равилевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: baimova@pasteurorg.ru

Буц Лидия Васильевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области; тел.: 8 (812)365-00-26, e-mail: lidabuts@mail.ru

Халилов Эрик Серкалиевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: khalilov@pasteurorg.ru

Гречишкина Дарья Игоревна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: grechishkina@pasteurorg.ru

Лызенко Иван Сергеевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: lyzenko@pasteurorg.ru

Бачинин Игорь Анатольевич — технолог опытно-промышленного производства Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: bachinin@pasteurorg.ru

Токаревич Николай Константинович — заведующий лабораторией зооантропонозных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)644-63-81, e-mail: tokarevich@pasteurorg.ru



ВАХТАНГ ГАВРИЛОВИЧ БОЧОРИШВИЛИ – ОСНОВОПОЛОЖНИК СЕПСИСОЛОГИИ КАК СИСТЕМНОГО ПОДХОДА В ИЗУЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

С.А. Матвеев¹, В.В. Кокорин^{1,2}, Ф.А. Зайниддинов¹

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

² Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва, Россия

Vakhtang Gavrilovich Bochorishvili – the founder of sepsisology as a system approach in the study of generalized infection (to the 100th anniversary of the birth)

S.A. Matveev¹, V.V. Kokorin^{1,2}, F.A. Zainiddinov¹

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

² Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow, Russia

Резюме

Представлена краткая научная биография профессора В.Г. Бочоришвили, показан его вклад в развитие науки об инфекции и роль предтечи в формировании научной концепции «Инфектология».

Ключевые слова: Бочоришвили Вахтанг Гаврилович, инфекционные болезни, сепсис, Республиканский противосептический центр в Грузии.

Abstract

A brief scientific biography of Professor V.G. Bochorishvili is presented, his contribution to the development of the science of infection and the role of the forerunner in the formation of the scientific concept of "infectology" is shown.

Key words: Bochorishvili Vakhtang Gavrilovich, infectious diseases, sepsis, Republican Antisepsis Center in Georgia.

Не с нас началось, не нами кончится,
а учесть все надо, чтобы правильнее оценить прошлое,
с выводами для настоящей и правильной перспективы
для будущего.

Профессор Императорской
Военно-медицинской академии А.Г. Беллярминов.

Вахтанг Гаврилович Бочоришвили (рис. 1) родился 25 марта 1924 г. в с. Гиоргети, Лагодехский муниципалитет, Кахетия, Грузия.

Свое образование он начал в Тбилисском театральном университете, а окончил санитарно-гигиенический факультет Харьковского медицинского института в 1951 г. Свои актерские способности он успешно реализовал в научно-педагогической деятельности. Его лекции, научные доклады и выступления всегда отличались особой эмоциональностью и производили на слушателей неизгладимое впечатление. Свою врачебную деятельность В.Г. Бочоришвили начал врачом-инфекционистом в Чимкенте (Казахстан), а затем (с 1962 по 1969 г.) на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Ленинград) прошел путь до доцента. Под руководством начальника кафедры профессора, генерал-майора медицинской службы Петра Александровича Алисова (рис. 2) в 1961 г. он защитил кандидатскую, а в 1968 г. — докторскую диссертацию.



Рис. 1. Вахтанг Гаврилович Бочоришвили



Рис. 2. Петр Александрович Алисов

После демобилизации в 1969 г. В.Г. Бочоришвили переехал в Тбилиси и возглавил кафедру инфекционных болезней Тбилисского института усовершенствования врачей, в 1970 г. ему было присвоено ученое звание профессора [2]. В 1970–1973 гг. он был министром здравоохранения Грузинской ССР.

В 1979 г. он организовал и возглавил Республиканский противосептический центр Грузинской ССР, ставший отечественным флагманом в изучении проблемы генерализованной инфекции и разработке методов лечения и профилактики. Регулярно организуемые профессором В.Г. Бочоришвили научные форумы стремительно эволюционировали из республиканских конференций во Всесоюзный съезд. Пожалуй, в историческом плане это был кульминационный момент широкомасштабных исследований по проблеме генерализованной инфекции не только в нашей стране, но и за ее пределами. Вахтанг Гаврилович проявил блестящий режиссерский талант, превратив высший по статусу научно-медицинский форум в яркое зрелищное мероприятие, поразив воображение его участников своим пафосом и неповторимым национальным грузинским колоритом. Несомненно, главным действующим лицом на этом съезде был его организатор и руководитель профессор Вахтанг Гаврилович Бочоришвили, продемонстрировавший всем делегатам подлинное кавказское гостеприимство.

Опираясь на богатый собственный опыт и энтузиазм единомышленников, он впервые показал, что во второй половине XX в. проблема сепсиса, главным образом, организационная. Приказом министра здравоохранения Грузинской ССР от 07.07.1979 г. была создана специальная противосепсисная служба. Она была представлена противосепсисным центром в Тбилиси и его филиалами в крупных городах республики [3].

Большой авторский коллектив под руководством профессора В.Г. Бочоришвили издал капитальный научный труд «Сепсисология с основами инфекционной патологии» [4]. Эта монография стала настольной книгой для многих поколений клиницистов и специалистов, изучающих генерализованную инфекцию.

Гениальность ученого проявляется в присущем ему даре предвидеть или предвосхищать события, явления и тенденции в объективном мире. В.Г. Бочоришвили одним из первых осознал, что успех в изучении такой сложной проблемы, как генерализованная инфекция, возможен только при самом тесном сотрудничестве широчайшего спектра ученых и специалистов, теоретиков и практиков. Глобальные проблемы предстоит решать всем миром, а не замыкаясь в скорлупе узких специальностей и даже отдельных наук. Его пророческие слова: «Сепсис должен быть понят не хирургически, терапевтически, акушерски или педиатрически, а как сам

по себе определённый патологический процесс, определённая форма многих генерализованных инфекционных заболеваний» [5] воспринимаются как иллюстрация к Святому Писанию: «Всеу своё время, и время всякой вещи под небом: 3:3 время убивать и время врачевать; время разрушать и время строить; ...» (Екклесиаста, глава 3). Поэтому и противосепсисный центр В.Г. Бочоришвили формировал как многопрофильное лечебное учреждение, предвосхищая ведущую тенденцию здравоохранения грядущего нового тысячелетия.

Глубоко символично, что научное наследие В.Г. Бочоришвили получило дальнейшее развитие в стенах родной ему кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии, где он сформировался как учёный, врач, педагог. Под руководством академика Ю.В. Лобзина на новом научно-методическом уровне сформирована концепция инфектологии [6].

16 декабря 1988 г. профессор В.Г. Бочоришвили был избран членом-корреспондентом АМН СССР по отделению клинической медицины [7]. В 1994 г. В.Г. Бочоришвили был избран действительным членом АН Грузии. Автор более 300 научных работ и 7 монографий по проблемным вопросам сепсиса и инфекционных болезней. Награждён орденом Трудового Красного Знамени, медалями «50 лет Вооружённых сил СССР» и «За доблестный труд». Лауреат Государственной премии Грузинской ССР, заслуженный деятель Грузинской ССР.

Умер 11 сентября 2002 г. и похоронен в Дидубийском пантеоне (рис. 3).

В Тбилиси на пересечении проспекта Давида Агмашенебели и Царицы Тамары установлен памятник В.Г. Бочоришвили (рис. 4).

6 июня 2017 г. в Тбилиси открылась многопрофильная клиника имени академика Вахтанга Бочо-



Рис. 3. Могила В.Г. Бочоришвили в Дидубийском пантеоне г. Тбилиси



Рис. 4. Памятник В.Г. Бочоришвили в Тбилиси

ришвили (рис. 5). Пожалуй, это лучший памятник врачу, ученому, педагогу такого масштаба и знак глубокой благодарности, признания его выдающихся заслуг перед обществом и исключительного почитания со стороны соотечественников.



Рис. 5. Открытие многопрофильной клиники имени академика В.Г. Бочоришвили в Тбилиси

Авторский коллектив:

Матвеев Сергей Анатольевич — заведующий кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор, лауреат Государственной премии РФ

Кокорин Виктор Викторович — доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова; старший ординатор хирургического отделения Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка, к.м.н., доцент; e-mail: kokorinvv@yandex.ru

Зайниддинов Феруз Абдухакимович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

Воспоминания о такой яркой личности, как Вахтанг Гаврилович Бочоришвили, навсегда сохранятся в народной памяти и подобно легенде будут передаваться из поколения в поколение.

Литература

1. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. — СПб.: ВМедА, 1998. — 728 с.
2. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии / под ред. Е.В. Крюкова. — Изд. 3-е, испр. и доп. — СПб.: ВМедА, 2023. — 644 с.
3. Матвеев, С.А. Сепсис: исторические метаморфозы понятийного аппарата / С.А. Матвеев // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, №4. — С. 142–147.
4. Сепсисология с основами инфекционной патологии / под ред. В.Г. Бочоришвили. — Тбилиси: Мецниереба, 1988. — 808 с.
5. Бочоришвили, В.Г. К дискуссии о сепсисе (по поводу статьи Н.П. Напалкова «Хирургическое понимание сепсиса») / В.Г. Бочоришвили // Хирургия. — 1987. — № 3. — С. 80–82.
6. Инфектология: достижения и перспективы / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: ВМедА, 1996. — 232 с.
7. 60 лет Российской Академии медицинских наук / под ред. В.И. Покровского. — М.: НПО «Медицинская энциклопедия», 2004. — 492 с.

References

1. Russian Military Medical Academy (1798-1998) / ed. by YU.L. Shevchenko. SPb.: VMedA. — 1998. — 728 p. (In Russ.).
2. Professors of the Military Medical (Medico-Surgical) Academy / ed. by E.V. Kryukov, 3rd edition. — SPb.: VMedA. — 2023. — 644p. (In Russ.).
3. Matveev S.A. Sepsis: Historical metamorphoses of the conceptual apparatus // J. Infectology. — 2019. — V.11:4. — P. 142-147. (In Russ.).
4. Sepsis with the basics of infectious pathology / ed. by V.G. Bochorishvili. — Tbilisi: Metsniereba. — 1988. — 808 p. (In Russ.).
5. Bochorishvili V.G. To the discussion about sepsis (about N.P. Napalkov's article "Surgical understanding of sepsis") // J. Surgery. — 1987. — № 3. — P. 80-82. (In Russ.).
6. Infectology: Achievements and prospects / ed. by YU.V. Lobzin. — SPb.: VMedA. — 1996. — 232 p. (In Russ.).
7. 60 years of the Russian Academy of Medical Sciences / ed. by V.I. Pokrovskogo. — M.: NPO "Medicinskaya enciklopediya". — 2004. — 492 p. (In Russ.).



МАЛЯРИЯ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ NEAR MISS)

А.С. Ковальчук¹, А.Н. Кучерявенко¹, Д.С. Судаков^{2,3}

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

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

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

The malaria in the second trimester of pregnancy (clinical case near miss)

A.S. Kovalchuk¹, A.N. Kutsheriavenko¹, D.S. Sudakov^{2,3}

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

³ Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Описан клинический случай течения малярии у беременной во втором триместре беременности, вернувшейся из Республики Гана. Мультидисциплинарный подход к терапии заболевания позволил избежать гибели женщины. Однако крайне тяжелое течение инфекции и возникшие осложнения данного заболевания привели к внутриутробной гибели плода.

Ключевые слова: беременность, малярия, near miss в акушерстве.

Abstract

A clinical case of the course of malaria in a pregnant woman in the second trimester of pregnancy who returned from the Republic of Ghana is described. A multidisciplinary approach to the treatment of the disease made it possible to avoid the death of a woman. However, the extremely severe course of infection and the complications of this disease that have arisen have led to intrauterine fetal death.

Key words: pregnancy, malaria, near miss in obstetrics.

Введение

Малярия — трансмиссивное заболевание, передающееся человеку при укусах кровососущих членистоногих, до сих пор остаётся одной из наиболее болезненных точек здравоохранения во многих странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость малярией (т.е. количество случаев на 1000 человек, находящихся в группе риска) постепенно уменьшилась с 82 в 2000 г. до 57 в 2019 г. В 2020 г. заболеваемость малярией увеличилась до 59 случаев на 1000, что эксперты связывают с нарушениями в работе систем здравоохранения в период пандемии COVID-19. По оценкам ВОЗ, в 2021 г. во всем мире зарегистрировано 247 млн случаев малярии, что больше 245 млн в 2020 г., причем большая часть этого прироста приходится на страны Африканского региона [1].

Возбудителем малярии являются 5 видов плазмодия: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax* и *Plasmodium knowlesi*. Из них *P. falciparum* и *P. vivax* являются наиболее распространенными. Наиболее опасным считается возбудитель тропической малярии *P. falciparum*, так как связан с самыми высокими

показателями осложнений и смертности из-за несвоевременного выявления больных, отсутствия эффективных лекарственных препаратов и осложнённого течения заболевания [2]. В начале XXI в. смертность от малярии неуклонно снижалась: с 897 000 в 2000 г. до 568 000 в 2019 г. Однако в 2020 г. произошло увеличение смертности от малярии на 10% по сравнению с 2019 г., она достигла 625 000 случаев, что так же было вызвано нарушениями в работе систем здравоохранения, связанных с пандемией COVID-19. В 2021 г. смертность немного снизилась до 619 000. Более половины всех случаев смерти от малярии в мире пришлось в 2021 г. на 4 страны: Нигерия (31%), Демократическая Республика Конго (13%), Нигер (4%) и Объединенная Республика Танзания (4%) [1].

В Российской Федерации, как и вообще в странах умеренного климатического пояса, практическое значение для здравоохранения имеют 2 вида малярии — тропическая и трёхдневная. Тропическая малярия является тяжёлой, потенциально смертельной болезнью, однако её передача в Европе в настоящее время отсутствует, а восстановление считается крайне маловероятным. Значение трёхдневной малярии связано с тем, что

она лучше воспринимается местными переносчиками вне зависимости от региона происхождения возбудителя. Северная граница устойчивой тропической малярии проходит приблизительно по 45–50° северной широты. В связи с этим в Российской Федерации с 1999 по 2005 г. ежегодно продолжали отмечаться не только случаи «завозной» малярии, но и местная передача заболевания, т.е. заражение людей, не покидавших пределы своего места жительства [3]. В дальнейшем ситуация стабилизировалась. В 2020 г. в Российской Федерации зарегистрировано 58 случаев «завозной» малярии. В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрировано 113 завозных случаев малярии (0,08 на 100 тыс. населения) в 42 субъектах страны. Это второй по величине показатель за последние 10 лет, предыдущий «рекорд» был зафиксирован в 2018 г. — 148 случаев. Завоз малярии в 85% (96 случаев) осуществлялся гражданами Российской Федерации, в 15% (17 случаев) — гражданами других государств, посещавших Российскую Федерацию с учебными и деловыми целями. Наибольшее число случаев малярии зарегистрировано в городах Москве (26 случаев) и Санкт-Петербурге (11 случаев). Как и в предыдущие годы, все случаи малярии завезены из стран дальнего зарубежья. Страны Африканского континента лидировали по количеству случаев завоза малярии — 103 случая (91,2%). В 2022 г. у заболевших определено 4 вида возбудителей малярии: *P. falciparum* — 83 случая, *P. vivax* — 12 случаев, *P. ovale* — 9 случаев, *P. malariae* — 8 случаев, микст-форма — 1 случай (*P. falciparum* + *P. malariae*). В 2022 г. зафиксировано 2 смертельных исхода от тропической малярии у 2 мужчин — жителей Омской и Тверской областей, посетивших страны Африки, в 2021 г. — 5 случаев. [4].

В 2021 г. в 38 странах Африканского региона ВОЗ с умеренной и высокой степенью передачи инфекции произошло около 40 млн беременностей, при этом 13,3 млн (32%) беременных женщин подверглись заражению малярией. Самый высокий уровень распространенности заражения малярией во время беременности в Западной Африке (40,7%), за ней следовала Центральная Африка (39,8%), в восточной и южной Африке — 20% [1]. Хотя у жителей эндемичных районов обычно вырабатывается иммунитет к малярии, беременность является периодом повышенной уязвимости. Неблагоприятные последствия, связанные с малярией, включают анемию у матери, мертворождение, недостаточный рост плода, преждевременные роды и низкую массу тела новорожденных [5]. В неэндемичных районах заболевание может быстро прогрессировать и часто протекает в тяжелой форме. Беременные женщины, проживающие в районах с низким уровнем передачи инфекции,

имеют повышенную восприимчивость к малярии и более склонны к развитию респираторного дистресс-синдрома и церебральных нарушений [6]. В литературе встречаются данные о гибели беременных в результате тяжелой анемии на фоне малярии [7]. Малярия во время беременности может приводить к антенатальной гибели плода, самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам и низкой массе тела ребенка при рождении [8, 9]. Таким образом, малярия во время беременности по-прежнему является значимой медико-социальной проблемой. В связи с этим мы поставили перед собой задачу описать и проанализировать особенности течения и исхода малярии у беременной, которая наблюдалась в условиях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Клинический случай

Пациентка А., 30 лет, с декабря 2020 г. по 14 апреля 2021 г. находилась в Республике Гана (Западная Африка). Со слов, получала химиопрофилактику малярии (название препаратов назвать затрудняется). Заболевание началось остро 20.04.2021 г. с появления фебрильной лихорадки до 39°C, которая вначале эффективно купировалась приемом парацетамола. На 4-й день заболевания 23.04.2021 г. в связи с пиретической лихорадкой до 40°C беременная была госпитализирована в многопрофильный стационар. По данным лабораторного обследования, в клиническом анализе крови гемоглобин 108 г/л, тромбоциты $270 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови АЛТ 160 Ед/л, АСТ 132 Ед/л, СРБ 236 мг/л. В общем анализе мочи протеинурия 1 г/л, эритроциты 250 эритроц/мкл, уробилиноген 131 мкмоль/л, билирубин 86 мкмоль/л. Выписана из стационара в тот же день с диагнозом: Беременность 18 недель. Дрожжевой кольпит.

В связи с повторявшимися 24.04.2021 г. и 25.04.2021 г. синкопальными состояниями пациентка вновь госпитализирована в другой многопрофильный стационар, откуда в тот же день и была переведена в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с диагнозом: «Острый вирусный гепатит неясной этиологии. Малярия? Анемия тяжелой степени. Гемическая гипоксия I. Сепсис. Беременность 18 недель».

При поступлении жалобы на общую слабость, лихорадка пиретическая до 40°C. Сбор анамнеза и жалоб у больной затруднен в связи с явлениями энцефалопатии, сознание — оглушение, состояние пациентки расценено как тяжелое. Пульс 120 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление (АД) на правой руке 80/60 мм рт. ст., на левой руке 82/60 мм рт. ст. Частота дыхательных движений (ЧДД) 20 в минуту. Насыщение крови кислородом (SpO_2) при дыхании атмосферным воздухом — 98%. Температура тела 36,6°C. Кож-

ные покровы сухие, желтушной окраски, склеры иктеричные. Сыпи и расчесов нет. Язык сухой, не обложен. Живот увеличен в размерах за счёт беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, перитонеальные симптомы отрицательные. Матка в нормальном тонусе, безболезненная при пальпации, не возбудима, соответствует сроку беременности. Патологических выделений из половых путей нет.

Показатели витальных функций пациентки за время наблюдения в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина представлены в таблице 1, а в таблице 2 отражена динамика результатов лабораторных исследований.

Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) плода: прогрессирующая беременность 17 2/7 недель.

Пациентка при поступлении консультирована хирургом. Заключение и рекомендации врачей-специалистов, консультировавших пациентку за время её нахождения в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, приведены в таблице 3.

Микроскопическое исследование «толстой капли» на малярийный плазмодий показало наличие *P. falciparum* 5+. В таблице 2 приведена динамика изменений результатов микроскопии «толстой капли» на малярийный плазмодий за время госпитализации.

Сформулирован диагноз: Малярия (кровь на малярию *P. falciparum* 5+ от 25.04.2022 г.), тяжелое течение. Гемолитическая анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения. Энцефалопатия. Обследование по гепатиту. Беременность 17 2/7 недель. Неспецифический вагинит.

В связи с тяжестью состояния пациентки принято решение о наблюдении и лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Начата инфузионная терапия кристаллоидными растворами, антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения — цефтриаксон 2 г/сут), дексаметазон 4 мг 2 раза в сутки, гастропротективная терапия (омепразол 20 мг), раствор альбумина 25% 50 мл 3 раза в сутки, энтеральное питание. За сутки введено внутривенно и выпито 350 мл, диурез — 800 мл, гидробаланс — 450 мл. Данные об объёме инфузионной терапии, диурезе и гидробалансе в последующие дни нахождения пациентки в стационаре приведены в таблице 4. Результаты микробиологических исследований, выполненных пациентке за время госпитализации, приведены в таблице 5.

7-е сутки заболевания (2-е сутки госпитализации) 26.04.2021 г. Состояние пациентки тяжёлое, стабильное. Оценка по шкале GLASGOW 11–12 баллов. Дыхание самостоятельное с респираторной поддержкой в виде инсuffляции увлажнённо-

го кислорода через лицевую маску со скоростью 10 л/мин. Появились гематомы на коленях и голенях, в местах инъекций, геморрагические следы в уголках рта и на языке.

Выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки: без очаговых и инфильтративных изменений. Беременная консультирована офтальмологом, неврологом и трансфузиологом (см. табл. 3).

Проведен консилиум, по результатам которого сформулирован диагноз: «Тропическая малярия (кровь на малярию *P. falciparum* 5+ от 25.04.2021 г. и 26.04.2021 г.), тяжёлое течение. Гемолитическая анемия тяжёлой степени. Тяжёлая тромбоцитопения. Геморрагический синдром. Острая печёночная недостаточность. Острое повреждение почек. Энцефалопатия III ст., токсического генеза. Отек головного мозга от 26.04.2021 г. Сепсис неуточнённой этиологии? Беременность 17 3/7 недель. Вагинит».

По результатам консилиума проведена коррекция проводимой терапии:

Арметар 160 мг 1 раз в сутки в/м 26.04.2021 г., далее 80 мг 1 раз в сутки минимум 5 дней;

Хинин в/в 1000 мг 26.04.2021 г., далее 500 мг каждые 8 ч;

Меронем 2 г 3 раза в день с 26.04.2021 г.;

Трансфузия гемокомпонентов: 3 дозы эритроцитарной взвеси (ЭВ) и 3 дозы свежезамороженной плазмы (СЗП);

Симптоматическая терапия.

Вечером 26.04.2021 г. в связи с угнетением сознания пациентки до уровня комы (оценка по шкале GLASGOW 8–9 баллов) переведена на ИВЛ. В связи с ухудшением состояния пациентки проведены следующие дополнительные инструментальные исследования:

КТ головного мозга: патологических объемных образований и очаговых изменений в ткани головного мозга не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия умеренная; диффузные изменения печени; деформация желчного пузыря; диффузные изменения поджелудочной железы; диффузные изменения паренхимы почек; следы свободной жидкости в брюшной полости.

ЭХО-КГ: УЗ-признаков патологических изменений не выявлено.

УЗИ плода: прогрессирующая беременность 17 3/7 недель.

На 8–9-е сутки заболевания (27.04.2021 г. — 28.04.2021 г.) состояние пациентки оставалось тяжёлым. В динамике повторно беременная осмотрена неврологом и нефрологом (см. табл. 3). Проведены консультация посредством телемедицины со специалистами Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинеко-

Таблица 1

Показатели витальных функций пациентки за время нахождения в стационаре

Показатель	Единицы измерения	Дата															
		День болезни															
		25.04	26.04	27.04	28.04	29.04	30.04	01.05	02.05	03.05	04.05	05.05	06.05	07.05	08.05		
Ps	min																
	max																
АД	min	82/60	77/53	75/57	94/74	79/51	86/53	89/55	105/65	105/68	96/54	94/53	106/72	100/60	106/64		
	max																
ЧДД	в минуту	20	21 – 23	ИВА	ИВА	ИВА	ИВА	ИВА	20	21 – 23	18 – 22	19 – 22	20 – 21	20 – 21	16		
SpO ₂	%	98	97	98	97	85 – 98	97	98	100	95 – 100	95 – 99	95 – 99	96 – 99	96 – 99	97 – 99		
T max	°C	40,0	38,6	38,3	36,8	37,3	37,2	37,2	37,0	36,7	36,6	36,8	36,6	36,5	36,6		

Ps – пульс; АД – артериальное давление; ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – насыщение венозной крови кислородом; T max – температура тела максимальная за сутки.

Таблица 2

Динамика клинико-лабораторных показателей пациентки за время нахождения в стационаре

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Дата													
			День болезни													
			25.04	26.04	27.04	28.04	29.04	30.04	01.05	02.05	03.05	04.05	06.05	08.05		
Лейкоциты	10 ⁹ /л	3,98 – 10,04	8,77	8,2	11,8	11,2	8,1	7,1	8,5	7,6	6,5	5,5	17	19		
Лимфоциты	%	19 – 40	15,4	20,4	15,6	19,3	28,1	34,3	32,0	30,7	34,2	31,2	34,2	32,1		
Нейтрофилы	%	47 – 72	78,4	72,8	74,1	70,6	58,1	52,3	29,5	57,6	51,3	52,5	47,5	59,0		
ПЯ	%	1 – 5	–	20,0	17,0	–	–	–	13,0	–	–	–	–	–		
СЯ	%	46 – 72	–	54,0	57,0	–	–	–	44,0	–	–	–	–	–		
Гемоглобин	10 ¹² /л	117 – 147	54	40	57	76	68	71	65	64	84	80	85	87		
Тромбоциты	10 ⁹ /л	150 – 400	9	8	40	47	29	54	76	118	145	147	147	170		
Общий белок	г/л	66 – 87	47,0	44,9	46,8	52,0	54,0	56,7	51,7	61,5	61,3	63,4	56,0	59,0		
Альбумин	г/л	39,7 – 49,4	22,0	20,6	18,9	28,0	28,4	28,3	25,1	30,9	32,1	35,6	31,0	32,0		
Креатинин	мкмоль/л	44 – 80	89,7	88,3	170,2	123,9	148,7	92,3	107,3	99,7	105,0	104,8	242,0	363,0		
Мочевина	ммоль/л	2,14 – 7,14	17,3	16,4	21,0	14,7	6,29	6,0	5,0	2,9	4,56	7,0	6,1	14,9		
Глюкоза	ммоль/л	4,11 – 5,89	4,8	3,5	6,32	5,0	5,4	4,0	2,3	5,2	4,5	4,6	5,6	7,8		
АЛТ	Ед/л	0 – 33	162,2	123,8	84,3	89,3	83,5	68,0	51,0	36,0	29,5	25,0	21,4	17,2		
АСТ	Ед/л	0 – 32	323,0	251,5	1094,7	233,2	217,4	194,0	133,0	90,0	54,3	52,0	53,2	56,2		

Окончание таблицы 2

Показатель	Единицы измерения	Референсные значения	Дата											
			25.04	26.04	27.04	28.04	29.04	30.04	01.05	02.05	03.05	04.05	06.05	08.05
			День болезни											
			6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	19
Билирубин общий	мкмоль/л	1,2–21	151,2	101,0	147,2	127,2	114,3	60,2	63,0	72,0	48,8	40,6	36,6	36,4
Билирубин прямой	мкмоль/л	2,1–7,1	17,3	67,0	—	41,9	—	44,4	50,9	56,7	—	35	19,7	—
Амилаза	Ед/л	28–100	—	—	129,8	52,0	182,5	186,0	208,0	281,0	347,0	414,0	341,0	348,2
АДГ	Ед/л	240–480	1460,0	1380,0	2586,1	1429,0	1058,0	856	740,9	609,0	515,2	470,0	416,0	582,0
СРБ	мг/л	0–5	251,5	337,0	311	127,9	111,2	118,5	160,5	125,3	90,7	62,6	24,3	20,5
Прокальцитонин	нг/мл	0–0,1	16,2	37,7	114,9	46,7	40,1	31,2	19,4	11,3	6,5	4,3	2,4	1,0
ПТИ	%	70–105	62,0	61,0	45,0	92,0	71,0	103,0	108,0	126,0	124,0	105,0	115,0	106,0
МНО		0,8–1,2	1,37	1,39	1,74	1,05	1,25	0,98	0,96	0,88	0,89	0,97	0,93	0,97
А-димер	мкг/мл	0–0,5	>4	>4	>4	>4	15,8	14,0	15,4	12,7	9,41	8,2	3,3	2,9
АЧТВ	сек	24–35	44,2	38,5	46,0	33,6	35,8	29,8	31,1	33,1	32,8	29,6	29,9	32,1
Фибриноген	г/л	2–4	6,5	5,7	5,1	2,9	2,3	2,8	3,6	3,4	4,2	3,0	2,8	2,7
Протеинурия	г/л	0–0,1	1,5	0,7	1,1	1,5	2,6			5,0		5,0	1,9	0,7
Микроскопия «толстой капли» крови на <i>P. falciparum</i>	+	отр.	5+	5+	5+	5+	4+	3+	2+	1+	отр.	отр.	отр.	отр.

СЯ – сегментоядерные нейтрофилы; ПЯ – палочкоядерные нейтрофилы; СРБ – С-реактивный белок; АДГ – лактадегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс; МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 3

Консультации врачей-специалистов за время нахождения пациентки в стационаре

Консультант	Дата	День болезни	Заключение
Хирург	25.04	6	Данных за наличие острой хирургической патологии, требующей экстренного оперативного вмешательства, нет
Офтальмолог	26.04	7	Данных за острое глазное заболевание нет. Застоя диска зрительного нерва нет
Невролог	26.04	7	Энцефалопатия III ст., токсического генеза. Отек и возбуждение головного мозга. Решено увеличить дозировку дексаметазона до 32 мг/сут
Трансфузиолог	26.04	7	Беременность 17 недель. Малярия. Анемия тяжелой степени. Тромбоцитопения. Коагулопатия. Геморрагический синдром
Невролог	27.04	8	Признаки отека головного мозга купированы. Энцефалопатия II – III ст., токсико-метаболическая. Решено уменьшить дозировку дексаметазона до 24 мг/сут
Нефролог	28.04	9	Тропическая малярия (кровь на малярию <i>Pl. falciparum</i> 5+ от 25.04.22 г. и 26.04.2022 г.), тяжелое течение. Гемолитическая анемия тяжелой степени. Вторичная ТМА? ОПП II ст. по KDIGO, смешанного генеза (преренального, ренального). Гипоальбуминемия. Терапия прежняя
Кардиолог	30.04.	11	Кардиомиопатия смешанного генеза. Хроническая сердечная недостаточность II ст.
Хирург	04.05	15	Данных за остеомиелит нет, клинически и по данным
Нефролог	04.05	15	Острое повреждение почек II ст. по KDIGO, смешанного генеза (преренального, ренального)

Таблица 4

Водный баланс пациентки за время нахождения в стационаре

Показатель	Дата													
	25.04	26.04	27.04	28.04	29.04	30.04	01.05	02.05	03.05	04.05	05.05	06.05	07.05	
	День болезни													
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Введено, мл парентерально, мл перорально, мл	350	3330	2640	3400	4090	2160	2000	1770	2100	3130	3130	2320	1850	
		3330	2640	3400	2340	1010	1200	870	1550	930	930	620	150	
		—	—	—	1750	1150	800	900	550	2200	2200	1700	1700	
Диурез, мл	800	850	390	70	200	150	250	30	0	1050	1050	1050	2200	
Ультрафильтрация, мл	—	—	1400	1480	2300	2400	3400	2800	2300	—	—	—	110	
Гидробаланс, мл	— 450	+ 4180	+ 850	+ 1200	+ 1090	— 390	— 1650	— 1060	— 200	+ 2080	+ 2080	+ 1270	— 460	

Таблица 5

Результаты микробиологических исследований

Исследование	Дата	Результат
Бактериологическое исследование кала на дизгруппу и сальмонеллез: тифо-паратифозная и дизентерийная группы	25.04.2021 04.05.2021	Не обнаружены Не обнаружены
Бактериологическое исследование кала на холеру	25.06.2021	Не обнаружен
Бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала	25.04.2021	<i>Escherichia coli</i> обильный рост <i>Candida albicans</i> обильный рост
ПЦР SARS-CoV-2	26.04.2021 29.04.2021	Отрицательный Отрицательный
Определение антител к бледной трепонеме в крови	26.04.2021	Отрицательный
Бактериологическое исследование крови на стерильность	26.04.2021 28.04.2021 30.04.2021 02.05.2021 03.05.2021 05.05.2021	Роста в анаэробном флаконе нет Роста в анаэробном флаконе нет Роста в анаэробном флаконе нет Роста в анаэробном флаконе нет Роста в анаэробном флаконе нет Роста в анаэробном флаконе нет
Антитела к вирусу иммунодефицита человека 1, 2 типов и антиген вируса иммунодефицита человека 1 типа (p24)	26.04.2021	Не обнаружены
Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	30.04.2021	<i>Candida albicans</i> менее 1×10 ³ КОЕ/мл <i>Staphylococcus epidermidis</i> менее 1×10 ³ КОЕ/мл
Бактериологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	03.05.2021	<i>Candida albicans</i> обильный рост.
Исследования кала на токсин <i>Cl. Difficile</i> A и B; токсин A, токсин B	08.05.2021	Обнаружены

логии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова и консилиум. Диагноз прежний. Решено начать проведение плазмообмена, с учетом развития острого повреждения почек, инициировать непрерывную вено-венозную гемодиализацию с регионарной цитратной антикоагуляцией по жизненным показаниям. Запланировать проведение процедуры плазмообмена в ежедневном режиме до купирования признаков гемолиза (ЛДГ менее 250 Ед/л), коррекции тромбоцитопении, гипербилирубинемии. Введение препаратов этиотропной терапии после завершения плазмообмена. Заместительная почечная терапия под контролем волеического статуса, целевое значение ЦВД 8–12 см вод. ст. Трансфузионная терапия за счет индивидуально подобранных отмытых эритроцитов.

Днем 27.04.2021 г. на фоне ясного сознания, адекватного газообмена, восстановленного мышечного тонуса пациентки и отсутствия признаков нарушения механики дыхания выполнена экстубация трахеи. Инсуфляция кислорода через лицевую маску со скоростью потока 10 л/мин. Продолжен плазмообмен с плазмасорбцией и продолжительная гемодиализация. За 2 суток пациентке была проведена трансфузия 2 доз ЭВ и 13 доз СЗП. В остальном — терапия прежняя.

Повторно (28.04.2021 г.) выполнено рентгенологическое исследование органов грудной клетки: картина застойных изменений лёгких с признаками застойной пневмонии? Маркеры гепатитов отрицательные.

10-е сутки заболевания 29.04.2021 г. Состояние тяжёлое. У пациентки появились жалобы на одышку, кашель с мокротой. SpO₂ на фоне инсуфляции увлажнёнными O₂ со скоростью 20 л/мин уменьшилось до 85%, начата высокопоточная оксигенация со скоростью потока 50 л/мин и фракцией O₂ 100%. На этом фоне SpO₂ стала 94–98%. В связи с дальнейшим нарастанием дыхательной недостаточности вновь переведена на ИВЛ. Проводится продленная гемодиализация.

В динамике повторно проведено инструментальное обследование пациентки:

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: застойные изменения в легких, застойная пневмония? Без существенной динамики от 28.04.2021 г.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения печени; деформация желчного пузыря; спленомегалия; УЗИ-признаки нефропатии; выпот в брюшной полости; выпот в правом плевральном синусе.

ЭХО-КГ: утолщение стенок аорты; дилатация левого желудочка; митральная недостаточность 1 ст.; трикуспидальная недостаточность 1 ст.; снижение систолической функции левого желудочка; диффузный гипокинез стенок левого желудочка;

признаки лёгочной гипертензии 0–1 ст.; двусторонний гидроторакс.

При микроскопии «толстой капли» отмечено уменьшение *P. falciparum*.

11-е сутки заболевания 30.04.2021 г. Состояние тяжёлое. Проводится продленная гемодиализация. Консультирована кардиологом (см. табл. 3).

Имеется устойчивая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения количества плазмодиев в крови, снижения ЛДГ и билирубина (см. табл. 2), купирования явлений отёка головного мозга. Коррекция почечной функции проводится в полном объёме. Убедительных данных за миокардит нет (КФК 116,8 Ед/л, КФК — МВ 21,9 Ед/л в норме, характерных изменений по электрокардиограмме нет). Имеются признаки побочных явлений проводимой терапии — нарастание АСТ, вероятнее всего, связанное с применением в течение 4 полных суток хинина. Решено завершить терапию хинином и назначить пероральный прием препарата Малокур 3 таблетки 1 раз в день 3 дня (с 30.04 по 02.05) в сочетании с азитромицином (500 мг 1 р/сут).

Выполнена санационная видеобронхоскопия — катаральный бронхит.

12-е сутки заболевания 01.05.2021 г. Состояние пациентки тяжёлое, стабильное. Находится на ИВЛ. Проводится продленная гемодиализация.

Выполнена ЭХО-КГ: утолщение стенок аорты; дилатация левого желудочка; митральная недостаточность 1 ст.; небольшое количество свободной жидкости в полости перикарда; следы свободной жидкости в плевральных полостях.

В 13:10 01.05.2021 г. экстубирована. Дотация увлажнённого кислорода через реверсивную маску со скоростью потока 10 л/мин. На этом фоне SpO₂ 96–98%. ЧДД 20–22 в минуту. Продолжается терапия согласно ранее намеченному плану.

С 13-х по 18-е сутки заболевания (02.05.2021 г. — 07.05.2021 г.). Состояние пациентки оставалось тяжёлым, стабильным. Пациентка перестала лихорадить, находилась на самостоятельном дыхании (с 06.05.21 г. — 17-е сутки болезни — без респираторной поддержки). Пациентке проводили продленную гемодиализацию. Терапия согласно намеченному плану. Пациентке была проведена трансфузия 2 дозы ЭВ.

На фоне проводимой терапии у пациентки появились жалобы на жидкий стул до 5 раз в сутки (впоследствии диагностирован псевдомембранозный колит), а также дискомфорт в области пяточной кости левой ноги (в 2010 г. перенесла остеомиелит данной локализации). Учитывая жалобы пациентки и нарастание уровня амилазы в периферической крови, беременная консультирована

хирургом (см. табл. 3). По результатам УЗИ органов брюшной полости данных за наличие острого панкреатита не получено. Выполнено рентгенологическое исследование левой стопы: рентген-картина без костно-травматических и деструктивных изменений. В динамике пациентка осмотрена нефрологом (см. табл. 3). На 14-й день заболевания 03.05.2024 г достигнут регресс паразитемии. Курс терапии Малакурором завершён.

По данным УЗИ органов брюшной полости (05.05.2021 г.): диффузные изменения печени; деформация желчного пузыря; спленомегалия; признаки нефропатии; выпот в брюшной полости. Также выполнено УЗИ плода: прогрессирующая беременность 19 3/7 недель; венрикуломегалия (затылочные рога боковых желудочков 10,9 и 9,2 мм, передние рога боковых желудочков 7,0 и 4,3 мм); двусторонний гидроторакс.

Повторно выполнено УЗИ плода (07.05.2021): Двусторонняя венрикуломегалия (затылочные рога боковых желудочков 11 и 12 мм). Тотальный подкожный отёк плода. Двусторонний гидроторакс. Асцит. Гидроперикард. Повышение сосудистой резистентности к кровотоку в артериях пуповины. Визуализация затруднена. Прогрессирующая беременность 19 6/7 недель.

19-е сутки заболевания 08.05.2021 г. Состояние пациентки тяжёлое, стабильное. Учитывая отсутствие данных за острое инфекционное заболевание, беременная переведена в многопрофильный стационар города с диагнозом: Тропическая малярия (*P. falciparum* 5+ от 25.04.22г.), тяжёлое течение, реконвалесцент от 07.05.2021 г. Острое повреждение почек II ст. по KDIGO смешанного генеза (преренального, ренального). Острая печёночная недостаточность, разрешилась. Отёк головного мозга от 26.04.21 г., купирован. Сепсис неуточненной этиологии. Кардиомиопатия смешанного генеза. Хроническая сердечная недостаточность II ст. Гемолитическая анемия средней степени тяжести. Тяжёлая тромбоцитопения, регресс. Беременность 20 недель. ОАГА. Двусторонняя венрикуломегалия у плода. Тотальный подкожный отёк плода. Двусторонний гидроторакс у плода. Асцит у плода. Гидроперикард у плода. Повышение сосудистой резистентности к кровотоку в артериях пуповины. Псевдомембранозный колит.

В дальнейшем у пациентки произошла внутриутробная гибель плода во II триместре беременности, с последующей индукцией позднего выкидыша.

Заключение

Динамичное развитие транспортной инфраструктуры способствует росту деловой активности, международной торговли и туризма. Обрат-

ной стороной этой медали является возможность распространения инфекционных заболеваний в нетипичные для них регионы мира, где у медицинского персонала отсутствует в их отношении настороженность, а зачастую и опыт эффективного лечения таких заболеваний. Представленный клинический случай подтверждает это. Несмотря на наличие данных о возвращении пациентки из региона широкого распространения малярии, предположение о специфическом характере заболевания возникло лишь на 6-й день заболевания. Это привело к запоздалой госпитализации пациентки в специализированное лечебное учреждение (Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина), имеющее соответствующие условия, технические возможности и подготовленный персонал для оказания медицинской помощи инфекционным больным. Закономерным результатом явилось позднее назначение этиотропной терапии и крайне тяжёлое течение болезни.

Приведенный клинический случай завозной малярии дополнительно осложнился наличием у пациентки беременности. По сути, мы столкнулись со случаем *near miss*. Женщина *near miss* (едва выжившие) — это беременная или родильница, которая оказалась в критическом состоянии, близком к смерти во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но выжила. Ведение акушерских пациенток, оказавшихся на грани жизни и смерти (*near miss*), всегда представляет большие трудности, требует мультидисциплинарного подхода, привлечения современных методов диагностики и лечения, значительных материальных вложений [10]. Описанный нами клинический случай подтверждает данные о тяжёлом течении малярии у беременных, проживающих в эндемичных районах по данному заболеванию [3]. Тяжелая анемия, почечная недостаточность, как следствие — дыхательная и сердечная недостаточность (на фоне гипергидратации при сниженной функции почек) являются закономерными проявлениями тяжёлого течения тропической малярии [11, 12]. Рекомендации по лечению малярии, вызванной *P. falciparum*, во втором и третьем триместре такие же, как и для небеременных взрослых. Однако беременность связана с различными физиологическими изменениями, которые могут изменить всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств, приводить к снижению их эффективности или увеличению токсичности [12]. Несмотря на крайне тяжёлое течение малярии, мультидисциплинарный подход в данном конкретном случае позволил избежать материнской смертности. К сожалению, предотвратить внутриутробное инфицирование плода и избежать его гибели не удалось.

Литература

1. World malaria report 2022 [Electronic resource] / Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>
2. Mace, K.E. Malaria surveillance—United States, 2015 / K.E. Mace, P.M. Arguin, K.R. Tan // MMWR Surveill Summ. — 2018. — Vol. — 67. — P. 1–28.
3. Малхазова, С.М. Малярия на Европейской территории России в XXI веке: опыт прогнозирования / С.М. Малхазова, Н.В. Шартова // Теоретическая и прикладная экология. — 2012. — № 3. — С. 19–23.
4. О ситуации по малярии в мире и в Российской Федерации. [Электронный ресурс] / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — Режим доступа: <https://82.rospotrebnadzor.ru/directions/sanoxrana/149911/>
5. McClure, E.M. A systematic review of the impact of malaria prevention in pregnancy on low birth weight and maternal anemia / E.M. McClure, R.L. Goldenberg, A.E. Dent [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. — 2013. — Vol. 121. — P. 103–109.
6. Nosten, F. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity / F. Nosten, F. ter Kuile, L. Maelankirri, [et al.] // Trans R Soc Trop Med Hyg. — 1991. — Vol. 85. — P. 424–429.
7. Guyatt, H.L. The epidemiology and burden of Plasmodium falciparum-related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa / H.L. Guyatt, R.W. Snow // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2001. — Vol. 64. — P. 36–44.
8. Moore, K.A. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis / K.A. Moore, J.A. Simpson, M.J.L. Scoullar, [et al.] // Lancet Glob Health. — 2017. — Vol. 5. — № 11. — P. 1101–1112. [http://doi:10.1016/S2214-109X\(17\)30340-6](http://doi:10.1016/S2214-109X(17)30340-6).
9. Arthurine, K. Z. Malaria in Pregnancy: What the Obstetric Provider in Non- endemic Areas Needs to Know. / K. Z. Arthurine, L. G. Stephanie // Obstet Gynecol Surv. — 2019. — Vol. 74. — № 9. — P. 546–556. <http://doi:10.1097/OGX.0000000000000704>.
10. Пырегов, А.В. Критические состояния «near miss» в акушерстве: трудности диагностики и терапии. / А. В. Пырегов [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2020. — № 3. — С. 228–237. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237>
11. Kovacs, S.D. Treating severe malaria in pregnancy: a review of the evidence. / S.D. Kovacs, M.J. Rijken, A. Stergachis // Drug Saf. — 2015. — Vol. 38. — № 2. — P. 165–181. <http://doi:10.1007/s40264-014-0261-9>.
12. D'Alessandro, U. Treatment of uncomplicated and severe malaria during pregnancy. / U. D'Alessandro, J. Hill, J. Tarning, [et al.] // Lancet Infect Dis. — 2018. — Vol. 18 — № 4. P. 133–146. [doi:10.1016/S1473-3099\(18\)30065-3](http://doi:10.1016/S1473-3099(18)30065-3).

Авторский коллектив:

Ковальчук Алексей Сергеевич — врач акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; e-mail: Babai_Jo@bk.ru

Кучерявенко Александр Николаевич — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; e-mail: botkin.zamakush@zdrsv.spb.ru

Судаков Дмитрий Сергеевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий симуляционным центром Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, к.м.н.; e-mail: suddakovv@yandex.ru

References

1. World malaria report 2022 [Electronic resource] / Mode of access: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240064898>
2. Mace, K.E. Malaria surveillance—United States, 2015 / K.E. Mace, P.M. Arguin, K.R. Tan // MMWR Surveill Summ. — 2018. — Vol. — 67. — P. 1–28.
3. Malhazova, S. M. Malyariya na Evropejskoj territorii Ros-sii v XXI veke: opyt prognozirovaniya / S. M. Malhazova, N. V. SHartova // Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya. — 2012. — № 3. — S. 19–23. (In Russ).
4. O on the situation of malaria in the world and in the Russian Federation. [Electronic resource] / Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Mode access: <https://82.rospotrebnadzor.ru/directions/sanoxrana/149911/>
5. McClure, E.M. A systematic review of the impact of malaria prevention in pregnancy on low birth weight and maternal anemia / E.M. McClure, R.L. Goldenberg, A.E. Dent [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. — 2013. — Vol. 121. — P. 103–109.
6. Nosten, F. Malaria during pregnancy in an area of unstable endemicity / F. Nosten, F. ter Kuile, L. Maelankirri, [et al.] // Trans R Soc Trop Med Hyg. — 1991. — Vol. 85. — P. 424–429.
7. Guyatt, H.L. The epidemiology and burden of Plasmodium falciparum-related anemia among pregnant women in sub-Saharan Africa / H.L. Guyatt, R.W. Snow // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2001. — Vol. 64. — P. 36–44.
8. Moore, K.A. Quantification of the association between malaria in pregnancy and stillbirth: a systematic review and meta-analysis / K.A. Moore, J.A. Simpson, M.J.L. Scoullar, [et al.] // Lancet Glob Health. — 2017. — Vol. 5. — № 11. — P. 1101–1112. [http://doi:10.1016/S2214-109X\(17\)30340-6](http://doi:10.1016/S2214-109X(17)30340-6).
9. Arthurine, K. Z. Malaria in Pregnancy: What the Obstetric Provider in Non- endemic Areas Needs to Know. / K. Z. Arthurine, L. G. Stephanie // Obstet Gynecol Surv. — 2019. — Vol. 74. — № 9. — P. 546–556. <http://doi:10.1097/OGX.0000000000000704>.
10. Pyregov, A.V. Critical near-miss conditions in obstetrics: difficulties in diagnosis and therapy. / A.V. Pyregov, R.G. Shmakov, T.A. Fedorova, [et al.] // Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology — 2020. — № 3. — P. 228–237. (In Russ). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.228-237>
11. Kovacs, S.D. Treating severe malaria in pregnancy: a review of the evidence. / S.D. Kovacs, M.J. Rijken, A. Stergachis // Drug Saf. — 2015. — Vol. 38. — № 2. — P. 165–181. <http://doi:10.1007/s40264-014-0261-9>.
12. D'Alessandro, U. Treatment of uncomplicated and severe malaria during pregnancy. / U. D'Alessandro, J. Hill, J. Tarning, [et al.] // Lancet Infect Dis. — 2018. — Vol. 18 — № 4. P. 133–146. [doi:10.1016/S1473-3099\(18\)30065-3](http://doi:10.1016/S1473-3099(18)30065-3).



ЗАТЯЖНОЕ ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ФОРМИРОВАНИЕМ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БОЛЬНОЙ

М.А. Савченко¹, В.Б. Мусатов^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}

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

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

³ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Prolonged course of novel coronavirus infection COVID-19 with the formation of pulmonary fibrosis in an HIV-infected patient

M.A. Savchenko¹, V.B. Musatov^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, V.A. Cinzerling^{1,3}

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

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

³ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлено описание клинического случая тяжелого затяжного течения новой коронавирусной инфекции у пациентки с диагнозом «ВИЧ-инфекция 4В стадии», характеризующегося длительным выделением SARS-CoV-2 вируса и формированием легочного фиброза на фоне активно текущего вирусного поражения легких. Новая коронавирусная инфекция развилась у пациентки, имеющей выраженную иммуносупрессию в отсутствие антиретровирусной терапии. В периоде стационарного лечения проводилось комплексное обследование и были исключены ВИЧ-ассоциированные поражения легких вирусной, грибковой, микобактериальной природы. Несмотря на проведение 2 курсов противовирусной терапии, применение антиковидной плазмы и комплексной патогенетической терапии, отмечалось неуклонное прогрессирование заболевания, формирование пневмофиброза, что в сочетании с длительным сохранением репликации SARS-CoV-2 определило наступление неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, пневмофиброз, легочный фиброз, ВИЧ-инфекция, морфологическая картина.

Abstract

A description of a clinical case of a severe, protracted course of coronavirus infection (COVID-19) in a patient with advanced stage HIV infection, characterized by prolonged release of the SARS-CoV-2 virus and the formation of pulmonary fibrosis against the background of an active viral infection, is presented. COVID-19 infection occurred in an immunosuppressed patient without ART. During the period of inpatient treatment, a comprehensive examination was carried out to exclude HIV-associated lung lesions; no evidence of viral, fungal, or bacterial pathology was obtained; mycobacterial infections were also excluded. Despite two courses of antiviral therapy, the use of anti-Covid plasma and complex pathogenetic therapy, persistence of SARS-CoV-2 replication was observed for eight months, with a steady progression of the disease, ending in death.

Key words: Coronavirus infection COVID-19, pneumofibrosis, pulmonary fibrosis, HIV, morphological picture.

Введение

С декабря 2019 г. новая коронавирусная инфекция COVID-19 (НКВИ), ассоциированная с вирусом SARS-CoV-2, быстро распространилась по всему миру и приобрела статус пандемии. Особое внимание врачей-инфекционистов с момента выявления первых случаев вирусной пневмонии было обращено на когорту людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) [1]. Более высокая и видоизмененная экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента-2 в кишечнике ЛЖВ обосновывала предположение об их большей восприимчивости

к заражению НКВИ [2]. Однако уже в 2021 г. были получены данные, свидетельствующие о том, что ВИЧ-инфекция сама по себе не является фактором риска заражения НКВИ [3]. Одновременно в течение первых лет развития пандемии публиковались противоречивые сведения о риске более тяжелого течения и исходов НКВИ у ЛЖВ [4, 5]. Было показано негативное прогностическое влияние на течение НКВИ низкого уровня CD4 клеток, неподавленной вирусной нагрузки ВИЧ (ВН ВИЧ), а также сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции [6]. Отмечено, что риск развития тяжелой фор-

мы НКВИ коррелирует с ранее перенесенными СПИД-маркерными заболеваниями легких различной этиологии. Следует отметить, что ранее сходные данные были получены у ЛЖВ при других вирусных заболеваниях (грипп), указанный феномен может быть обусловлен более хрупкими легкими у этой категории больных [7]. Напротив, у пациентов, достигших вирусологической супрессии на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ), регистрировалось более благоприятное течение НКВИ с формированием адекватного Т-клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2 [8].

В ряде работ описана более высокая частота развития «long-COVID»-синдрома у ЛЖВ по сравнению с общей популяцией [9,10]. В качестве возможной причины рассматривается низкий уровень CD4-лимфоцитов, который ассоциирован с более длительной репликацией SARS-CoV-2 в слизистой оболочке носоглотки, что определяет более высокий потенциал формирования мутаций и «ускользание» вируса от действия иммунной системы [11].

Независимо от статуса по ВИЧ-инфекции у части пациентов (от 20 до 40%) после перенесенной НКВИ отмечается перестройка легочной ткани с исходом в пневмофиброз. Фиброзирование легких формируется в результате совокупности факторов, таких как дисрегуляция иммунной системы, прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2, явления гипоксии при прогрессировании вирусной пневмонии, а также гипероксическое повреждение легких в случае коррекции дыхательной недостаточности методом искусственной вентиляции легких [12]. У подавляющего большинства пациентов пневмофиброз формируется после стихания активного инфекционного процесса, при этом описаны единичные случаи фульминантного замещения легочной ткани с необходимостью выполнения трансплантации легких [13].

Затяжное течение НКВИ, сопровождающееся длительным сохранением репликации SARS-CoV-2, у больной с ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией характеризовалось одновременным развитием двух патологических процессов: специфическое вирусное повреждение легких и формирование пневмофиброза, что и явилось основанием для представления данного клинического случая.

Клинический случай

Пациентка 39 лет госпитализирована в экстренном порядке 19.01.2023 г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, слабость, кашель со скудной мокротой.

Больна 4 месяца, в дебюте заболевания появилась одышка при непродолжительной ходьбе, кашель с отхождением мокроты. Диагноз НКВИ был

установлен на основании клинических данных и выделения SARS-CoV-2 методом ПЦР. Рентгенологически (14.09.2022 г.) отмечены участки снижения пневматизации в средне-нижних отделах с двух сторон, усиление легочного рисунка. Амбулаторно получала антибактериальную и противовирусную терапию (названия препаратов не знает) без улучшения: одышка и кашель сохранялись.

В декабре 2022 г. консультирована врачом-фтизиатром. Выполнены микроскопия мокроты на кислотоустойчивые микобактерии и Диаскин-тест с отрицательными результатами. От предложенной госпитализации пациентка отказалась.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной непосредственно перед госпитализацией, отмечены признаки интерстициального поражения легких с вовлечением 80% паренхимы (КТ-4), увеличение нижних паратрахеальных, аксиллярных и подключичных лимфатических узлов, минимальный левосторонний гидроторакс, гидроперикард.

Из анамнеза известно, что ВИЧ-инфекция выявлена в 2005 г., путь передачи — половой. В 2005 — 2019 гг. принимала эффективные схемы АРВТ (последняя — ЗТС, TDF, ATV/r), лечение прервала самостоятельно. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит, гастрит. Пенитенциарный анамнез отсутствует, туберкулезных контактов не было, без вредных привычек.

При лабораторном обследовании в декабре 2022 г.: ВН ВИЧ $1,9 \times 10^6$ коп/мл, CD4 < 100 кл/мл. На фоне сохраняющейся клинической картины НКВИ амбулаторно 06.01.2023 г. была возобновлена АРВТ в режиме ЗТС + TDF + DTG. Химиопрофилактику не получала.

Объективно при поступлении: состояние среднетяжелое, кожные покровы бледные, без явлений цианоза, аускультативно в легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений 18 — 20 в минуту, сатурация от 90 до 93% (на атмосферном воздухе).

Данные лабораторного обследования при поступлении: общий анализ крови — лейкоциты $4,14 \times 10^9$ /л, лимфоциты 31,1%/ $1,29 \times 10^9$ /л, гемоглобин 109 г/л, тромбоциты 224×10^9 /л. В биохимическом анализе — АЛТ 67,2 Ед/л, АСТ 71,9 Ед/л, креатинин 51 мкмоль/л, ЛДГ 581 Ед/л, С-реактивный белок 5,59 мг/л, ферритин 459 мкг/л, по данным коагулограммы — фибриноген 5,04 г/л, МНО 1,06, D-димер 193 нг/мл. Уровень CD4-лимфоцитов: 1,7% — 23 кл/мл; вирусная нагрузка ВИЧ — $7,2 \times 10^3$ коп/мл. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCV Ab) — отрицательные. ПЦР РНК вируса SARS-CoV-2 — результат положительный.

В отделении получала комплексную терапию, включая продолжение АРВТ, курс молнупиравира

(1600 мг/сут 5 дней), патогенетическую терапию: низкомолекулярные гепарины парентерально, кислородотерапию. В связи с явлениями дыхательной недостаточности 1 – 2 ст. применялся дексаметазон в максимальной дозировке 12 мг/сут.

С учетом глубокого иммунодефицита, у больной с диффузным интерстициальным поражением легочной ткани диагностическое обследование было расширено для исключения ВИЧ-ассоциированных поражений легочной ткани. Несмотря на отрицательные результаты анализа ПЦР мокроты и бронхиальных смывов на нуклеиновые кислоты (НК) *P.jirovecii* и НК ЦМВ, сохранение одышки и снижение уровня насыщения кислородом крови при минимальной физической нагрузке не позволяли отказаться от оппортунистических инфекций (ОИ) легких. Последовательно проведены курсы лечения пневмоцистной пневмонии (триметоприм/сульфаметоксазол, 1440 мг 4 раза в день, 5 недель) и цитомегаловирусной инфекции (ганцикловир 500 мг/сутки, 3 недели) без значимого клинического и рентгенологического эффекта. С помощью бактериоскопических, молекулярно-генетических и культуральных методов обследования исключены туберкулез легких и микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями. По результатам анализа бронхиальных смывов на грибы (микроскопия и посев) данных за инвазивный микоз легких не получено.

При повторных исследованиях ПЦР SARS-CoV-2 (10.02, 20.03, 02.04) результат положительный. ИФА-определение титра специфических IgG к SARS-CoV-2 (22.03.2023 г.) – результат отрицательный (0 BAU/ml). ИФА IgM и IgG к *Chl. pneumoniae* – результат отрицательный. Анализ крови от 09.03.2023 г. уровень CD4-лимфоцитов 0,6%/4,3 кл/мкл; ВН ВИЧ – $1,1 \times 10^3$ коп/мл.

В связи с появлением гнойной мокроты и полученными посевами патогенных микроорганизмов получала целенаправленные курсы антибактериальных препаратов (выделены *K. pneumoniae* 10^5 , чувствительная к амоксицилину/клавулановой кислоте, меропенему и амикацину; и *Burkholderia lata* 10^4 чувствительная к цефтазидиму, меропенему и триметоприму-сульфаметоксазолу).

По данным контрольной КТ органов грудной клетки (16.03.2023 г.) отмечен разнонаправленный процесс, который включал активно-текущее вирусное интерстициальное поражение (КТ-4) и наличие паттернов пневмофиброза. Клиническая картина расценена как проявления затяжного течения НКВИ с сохраняющейся репликацией вируса. В связи с ранним пороговым числом цикла детекции НК SARS-CoV-2 в ПЦР мазка из носоглотки (Ct = 19,0) на шестой месяц от начала заболевания решением медицинской комиссии после получения информированного согласия от пациентки в режиме «off-

label» (вне инструкции) проведен повторный курс противовирусной терапии препаратом ремдесивир в течение 10 дней в сочетании с переливанием антиковидной плазмы. Проводимая многокомпонентная терапия не обеспечила клинический эффект. В связи с прогрессирующей дыхательной недостаточностью и отсутствием эффекта от оксигенотерапии больная 04.04.2023 г. подключена к аппарату ИВЛ. 05.04.2023 г. (на 77-й день пребывания в стационаре) зафиксирован летальный исход.

При патоморфологическом исследовании выявлен значительный пневмофиброз (рис. 1).

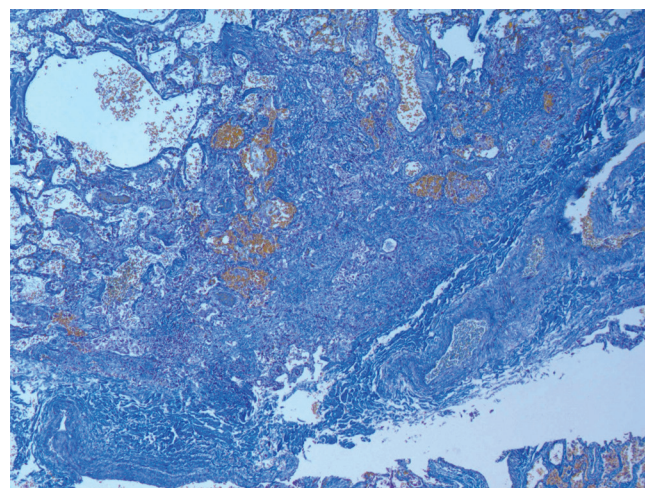


Рис. 1. Резко выраженный фиброз легкого. Окраска по Маллори. Ув. $\times 50$

В ткани легких значительное количество вакуолизированных макрофагов, содержащих PAS-положительные включения (рис. 2), природа которых была установлена при иммуногистохимическом исследовании, давшем положительную реакцию с сывороткой к *Chl. trachomatis*. Этот же антиген был выявлен и в ткани головного мозга (рис. 3).

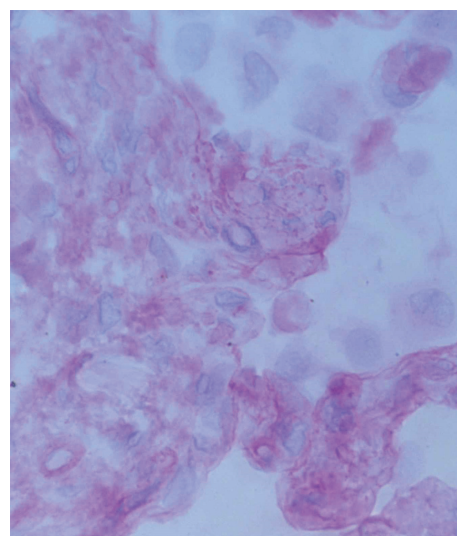


Рис. 2. Многочисленные вне- и внутриклеточные PAS-положительные включения. PAS-реакция. Ув. $\times 600$

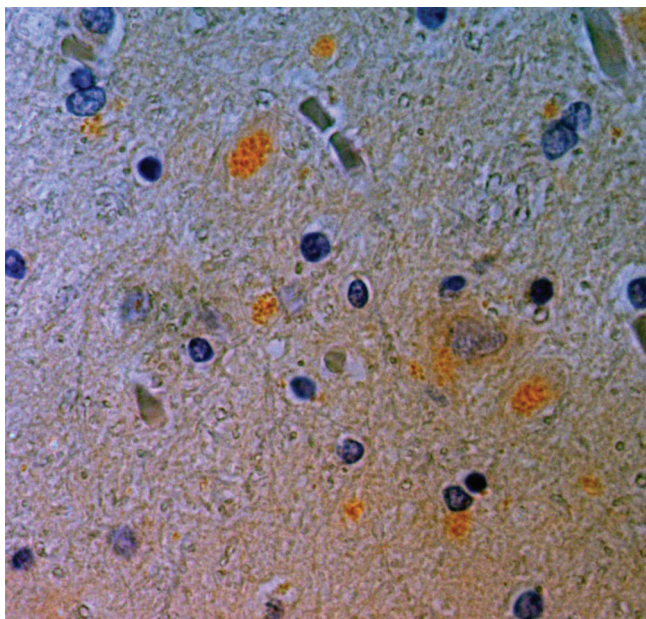


Рис. 3. Антиген *C. trachomatis* в ткани головного мозга. ИГХ. Ув. $\times 600$

Среди слущенных клеток мерцательного эпителия имелись многоядерные, образование которых можно предположительно связать с новой коронавирусной инфекцией (рис. 4).

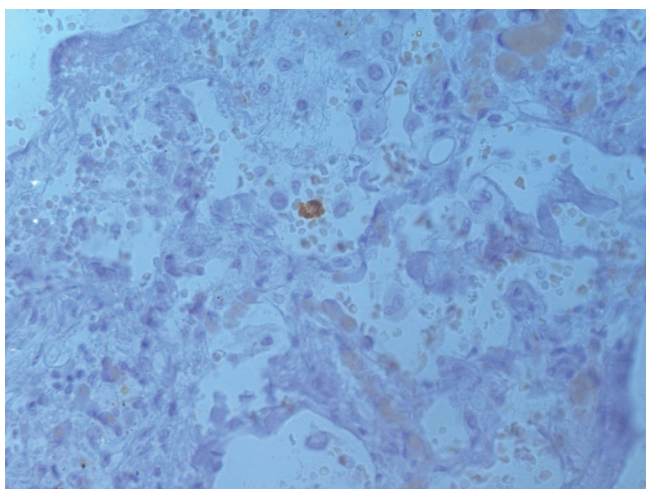


Рис. 4. S-Антиген вируса SARS-CoV-2 в ткани легкого. ИГХ. Ув. $\times 400$

Признаков пневмоцистоза не выявлено. Среди слущенных клеток мерцательного эпителия имелись многоядерные, образование которых можно предположительно связать с новой коронавирусной инфекцией. Признаков пневмоцистоза не выявлено.

Обсуждение

Длительное выделение вируса SARS-CoV-2 у пациента с иммунодефицитом значительно за-

трудняет диагностику активности течения патологического процесса. Лабораторные показатели, рутинно используемые в стационарах для определения признаков развития цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома, не релевантны для затяжного течения заболевания. Помимо этого, ВИЧ-инфекция *per se* характеризуется синдромом хронического воспалительного ответа [14], что создает дополнительные сложности адекватной оценки уровня острофазных показателей крови.

Дифференциальная диагностика поражений легких у ВИЧ-инфицированных больных представляет собой сложную клиническую задачу. При этом интерстициальный характер поражения легких, по данным КТ-исследования, является опорным симптомом постановки диагноза как ОИ (пневмоцистная пневмония, цитомегаловирусная пневмония, микобактериозы), так и характерным проявлением НКВИ [15, 16]. Определенное сходство патологического процесса в легких при этих состояниях крайне снижает диагностическую ценность рутинных лабораторных тестов, включая определение уровней острофазовых белков, лактатдегидрогеназы, цитокинов и др. Возможность коморбидной патологии легких у данной больной, отсутствие тестов, имеющих 100% чувствительность, косвенно объясняют причину проведения эмпирической этиотропной терапии пневмоцистоза. Более того, возобновление АРВТ, выполненной на фоне текущего инфекционного процесса и низкого уровня CD4-лимфоцитов в отсутствие химиопрофилактики, сформировало предположение о возможности развития синдрома иммунной реконституции с формированием иммунопатологического процесса в легких. В дальнейшем этот диагноз был исключен, в том числе на основании сохранения низкого уровня CD4-лимфоцитов, которое сопровождалось снижением уровня ВН ВИЧ и отсутствием подтверждения ОИ.

В исследовании Alrubayyi et al. было показано, что недостаточное восстановление иммунитета на фоне вирусологически эффективной АРВТ препятствует развитию эффективного Т-клеточного ответа на инфекцию SARS-CoV-2 [17], что, в свою очередь, может являться фактором развития длительного (затяжного) течения НКВИ. Феномен лейкоцитарной цитопении у ЛЖВИ, переносящих НКВИ, требует отдельного анализа. Еще в допандемический период было показано, что одним из факторов низкого темпа прироста CD4-лимфоцитов у ЛЖВ на АРВТ является текущая недиагностированная и нелеченная ОИ. С другой стороны, лейкопения и абсолютная лимфопения, наблюдавшаяся у больной, являются факторами тяжелого течения НКВИ [18]. Можно предполагать, что рост CD4-лимфоцитов на фоне текущей

НКВИ является предиктором благоприятного течения, включая случаи затяжного варианта инфекции.

Абсолютное большинство исследований, посвященных характеристикам КТ-картины легких при НКВИ, описывают критерии острого инфекционного процесса или признаки пневмофиброза вследствие перенесенной вирусной пневмонии [19]. Отсутствие опорных КТ-данных определяло значительную сложность в принятии решения о проведении третьего цикла противовирусной терапии пациентке. Значимым фактором назначения ремдесивира являлся положительный результат ПЦР в раннем цикле репликации, свидетельствующий о высокой концентрации в биологическом материале SARS-CoV-2.

В работе, опубликованной в 2021 г., описывается клинически бессимптомная детекция SARS-CoV-2, выявляемая в ранних циклах репликации (Ct от 16 до 27) у пациентов с иммунодефицитом и затяжным течением НКВИ [20]. Напротив, в представленном случае сохраняющаяся репликация SARS-CoV-2 сопровождалась неуклонно прогрессирующей клинической картиной дыхательной недостаточности при одновременном развитии двух процессов — сохраняющемся специфическом поражении легких и формировании фибротических изменений легких. Морфологическим субстратом пневмофиброза, связанного с НКВИ, является разрастание волокон коллагена, прежде всего 1 и 3 типов, точные механизмы этих изменений неизвестны [21].

Сходные данные, свидетельствующие о возможности прямого воздействия вируса на фиброзирование легких в когорте из 23 ВИЧ-негативных пациентов с затяжным течением НКВИ, были опубликованы Juothula et al. [23], что полностью укладывается в патофизиологический процесс у ВИЧ-положительной больной, у которой пневмофиброз развивался на фоне активного течения вирусной инфекции.

Несмотря на 4 года, прошедшие с начала пандемии НКВИ, до настоящего времени идет активное обсуждение термина, который мог бы объединить все разнообразие клинических симптомов после перенесенной острой фазы заболевания. Российские методические рекомендации, утвержденные национальным конгрессом терапевтов в 2021 г., предлагают использовать термин «Лонг-ковид» при наличии клинических проявлений в течение до 12 недель от момента начала болезни, а «хронический ковид, или постковидный синдром» как период, выходящий за рамки 12 недель с начала заболевания. При этом, по мнению некоторых исследователей, термин «Лонг-ковид» должен относиться именно к случаям хронической персистенции вируса в организме [23]. В предлагаемую клас-

сификацию не включено весьма важное указание на наличие или отсутствие репликации вируса SARS-CoV-2 в каждый из клинических периодов, что не позволяет провести разделение НКВИ на острую, хроническую и выделить последствия после перенесенного заболевания.

Патогенез развития «лонг-COVID»-синдрома недостаточно изучен, проведенные исследования позволили выявить факторы, предрасполагающие к его развитию. К ним относятся тканевая персистенция вирусного антигена, синдром активации тучных клеток, возникновение аутоиммунных реакций, реактивация герпес-вирусов человека, изменения в микробиоме кишечника, проблемы, связанные с дисфункцией свертывающей системы и нарушением газообмена в легких [24].

Неожиданной находкой при морфологическом исследовании явилось выявление хламидийной инфекции легких и головного мозга. Наиболее вероятной представляется активация её латентной формы во время текущей НКВИ. Аналогичные наблюдения ранее описаны в период эпидемии гриппа H1N1 [25]. Возможно, одним из факторов, определившим затяжное течение НКВИ в представляемом наблюдении, является именно наличие смешанной инфекции.

Заключение

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о сложности в проведении дифференциальной диагностики интерстициального поражения легких различного генеза и неэффективности этиотропной терапии НКВИ у коморбидных иммуносупрессивных больных. В публикации представлен нетипичный вариант затяжного течения НКВИ с персистирующей респираторной симптоматикой и формированием пневмофиброза у пациентки с ВИЧ-инфекцией без АРВТ.

Литература

1. Varshney K. et al. Risk Factors for COVID-19 Mortality Among People Living with HIV: A Scoping Review // *AIDS behav.* 2022. Vol. 26, №7. P. 2256-2265.
2. Hu S. et al. Altered Expression of ACE2 and Co-receptors of SARS-CoV-2 in the Gut Mucosa of the SIV Model of HIV/AIDS // *Front microbiol.* 2022. Vol. 13.
3. Nomah D. K. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2022. Vol. 19, № 1. P. 17-25.
4. Lee K. W. et al. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18, № 7. P. 3554.
5. SeyedAlinaghi S. et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review // *Eur J Med Res.* 2022. Vol. 27, № 1. P. 195.
6. Spinelli M.A. et al. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2022. Vol. 19, №5. P. 425-432.

7. Mazzitelli M. et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral
8. Treatment and with Undetectable HIV RNA // *Viruses*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 493.
9. Побегалова, О.Е. Т-клеточный иммунный ответ на SARS-CoV-2 у больных ВИЧ-инфекцией / О.Е. Побегалова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2023. — № 21 (1) — С. 5–9.
10. Perumal R. et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID // *Front Immunol*. 2023. Vol. 14.
11. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2023. Vol. 18, №3. P.126-134.
12. Augello M. et al. Immunologic Interplay Between HIV/AIDS and COVID-19: Adding Fuel to the Flames? // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023. Vol. 20, № 2. P.51-75.
13. Duong-Quy S. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review // *Pulm Ther*. 2023. Vol. 9, № 3. P. 295-307
14. Ankit Bharat et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 // *Sci. Transl*. 2020. Vol. 12.
15. Cribbs S.K. et al. Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100, № 2. P. 603-632.
16. Илиева, К. Клинические случаи пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ инфекцией на фоне COVID-19 / К. Илиева [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 4. — С. 126–131.
17. Razafindrasoa Z.A., Razafimpihanina SM, Rasoafaranirina MO, et al. Diagnostic challenge of dyspnea in the context of the COVID-19 pandemic wave: a case report // *Egypt J Intern Med*. 2023. Vol. 35, № 1. P. 9.
18. Alrubayyi A. et al. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12.
19. Lee J. et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 3. P. 471.
20. Mir M. et al. The Role of Computed Tomography in the Management of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Cureus*. 2023. Vol.15, № 3.
21. Karim F. et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and intra-host evolution in association with advanced HIV infection // *medRxiv*. 2021.
22. Zinserling V.A. et al. SARS-CoV-2-Induced Pathology-Relevance to COVID-19 Pathophysiology // *Pathophysiology*. 2022. Vol.29, № 2, P. 281-297.
23. Jyothula S.S.K. et al. Fulminant lung fibrosis in non-resolvable COVID-19 requiring transplantation // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 86.
24. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // *Терапия*. — 2022. — Приложение 1. — С. 1–147.
25. Peluso M.J. et al. Early clues regarding the pathogenesis of long COVID // *Trends Immunol*. 2022. Vol. 43, № 4. P.268-270.
26. Zinserling V.A. *Infectious Pathology of the Respiratory Tract*. 2021. Springer International Publishing. P. 67-78.
3. Nomah D. K. et al. HIV and SARS-CoV-2 Co-infection: Epidemiological, Clinical Features, and Future Implications for Clinical Care and Public Health for People Living with HIV (PLWH) and HIV Most-at-Risk Groups // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022. Vol. 19, № 1. P. 17-25.
4. Lee K. W. et al. COVID-19 in People Living with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18, № 7. P. 3554.
5. SeyedAlinaghi S. et al. COVID-19 mortality in patients with immunodeficiency and its predictors: a systematic review // *Eur J Med Res*. 2022. Vol. 27, № 1. P. 195.
6. Spinelli M.A. et al. COVID-19 Outcomes and Risk Factors Among People Living with HIV // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2022. Vol. 19, №5. P. 425-432.
7. Mazzitelli M. et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on Antiretroviral
8. Treatment and with Undetectable HIV RNA // *Viruses*. 2022. Vol. 14, № 3. P. 493.
9. Pobegalova O.E., Lioznov D.A., Antonova T.V., Shuklina M.A., Shurygina A.-P. T-cell immune response to SARS-CoV-2 in HIV patients // *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023. Vol. 21, №1. P. 5–9. (In Russian).
10. Perumal R. et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID // *Front Immunol*. 2023. Vol.14.
11. Peluso MJ, Antar AAR. Long COVID in people living with HIV // *Curr Opin HIV AIDS*. 2023. Vol. 18, №3. P.126-134.
12. Augello M. et al. Immunologic Interplay Between HIV/AIDS and COVID-19: Adding Fuel to the Flames? // *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023. Vol. 20, № 2. P.51-75.
13. Duong-Quy S. et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review // *Pulm Ther*. 2023. Vol. 9, № 3. P. 295-307
14. Ankit Bharat et al. Lung transplantation for patients with severe COVID-19 // *Sci. Transl*. 2020. Vol. 12.
15. Cribbs S.K. et al. Pathogenesis of HIV-Related Lung Disease: Immunity, Infection, and Inflammation // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100, № 2. P. 603-632.
16. Ilieva K., Karnaukhova E.Yu., Pobegalova O.E., Lioznov D.A. Clinical cases of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection and underlying COVID-19 // *Journal Infectology*. 2022. Vol. 14, № 4. P.126-131.
17. Razafindrasoa Z.A., Razafimpihanina SM, Rasoafaranirina MO, et al. Diagnostic challenge of dyspnea in the context of the COVID-19 pandemic wave: a case report // *Egypt J Intern Med*. 2023. Vol. 35, № 1. P. 9.
18. Alrubayyi A. et al. Characterization of humoral and SARS-CoV-2 specific T cell responses in people living with HIV // *Nat Commun*. 2021. Vol. 12.
19. Lee J. et al. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 3. P. 471.
20. Mir M. et al. The Role of Computed Tomography in the Management of Hospitalized Patients With COVID-19 // *Cureus*. 2023. Vol.15, № 3.
21. Karim F. et al. Persistent SARS-CoV-2 infection and intra-host evolution in association with advanced HIV infection // *medRxiv*. 2021.
22. Zinserling V.A. et al. SARS-CoV-2-Induced Pathology-Relevance to COVID-19 Pathophysiology // *Pathophysiology*. 2022. Vol.29, № 2, P. 281-297.
23. Jyothula S.S.K. et al. Fulminant lung fibrosis in non-resolvable COVID-19 requiring transplantation // *EBioMedicine*. 2022. Vol. 86.
24. Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti techenija Long-COVID-infekcii. Terapevticheskie i rehabilitatsionnye meropriyatija» // *Terapija*. 2022. Prilozhenie 1. — P. 1–147.

References

1. Varshney K. et al. Risk Factors for COVID-19 Mortality Among People Living with HIV: A Scoping Review // *AIDS behav*. 2022. Vol. 26, №7. P. 2256-2265.
2. Hu S. et al. Altered Expression of ACE2 and Co-receptors of SARS-CoV-2 in the Gut Mucosa of the SIV Model of HIV/AIDS // *Front microbiol*. 2022. Vol. 13.

25. Peluso M.J. et al. Early clues regarding the pathogenesis of long COVID // Trends Immunol. 2022. Vol. 43, № 4. P.268-270.

26. Zinserling V.A. Infectious Pathology of the Respiratory Tract. 2021. Springer International Publishing. P. 67-78.

Авторский коллектив:

Савченко Михаил Андреевич — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-85-56, e-mail: inf.ma.savchenko@gmail.com

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; e-mail: doctormusatov@gmail.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; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий отделом патоморфологии Института экспериментальной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИССЕМНИРОВАННОЙ БЦЖ-ИНФЕКЦИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

С.М. Харит^{1,2}, Ю.Е. Константинова¹, В.Е. Карев¹, И.А. Карабак¹, А.И. Конев¹, К.К. Тихомирова¹, М.Э. Лозовская²

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

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

A clinical case of disseminated BCG infection with a fatal outcome

S.M. Kharit^{1,2}, Yu.E. Konstantinova¹, V.E. Karev¹, I.A. Karabak¹, A.I. Konev¹, K.K. Tikhomirova¹, M.E. Lozovskaja²

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

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

Резюме

Осложнения после введения вакцины против туберкулеза развиваются крайне редко. Генерализованным (диссеминированным) осложнениям подвержены привитые БЦЖ дети с недиагностированным тяжелым иммунодефицитом. В статье рассматривается клинический случай диссеминированной БЦЖ-инфекции с полиорганным поражением у 9-месячного мальчика. Заболевание манифестировало как острая инфекция с явлениями интоксикации, диспепсии, экзантемой, в связи с чем ребенок был госпитализирован. В стационаре в течение недели состояние ребенка ухудшилось, а его исходом стала гибель младенца. Первичный иммунодефицит был заподозрен впервые по характеру течения заболевания и в дальнейшем подтвержден при патолого-анатомическом исследовании. В обсуждении приводится классификация осложнений после введения БЦЖ-вакцины, алгоритм действий врача в случае подозрения на осложнение после прививки, а также описываются основные клинические признаки иммунодефицита.

Ключевые слова: туберкулез, БЦЖ, вакцинация, иммунодефицит, летальный исход, дети, клинический случай.

Abstract

Complications after the introduction of the tuberculosis vaccine develop extremely rarely. They become accidentally vaccinated infants with undiagnosed severe immunodeficiency. The article considers a clinical case of the course of disseminated BCG infection with multiple organ damage in congenital immunodeficiency in a 9-month-old boy. The disease manifested itself acutely, the child's condition worsened within a week, and its outcome was the death of the baby. Primary immunodeficiency was confirmed by the results of a pathoanatomic examination. The discussion provides a classification of complications after the introduction of BCG vaccine, the algorithm of the doctor's actions in case of a suspected complication after vaccination, and also describes the main signs of immunodeficiency.

Key words: tuberculosis, BCG, vaccination, immunodeficiency, death, children, clinical case.

Введение

На сегодняшний день вакцина БЦЖ и ее вариант с уменьшенным содержанием *Mycobacterium bovis* — это единственная используемая в настоящее время вакцина, которая обеспечивает защиту от туберкулезного менингита и диссеминированной формы заболевания у младенцев и детей раннего возраста. Ежегодно в мире прививку получают около 100 млн детей. Осложнения после вакцинации БЦЖ наблюдаются редко [1]. По данным Федерального центра мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ, в России частота осложнений после введения БЦЖ/БЦЖ-М составляет 11,2 на 100 тысяч вакцинированных. Местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) встре-

чаются с частотой 8,6 на 100 тысяч вакцинированных, БЦЖ-лимфадениты — 15,5 на 100 тысяч вакцинированных, БЦЖ-оститы — 3,5 на 100 тысяч вакцинированных. Частота летальных исходов — 0,19 — 1,56 на 1 млн вакцинированных лиц [2]. Причиной такого течения БЦЖ-вакцинации является наличие тяжелого иммунодефицита, когда непреднамеренно иммунизируют пациентов с неverified дефицитом иммунитета. ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития осложнений после БЦЖ-вакцинации, включая развитие диссеминированных процессов, вызванных БЦЖ, у младенцев [3]. Известно также, что генерализованная БЦЖ-инфекция развивается у детей с хронической гранулематозной болезнью.

нию (ХГБ), тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) и другими первичными иммунодефицитами [4–6]. Важной проблемой является развитие БЦЖ-ассоциированных осложнений, в том числе генерализованных, у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [7]. В Федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей [8] подчеркивается, что генерализованная БЦЖ-инфекция в период новорожденности чаще возникает на фоне первичного иммунодефицита.

Первичные иммунодефициты (ПИД) — наследственные гетерогенные жизнеугрожающие заболевания, обусловленные врожденными нарушениями в системе иммунитета. Предположительно во всем мире с ПИД живут около 6 млн человек, из них знают о диагнозе только 27 000–60 000 человек [9]. До последнего времени определение первичного иммунодефицита при рождении не проводилось, что могло повлечь за собой развитие указанных осложнений. С 2023 г. в работу неонатальных служб Российской Федерации введена программа расширенного скрининга новорожденных на наличие наследственных 36 нозологий вместо 5 заболеваний, как проводилось ранее. В скрининг включены наследственные болезни обмена, первичные иммунодефицитные состояния и спинально-мышечная атрофия (СМА) [10]. Такой подход мог бы позволить профильтровать и генерализованную БЦЖ-инфекцию, однако забор крови в соответствии с приказом [10] осуществляется в первые 24–48 ч жизни доношенного ребенка, время проведения скрининговых исследований составляет «не более 72 ч от времени поступления тест-бланков в медико-генетические консультации (центры) медицинских организаций», а это уже 4–5-й дни жизни, а вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М по национальному календарю прививок осуществляется на 3–7-й дни жизни, следовательно, сохраняется риск проведения БЦЖ/БЦЖ-М вакцинации младенцам с первичным иммунодефицитом.

В качестве примера развития диссеминированной БЦЖ-инфекции после иммунизации приводим случай у ребенка с недиагностированным первичным иммунодефицитом.

Клинический случай

Мальчик А., 9 месяцев, поступил неотложно в приемное отделение Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с жалобами на повышение температуры тела до 38,0°C, сыпь на теле, тремор конечностей, ежедневную рвоту 1–2 раза в день. Ребенок — гражданин Узбекистана, прививался в родильном доме в Узбекистане, в дальнейшем переехал в Россию с родителями. Скрининг на наличие первичного иммунодефицита в стране не проводится.

Из анамнеза заболевания: ребенок заболел остро за 10 дней до госпитализации с повышения температуры тела до 38,0°C, тогда же на теле появилась геморрагическая сыпь и отмечалась ежедневная рвота 1–2 раза в день. Последние 5 дней свежих высыпаний не было, но появился тремор конечностей, усилившийся за 2 дня до госпитализации. Амбулаторно осматривался педиатром, получал симптоматическую терапию (родители не смогли уточнить, какие препараты получал ребенок). Кроме того, со слов отца, за 4 дня до госпитализации в области рубчика после введения БЦЖ образовалась везикула, которая вскрылась самостоятельно, родители обработали рану зеленкой.

Из анамнеза жизни: ребенок родился от второй беременности, первая замершая на сроке 8/9 недель в 2018 г. Роды путем кесарева сечения в результате установления клинически узкого таза. Мальчик родился с признаками переносимости, масса тела при рождении 3740 г, длина 55 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Матери в роддоме сделана обзорная рентгенограмма грудной клетки — без патологии. Тест на ВИЧ-инфекцию — отрицательный. В окружении все здоровы. Туберкулезный контакт в ближайшем окружении (отец и мать) не установлен. Аллергии у ребенка не отмечалось. Прививочный анамнез: БЦЖ в роддоме, дважды привит против гепатита В и однократно против пневмококка, коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита. Ребенок медицинскими работниками наблюдался эпизодически, поскольку был мигрантом, без полиса ОМС.

Объективно при поступлении в стационар: общее состояние тяжелое. Сознание ясное, вялый. Крик громкий. Менингеальные симптомы отрицательные. Температура тела 37,7°C. Кожные покровы бледные, сероватые, множество элементов по типу мелких экхимозов, инфильтратов с геморрагическим компонентом (рис. 1), холодные на ощупь в дистальных отделах конечностей. При взятии анализов крови с поступления отмечается повышенная кровоточивость из мест инъекций. Время капиллярного наполнения в пределах 3,5 с. В перианальной области гиперемия, умеренная инфильтрация. Отеки дистальных отделов конечностей. Тремор конечностей.

В месте введения БЦЖ-М имелась язва, с подрытыми краями, геморрагическим содержимым, 10 мм в диаметре, без регионарного лимфаденита (рис. 2). Гиперемия зева. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧСС 150 ударов в минуту. АД 85/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧДД 40–44 в минуту. SpO₂ 98%. Дыхание пуэрильное. Хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 2,5 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул кашицеобразный, желтый, без патологических примесей. Диурез снижен (олигурия), моча темного цвета.

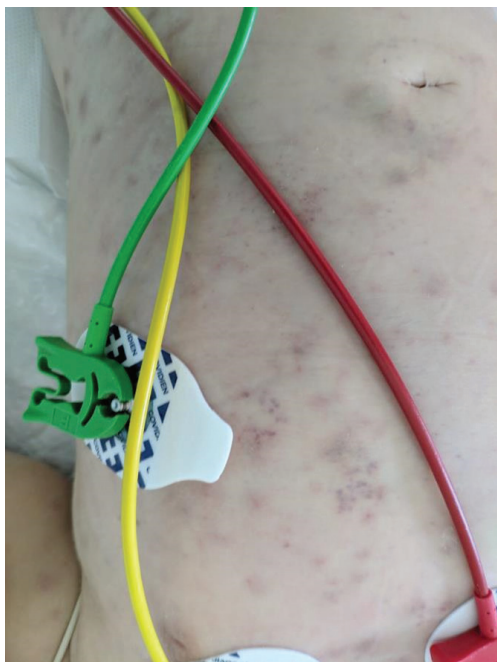


Рис. 1. Геморрагическая сыпь на туловище (фото ДНКЦИБ)



Рис. 2. Место введения БЦЖ (фото ДНКЦИБ)

Диагноз при поступлении: генерализованная бактериальная инфекция неуточненная с поражением желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколит), кожи, почек (пиелонефрит), осложненная острым почечным повреждением. Сепсис. Гипоосмолярная дегидратация. Гиперкалиемия. Парaproктит? Местные проявления в области БЦЖ вакцинации расценивались как БЦЖит, что в совокупности с клиникой сепсиса позволило заподозрить наличие первичного неverified имуннодефицита. По тяжести состояния ребенок получал лечение в ОРИТ.

С поступления при лабораторном обследовании (табл. 1, 2) выявлены изменения, характерные для бактериальной инфекции: в клиническом анализе крови лейкоцитоз ($38,25 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (35% палочкоядерных нейтрофилов, в дальнейшем — 52, 43 и 26%), токсическая зернистость нейтрофилов, ускорение СОЭ с 24 до 51 мм/ч, а также анемия тяжелой степени (уровень гемоглобина — 82 г/л, с последующим снижением до 62 г/л, гипохромия, анизоцитоз). В динамике наблюдения отмечено снижение тромбоцитов (с 497 до $42 \times 10^9/\text{л}$). Биохимическое обследование — повышение СРБ с поступления до 404 ед/л, повышение уровня креатинина, калия, гипоальбуминемия, выраженное увеличение уровня фибриногена — 8,7 г/л. Прокальцитонин 49,2 нг/мл. В общем анализе мочи — протеинурия 1,0 г/л, гематурия, лейкоцитурия (сплошь поля зрения).

С поступления проводилась комплексная терапия: парентеральное питание; инфузионная терапия; коррекция гипоальбуминемии 20% раствором альбумина 50 мл/сут № 5; внутривенный иммуноглобулин (пентаглобин 50 мл/сут № 4); эритроцитарная взвесь лейкоиндуцированная № 1, свежезамороженная плазма №1; антибактериальная (цефтриаксон 100 мг/кг/сут № 2; Меронем 120 мг/кг/сутки № 5; Ванкомицин 400 мг/кг/сут № 5; Ленизолид 10 мг/кг/сут № 2; Метронидазол 100 мг 3 раза в сутки); противогрибковая (Дифлюкан внутрь 6 мг/кг/сут однократно в первые сутки, затем 3 мг/кг/сут); диуретики, антиагреганты, кардиотрофики, инотропная и вазотропная поддержка.

Обследован бактериологически, вирусологически и серологически для исключения кишечных инфекций, COVID-19. В посевах крови — обильный рост *E.coli* (однократно), *Staphylococcus haemolyticus* (дважды). В посевах мочи (трижды) — обильный рост *E.coli*.

С учетом имевшей место неврологической симптоматики, с лечебно-диагностической целью проведена люмбальная пункция (4-е сутки госпитализации), проведено ПЦР-исследование ликвора для исключения пневмококковой, менингококковой, гемофильной инфекции — энтеровирусной, клещевых инфекций, парвовируса В19, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 типа — результаты отрицательные. Ликворограмма цитоз — $1 \times 10^6/\text{л}$; белок 0,604 г/л; глюкоза — 2,6 ммоль/л. Посев ликвора — отрицательно.

Исследовано отделяемое из язвы (место введения БЦЖ-М) — выявлено большое количество измененных нейтрофилов, клеточно-лейкоцитарный детрит, внутри- и внеклеточно определялось большое количество зернистых фуксинофильных палочек.

Осматривался специалистами: осмотр невролога — перинатальное поражение центральной

Таблица 1
Показатели клинического анализа крови у мальчика А., 9 месяцев

Дата	Ег, ×10 ¹²	Нб, г/л	Тг, ×10 ⁹	Л, ×10 ⁹	Не, абс.	Лу, абс.	П/я, %	С/я, %	Лу, %	СОЭ, мм/ч
0 с.г.	4,8	82	497	38,25	34,2	3,75	35	50	12	24
2 с.г.	3,78	66	191	10,2	8,0	2,0	52	28	14	51
5 с.г.	3,28	64	42	11,2	9,5	1,4	43	50	5	—
8 с.г.	3,11	62	75	26,2	22,6	2,2	36	49	4	2

с.г. — сутки госпитализации; Ег — эритроциты; Нб — гемоглобин; Тг — тромбоциты; Л — лейкоциты; Не — нейтрофилы; Лу — лимфоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2
Биохимические маркеры и показатели гемостаза у мальчика А., 9 месяцев

Дата	СРБ, мг/л (N=0-5)	Прокальцитонин, нг/мл	Ферритин, мкг/л (0,7-14,0)	Креатинин, мкг/л (N=2,2-18,0)	Мочевина, ммоль/л (2,78-8,07)	АЛТ, ед/л (N=0-40)	АСТ, ед/л (N=0-38)	Общий белок, г/л (N=60-83)	Альбумин, г/л (N=38-54)	Фибриноген, г/л (N=2-4)	МНО (N=0,95-1,0)	АЧТВ, с (N=24-35)	Кальций (К ⁺), ммоль/л (N=3,7-5,7)	Натрий (Na ⁺) ммоль / (N=130-145)	Кальций (Ca ²⁺), ммоль/л (N=1,00-1,29)
0 с.г.	404,2		4,3	56	7,26	7,8	55	51,3	29,0	8,7	0,96	30,1	7,3	112	1,57
2 с.г.	340,4	49,2	4,2	32	5,63	5	25	48	31,6				4,7	133	—
4 с.г.	273,7	29,52	—	36	5,78	5	28	45	26,3	5,3	1,08	55,4	3,7	142	—
5 с.г.	169,8		11,2	18	6,4	4	41	41	24,3				3,4	145	—
7 с.г.	222,0			28	8,66	4,7	41	53,6	32				4,4	148	1,85
8 с.г.	150,7	28,55		40	13,51	14,4	122	44,1	28				7,3	156	1,59

с.г. — сутки госпитализации; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; АБ — смена антибактериальной терапии.

нервной системы (ППЦНС), энцефалопатия смешанного генеза, смешанная гидроцефалия, осмотр хирурга — данных за парапроктит нет, осмотр ЛОР-врача — клиника острого ринофарингита. Проведены различные инструментальные обследования (табл. 3), выявившие на КТ изменения левой почки и кистозное образование кзади от тела поджелудочной железы — парапанкреатическая киста(?), множественные локальные участки уплотнения подкожно-жировой клетчатки в зоне сканирования, единичные увеличенные аортокавальные и парааортальные лимфатические узлы.

На 6-е сутки госпитализации, с учетом полиорганного характера инфекционного процесса, выраженной патологической прививочной реакции в месте введения БЦЖ в виде язвы с геморрагическим отделяемым, возникло предположение о генерализованной БЦЖ-инфекции у ребенка с первичным иммунодефицитом. Был консультирован фтизиатром — местные изменения расценены как язва после БЦЖ-М, рекомендовано иммунологическое обследование (табл. 4), при котором выявлена активация продукции интерлейкинов и активных нейтрофилов, что расценивалось как реакция на тяжелую инфекцию. Расширенное исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета в референс-центре (НИИЭМ им. Пастера) было запланировано, но не проведено в связи с прогрессирующим ухудшением состояния на 7-е сутки госпитализации.

На фоне проводимой терапии к 6-м суткам госпитализации состояние ребенка оставалось тяжелым, но с умеренной положительной динамикой: стал активнее, температура субфебрильная,

энтеральное питание усваивает, снизилась параклиническая активность (снижение уровня лейкоцитов, СРБ и прокальцитонина, сохранялась тяжелая анемия и тромбоцитопения).

Таблица 4

Результаты иммунологического обследования у мальчика А., 9 месяцев

Показатель	Результат	Норма
<i>Иммунологические исследования</i>		
Интерлейкин 1β	75,7 пг/мл	(0,0 — 11,0)
Интерлейкин 4	13,7 пг/мл	(0,0 — 13,0)
Интерлейкин 6	420,0 пг/мл	(0,0 — 10,0)
Интерлейкин 10	115,0 пг/мл	(0,0 — 31,0)
<i>Оценка фагоцитарной активности методом проточной цитометрии</i>		
Количество фагоцитирующих нейтрофилов	96%	(60,0 — 80,0)
Количество фагоцитирующих моноцитов	39%	(35,0 — 55,0)
Фагоцитарное число (количество бактерий в 1 нейтрофиле)	9	(3,0 — 10,0)

На 7-е сутки госпитализации произошло ухудшение состояния в виде дыхательной недостаточности, недостаточности кровообращения, пареза кишечника, нарастания лактатацидоза, что расценено как нарастание септицемии с развитием РДС, острого миокардиального повреждения и нарастания системной воспалительной реакции. Ребенок переведен на ИВЛ, введена инотропная и вазопрессорная поддержка.

Таблица 3

Результаты инструментального обследования у мальчика А., 9 месяцев

Исследование	Результат
Рентгенография органов грудной клетки	Без патологии
Нейросонография	Расширение субарахноидальных пространств и желудочков мозга
УЗИ органов брюшной полости	Увеличение печени и селезенки, внутрибрюшных лимфоузлов. Реактивные изменения печени и поджелудочной железы
УЗИ почек	Увеличение размеров почек по сравнению с возрастной нормой. Повышение эхогенности синусов почек. Диффузные изменения паренхимы почек. Отмечается утолщение паренхимы и нарушение дифференцировки в левой почке
Электрокардиография	Синусовая тахикардия (на фоне фебрильной лихорадки), альтернация зубцов R
Трансторакальная эхокардиография	Сердце сформировано правильно. Сократительная способность миокарда на нижней границе нормы. Диастолическая функция не нарушена. Размеры полостей и толщина стенок не увеличены. Морфология и кинетика клапанов не изменены. ООО до 2 — 3 мм (сброс слева направо). Центральная гемодинамика не нарушена. Дополнительная хорда левого желудочка
Спиральная компьютерная томография органов брюшной полости	КТ-картина замедленного контрастирования коркового вещества левой почки, а также утолщения паренхимы левой почки и левосторонней каликопиелоуретерозктазии в сравнении с контрлатеральной стороной. КТ-картина кистозного образования кзади от тела поджелудочной железы — парапанкреатическая киста(?) КТ-картина множественных локальных участков уплотнения подкожно-жировой клетчатки в зоне сканирования, возможно — участки локальных кровоизлияний. Единичные увеличенные аортокавальные и парааортальные лимфатические узлы

Несмотря на проводимую терапию, прогрессировала сердечно-сосудистая недостаточность. На 8-е сутки госпитализации отмечалась нарастающая брадикардия, переходящая в асистию. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 40 мин оказались без эффекта, констатирована смерть.

Заключительный диагноз: «Генерализованная смешанная бактериальная инфекция (*E.coli* и *Staphylococcus haemolyticus*) с поражением почек (гнойный пиелонефрит), кишечника (гастроэнтероколит), кожи. Диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением? Осложнение: Сепсис. СПОН. ДВС. НК-3. ДН-3. РДС. Септический шок от 18–19.09.2021 г. Сопутствующий: Первичный иммунодефицит?»

Результаты патолого-анатомического исследования представлены на рисунках 3–8.

Комплексным посмертным патолого-анатомическим исследованием установлено наличие у ребенка первичного (врожденного) иммуноде-

фицитного состояния в виде тяжелого комбинированного иммунодефицита, документированного гипоплазией тимуса и отсутствием в его ткани Т- и В-лимфоцитов, выраженным лимфоидным опустошением лимфоидных органов. Врожденный иммунодефицит осложнился развитием генерализованной бактериальной инфекции (уросепсиса), пневмоцистоза легких и генерализованной БЦЖ-инфекцией, вызванной *M. bovis BCG*. В секционном материале обнаружено большое количество «фуксинофильных палочек» (специфическая окраска микобактерий по Цилю – Нильсену) в селезенке, легких, тимусе, мезентериальных и парааортальных лимфоузлах, коже левого плеча (зона БЦЖ) и живота и в подкожной клетчатке.

Посев ткани лимфатического узла выявил обильный рост микобактерий >100 КОЕ. Определены ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (к которым относится и *M. bovis BCG*). В лаборатории молекулярно-генетических методов исследования СПбНИИФ проведено дифференци-

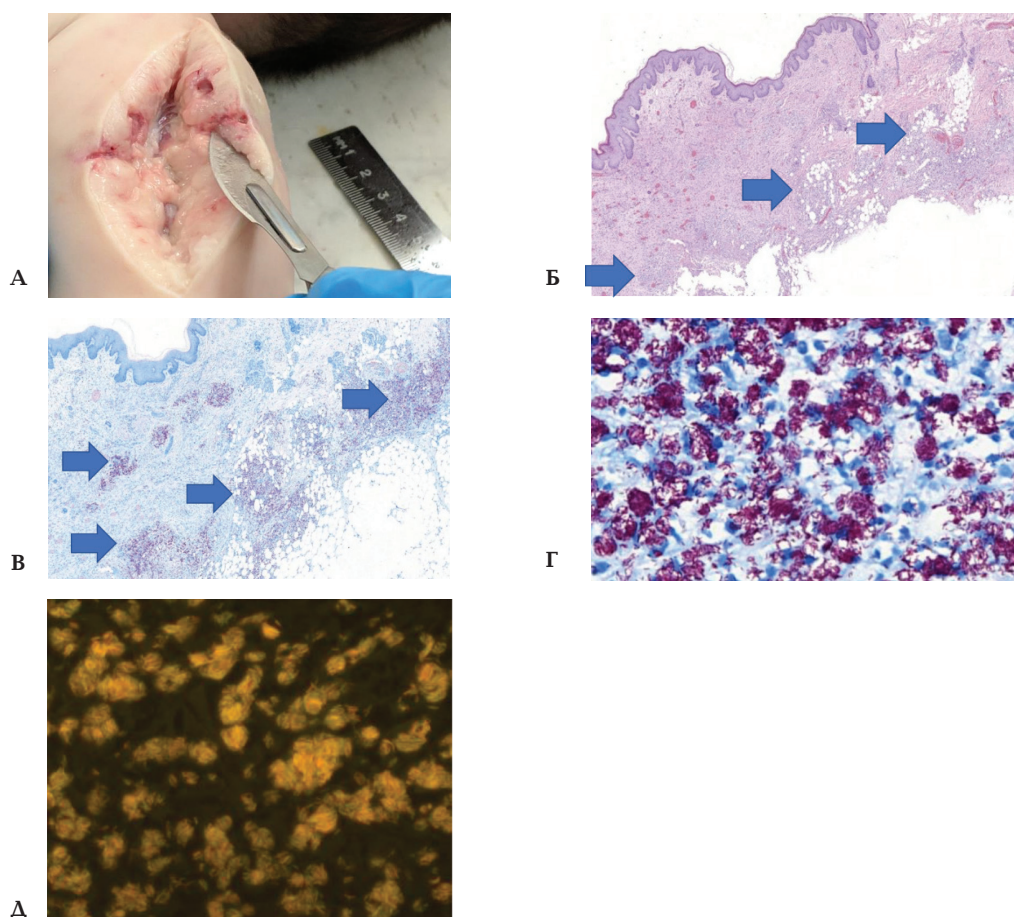


Рис. 3. Язва и абсцесс в месте введения БЦЖ-М: А — макропрепарат; Б–Д — микропрепараты, обилие кислотоустойчивых палочек внутриклеточно (в цитоплазме макрофагов); Б — окраска по Цилю – Нильсену; В — окраска по Цилю – Нильсену; Г — окраска по Цилю – Нильсену; Д — окраска аурамин-родамином. Люминесцентная микроскопия (фото ДНКЦИБ, Карев В.Е.)

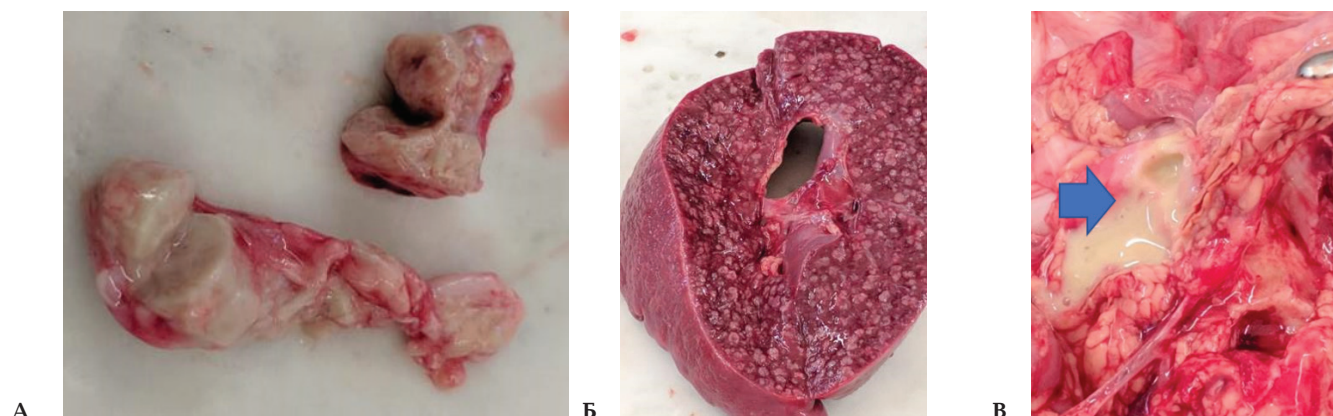


Рис. 4. Макропрепарат: А — парааортальные лимфатические узлы; Б — селезенка; В — абсцесс между поджелудочной железой и левой почкой (фото ДНКЦИБ, Карев В.Е.)

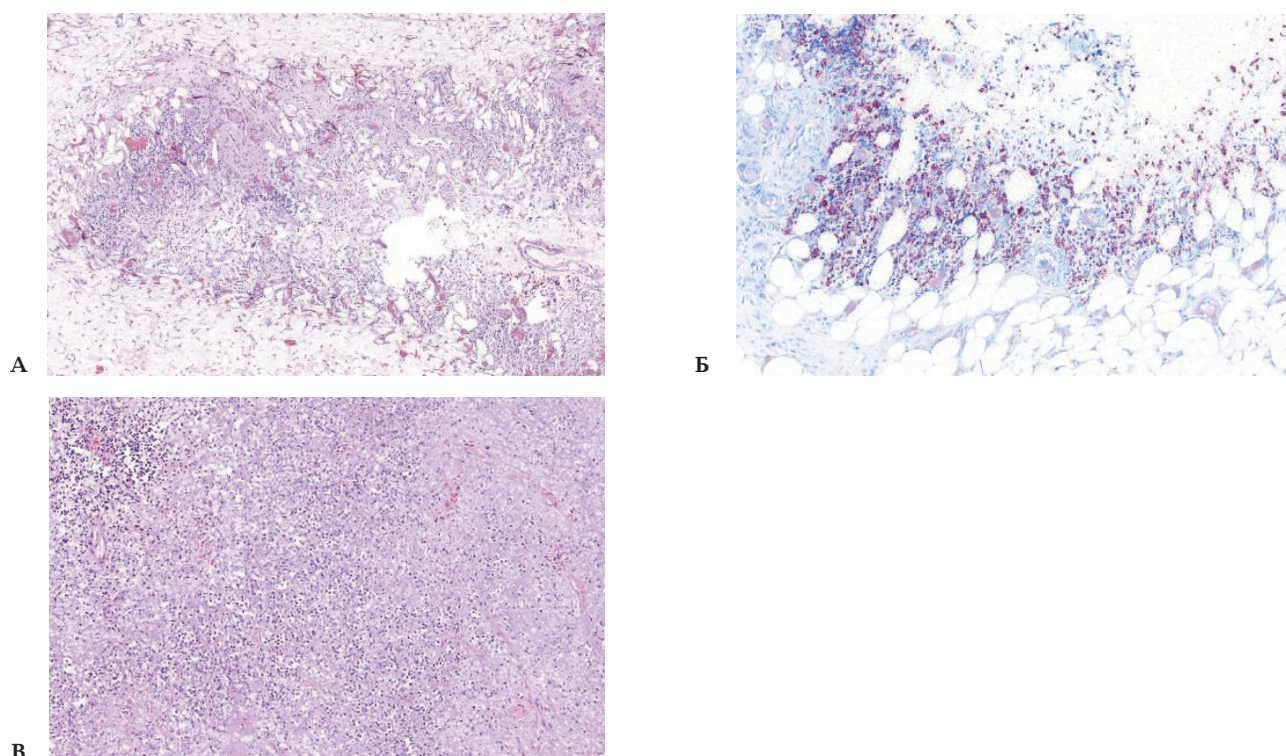


Рис. 5. Микропрепарат. Подмышечный лимфатический узел. Распад и обилие макрофагов, фагоцитирующих кислотоустойчивые палочки. Окраска по Цилю — Нильсену

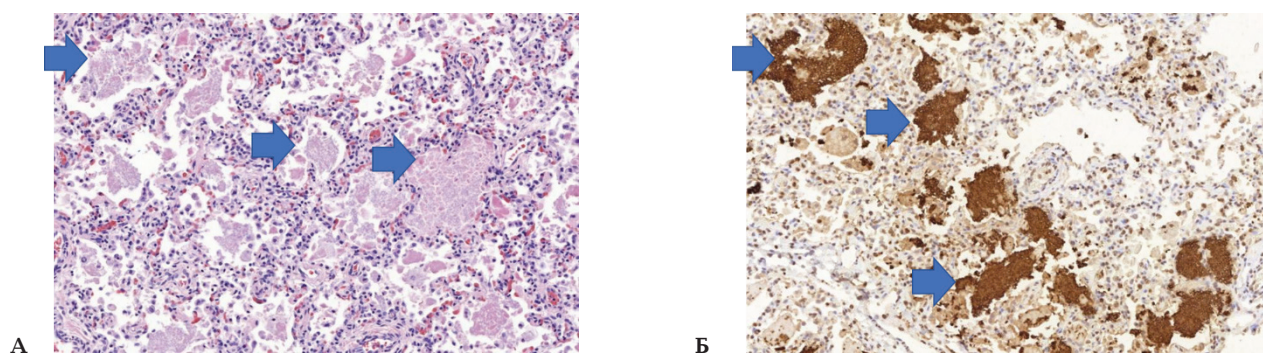


Рис. 6. Микропрепарат, легкое. Интерстициальная пневмония со скоплениями белковых масс в просветах альвеол (пневмоцистная пневмония): А — окраска гематоксилином и эозином; Б — иммуногистохимия, обнаружен *Pneumocystis jirovecii* (фото ДНКЦИБ, Карев В.Е.)

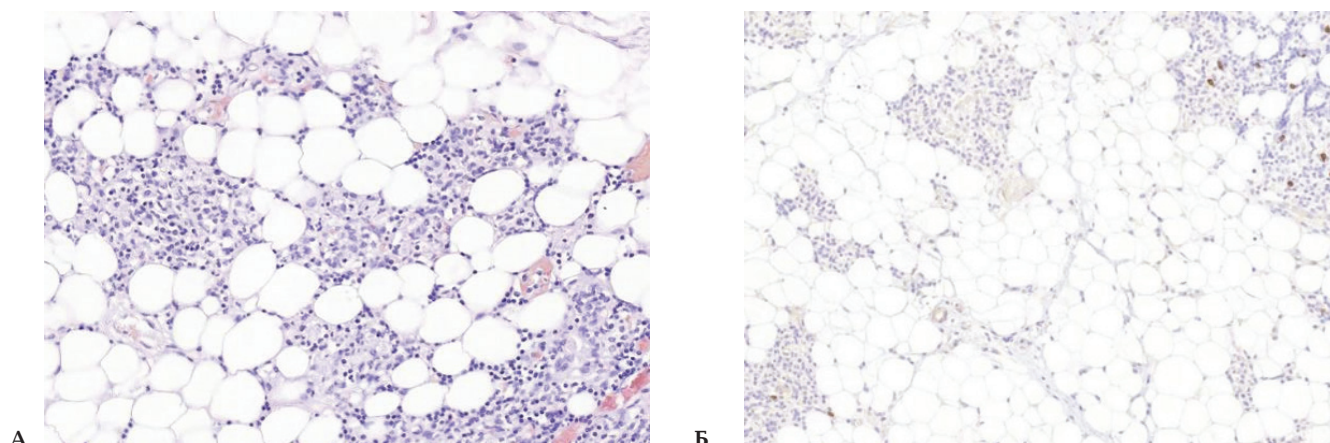


Рис. 7. Микропрепарат. Гипоплазия тимуса. Иммуногистохимия (CD3) (фото ДНКЦИБ, Карев В.Е.)

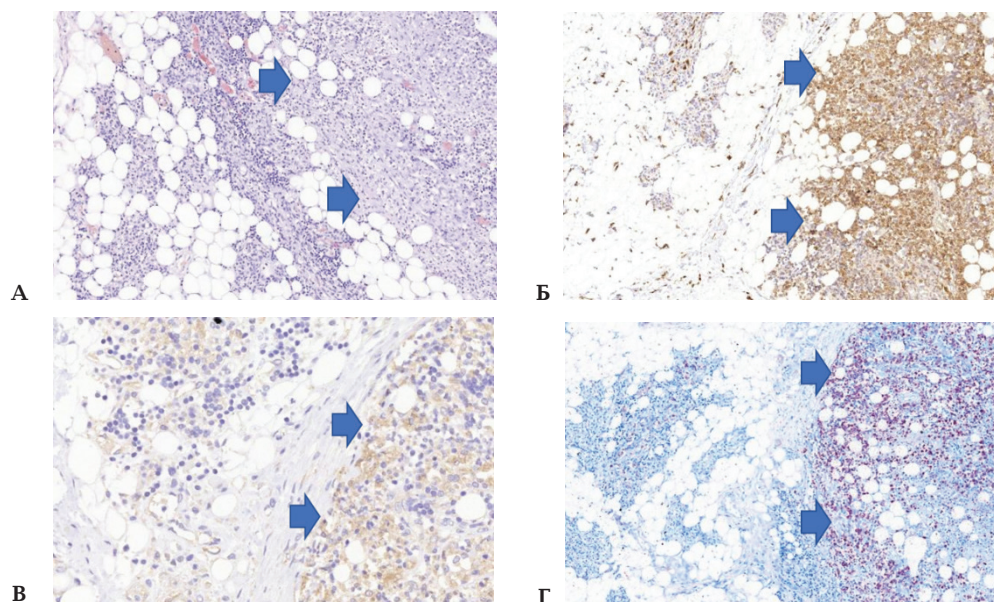


Рис. 8. Микропрепарат. Микобактериальное поражение тимуса. Обилие макрофагов, фагоцитирующих кислотоустойчивые палочки: А — окраска; Б — иммуногистохимия, CD68; В — иммуногистохимия, *M. tuberculosis complex*; Г — окраска по Цилю — Нильсену (фото ДНКЦИБ, Карев В.Е.)

рование микобактерий туберкулезного комплекса: обнаружена ДНК *M. bovis BCG*. Таким образом, этиология генерализованной БЦЖ-инфекции является доказанной.

Таким образом, у ребенка имела место диссеминированная (генерализованная) БЦЖ-инфекция с полиорганым поражением при врожденном иммунодефиците, который был заподозрен при жизни ребенка и подтвержден патоморфологически.

Обсуждение

Согласно классификации осложнений после введения БЦЖ/БЦЖ-М БЦЖ-инфекция с полиорганым поражением при врожденном иммуноде-

фиците относится к 3 категории. Лечение проводят в условиях иммунологических отделений стационаров общей лечебной сети с курацией данных пациентов фтизиатром. Выявление осложнений иммунизации категорий 2 и 3 является противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у других детей, родившихся в данной семье.

Согласно «Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» от 12 апреля 2019 г., осложнение после прививки БЦЖ-М, развившееся в течение 1,5 лет после введения, требует регистрации и подлежит расследованию. Случай серьезного побочного проявле-

ния после иммунизации, связанного с вакцинами БЦЖ и/или БЦЖ-М, направляется в Федеральный центр осложнений после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М при Минздраве России (Москва).

Развитие диссеминированной БЦЖ-инфекции дает право гражданам Российской Федерации на получение государственного единовременного пособия (Постановление Правительства РФ от 2 августа 1999 г. № 885), в данном случае заключение на получение пособия не оформлялось, так как ребенок не был гражданином Российской Федерации.

Включение обследования на первичные иммунодефицитные состояния в программу неонатального скрининга с 2023 г. [10, 11] позволит снизить риск проведения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М детям с иммунодефицитом, но полностью этот риск не нивелирует, потому что, как уже отмечалось, по национальному календарю прививок (приказ МЗ РФ 1122-н от 06.12.2021 г.) вакцинация против туберкулеза проводится с 3-го по 7-й день жизни доношенного новорожденного (перед выпиской из родильного дома), а результаты скрининга поступают не ранее 4–5-го дня жизни. Если ребенок прививается против туберкулеза в более старшем возрасте, т.е. родился до начала действия новой программы скрининга, то при сборе анамнеза жизни перед вакцинацией живыми вакцинами, в частности БЦЖ\БЦЖ-М, следует обращать внимание на возможные клинические признаки иммунодефицита и в соответствии с клиническими рекомендациями направлять на обследование [12, 13]. Следует отметить и то, что введение живых вакцин не противопоказано пациентам с любыми иммунодефицитными состояниями и, напротив, это показание для дополнительного введения ряда неживых вакцин [2].

В рассмотренном случае позднее обращение за медицинской помощью, несвоевременное выявление развившихся бактериальных осложнений (включая БЦЖ-инфекцию) были связаны во многом с социальными факторами: отсутствием регулярного наблюдения в детской поликлинике ребенка из семьи мигрантов, с низким социальным и образовательным уровнем родителей.

Заключение

В статье продемонстрирован клинический случай редкого поствакцинального осложнения, связанного с введением вакцины БЦЖ иммунокомпromетированному младенцу. Сложность диагностики заключалась в тяжести состояния пациента и схожести клинических проявлений заболевания с сепсисом. Состояние было заподозрено ввиду незаживающей язвы в месте введения вакцины БЦЖ-М через несколько месяцев после вакцинации, а также в связи с обнаружением фуксинофильных палочек в отделяемом из раны. По результатам патолого-анатомического вскрытия у пациента был под-

твержден диагноз и первичного иммунодефицита, и генерализованной БЦЖ-инфекции.

Литература

1. BCG vaccines: WHO position paper — February 2018 BCG vaccines: WHO position paper — February 2018 Weekly epidemiological record No 8, 2018, 93, 73–96 <http://www.who.int/wer>
2. Скворцова В.И. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации / В.И. Скворцова, М.А. Мурашко, А.Ю. Попова. — М., 2019.
3. Флориан, М.М. Подходы к лечению побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции / М.М. Флориан, М. Клаус // Медицинский альянс. — 2013. — № 1. — С. 56–64.
4. Губкина, М.Ф. Трудности диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет / М.Ф. Губкина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — № 66 (6). — С. 97–102. — DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–97–102
5. Севостьянова, Т.А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М / Т.А. Севостьянова, В.А. Аксенова, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких 2020. — № 1 (98). — С. 27–34.
6. Позднякова, А.С. Сравнительный анализ частоты и структуры осложнений на противотуберкулезную вакцинацию вакциной БЦЖ и БЦЖ-М / А.С. Позднякова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2021. — Т. 19, № 1. — С. 71–76.
7. Мачнева, Е.Б. БЦЖ-ассоциированные осложнения у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Е.Б. Мачнева [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2021. — № 20 (2). — С. 133–142. — DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-133-142.
8. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. — М.: РООИ «Здоровье человека», 2016. — 36 с.
9. S.G. Tangye, W. AlHerz, A. Bousfha et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1473–1507 <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 г. № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».
11. Корсунский И. А. и др. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями / И.А. Корсунский [и др.] // Peditriya named after GN Speransky. — 2020. — Т. 99, № 2.
12. Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител : клинические рекомендации. — МЗ РФ. — https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1
13. Первичный иммунодефицит у детей : клинические рекомендации, 2016. — https://nikid.ru/wp-content/uploads/klinicheskie_rekomendacii_pervichnyj_immunodeficit_u_detej.pdf

References

1. BCG vaccines: WHO position paper — February 2018 BCG vaccines: WHO position paper — February 2018 Weekly epidemiological record No 8, 2018, 93, 73–96 <http://www.who.int/wer>

2. Skvorcova V. I., Murashko M. A., Popova A. YU. Metodicheskie rekomendacii po vyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenij posle immunizacii, 2019.
3. Florian M. M., Klaus M. Podhody k lecheniyu pobochnykh proyavlenij pri BCZH vakcinacii u VICH-inficirovannykh detej i u detej bez VICH infekcii // Medicinskij al'yans. — 2013. — № 1. S.56-64.
4. Gubkina M.F., Sterlikova S.S., YUhimenko N.V., Petrakova I.YU., Hohlova YU.YU. Trudnosti diagnostiki hronicheskoy granulematoznoj bolezni u rebenka 10 let. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(6): 97–102. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–97–102
5. Sevost'yanova T.A., Aksenova V.A., Kudlaj D.A. Sostoyanie immunnogo statusa u detej s oslozhneniyami vakcinacii BCZH/BCZH-M. Tuberkulez i bolezni legkih 2020; 1(98): 27–34. [Sevost'yanova T.A., Aksenova V.A., Kudlaj D.A. The state of the immune status in children with complications of BCG/BCG-M vaccination. Tuberkulez i bolezni legkix 2020; 1(98): 27–34. (in Russ.)]
6. Pozdnyakova, A. S. Sravnitel'nyj analiz chastoty i struktury oslozhnenij na protivotuberkuleznuyu vakcinaciyu vakcinoy BCZH i BCZH-M // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2021. T. 19, № 1. S. 71-76.
7. Machneva E.B., Mezenceva A.V., Ol'hova L.V. i soavt. BCZH-associirovannye oslozhneniya u pacientov s pervichnymi immunodeficitami posle allogennoj transplantacii gemopoieticheskikh stvolovykh kletok. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii. 2021; 20 (2): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-133-142.
8. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vakcinoprofilaktike tuberkuleza u detej. — M.,: ROOI «Zdorov'e cheloveka», 2016. — 36 s.
9. S. G. Tangye, W. Al Herz, A. Bousfha et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee, Journal of Clinical Immunology (2022) 42:1473–1507 <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
10. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 21 aprelya 2022 g. № 274n "Ob utverzhenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi pacientam s vrozhdennymi i (ili) nasledstvennymi zabolevaniyami"
11. Korsunskij I. A. i dr. Neonatal'nyj skринing na pervichnye immunodeficitnye sostoyaniya i T-/V-kletochnye limfopenii kak osnova formirovaniya grupp riska detej s vrozhdennymi patologiyami // Pediatriya named after GN Speransky. — 2020. — T. 99. — № 2.
12. Pervichnye immunodeficiency s preimushchestvennoj nedostatochnost'yu sinteza antitel, Klinicheskie rekomendacii, MZ RF https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/735_1
13. Pervichnyj immunodeficit u detej. Klinicheskie rekomendacii, 2016 https://nikid.ru/wp-content/uploads/klinicheskie_rekomendacii_pervichnyj_immunodeficit_u_detej.pdf

Авторский коллектив:

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

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

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812) 234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Карабак Ирина Александровна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8 (812) 234-96-23, e-mail: irina-karabak@mail.ru

Конев Александр Иванович — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-33-10, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Тихомирова Ксения Кирилловна — аспирант очной формы обучения научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8 (812) 234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru

Лозовская Марина Эдуардовна — заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812) 246-57-73, e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru



ХРОНИКА

6–7 февраля 2024 г. в Санкт-Петербурге прошла четвертая **Российская научно-практическая конференция «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика»**, посвященная вопросам диагностики, лечения и профилактики управляемых инфекций. Она объединила на своей площадке инфекционистов, эпидемиологов и специалистов по вопросам гигиены, которые делились результатами научных исследований и практическим опытом с практикующими врачами. Конференция прошла по инициативе и в тесном сотрудничестве Детского научно-клинического центра инфекционных болезней и Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.

Научная программа конференции состояла из тематических симпозиумов, объединенных в комплекс обучения: Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России официально аккредитовал программу конференции для повышения квалификации по 13 врачебным специальностям: аллергология и иммунология, бактериология, вирусология, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, лечебное дело, неврология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, педиатрия, пульмонология, терапия, эпидемиология. При аккредитации была поставлена образовательная цель конференции: знакомство специалистов с современными тенденциями по профилактике, диагностике и тактике лечения инфекционных заболеваний среди взрослого и детского населения, а также изучение вопросов эпидемиологии, вакцинопрофилактики и особенностей течения инфекций с целью повышения эффективности профилактических и лечебно-диагностических мероприятий.

Изначально по регламенту географический охват участников конференции ограничивался только территорией России. Но учитывая высокий интерес аудитории и актуальность обсуждаемых вопросов, а также, что возбудители инфекционных заболеваний не знают о существовании государственных границ, географический охват конференции существенно расширился. В 2024 г. в научной программе прозвучали доклады специалистов из Беларуси и Казахстана. Среди очных участни-

ков и онлайн-слушателей были также представители Азербайджана, Армении, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана.

В рамках научной программы прошли 19 симпозиумов (71 доклад), прочитаны 4 специальных лекции. На конференции врачи познакомились с современными тенденциями по профилактике, диагностике и тактике лечения инфекционных заболеваний среди взрослого и детского населения, а также получили новые данные по эпидемиологии, вакцинопрофилактике и особенностям течения инфекционных заболеваний с целью повышения эффективности профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, что, безусловно, повысит качество оказания медицинской помощи, снизит число врачебных ошибок и улучшит исходы заболевания в их повседневной врачебной практике.

Научная программа включала в себя тематические симпозиумы и специальные лекции по актуальным проблемам современной инфектологии.

Менингококковая инфекция. Гнойные бактериальные менингиты — проблема мирового здравоохранения. Менингит является второй причиной детской смертности в мире. На симпозиуме представлены статистические данные по динамике заболеваемости. Особое внимание уделено вопросам финансовой нагрузки на здравоохранение при лечении и реабилитации пациентов, перенесших заболевание, вызванное менингококками. Акцентируется внимание специалистов на важности активного внедрения вакцинации детского населения, в том числе плановой, от менингококковой инфекции. В симпозиуме приняли участие специалисты из России и Беларуси.





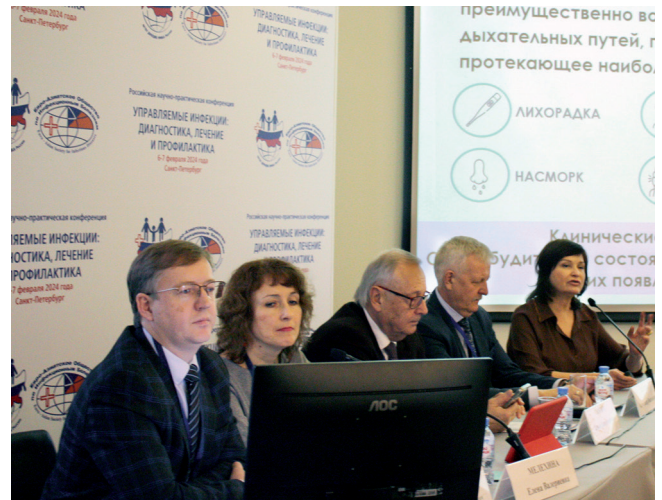
Вакцинопрофилактика являлась основной темой симпозиумов и дискуссий в рамках научной программы. Участникам был представлен международный опыт разработки и приведен анализ результатов клинических испытаний инактивированной цельновирионной бустер-вакцины «Бел-КовиВак». Вакцина разработана и прошла цикл клинических исследований специалистами из Беларуси.

Отдельной темой для обсуждения стали **нейроинфекции** и специальная лекция о возможностях вакцинопрофилактики в предупреждении неврологических заболеваний.



Неспецифическая профилактика инфекционных заболеваний. Представлен опыт применения препаратов рекомбинантного ИФН для экстренной профилактики и лечения инфекционных болезней. Проведен всесторонний разбор патогенетических и патофизиологических особенностей воспалительной реакции при инфекционных заболеваниях, отражен анализ результатов терапии препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b, а также отражены современные подхо-

ды в терапии педиатрических микст-инфекций. В рамках дискуссионного клуба «ОРВИ. Дети. Иммуитет. Разберем по буквам» спикеры представили и проанализировали актуальные данные по особенностям лечения и профилактики ОРВИ у детей, дали практические рекомендации врачам с учетом текущей эпидемической ситуации.



Вирусные гепатиты. В ходе симпозиумов по вирусным гепатитам рассмотрены современные взгляды на противовирусную терапию гепатитов С и В, сделан акцент на особенностях диагностики различных репликативных вариантов и клинических форм HCV-инфекции. Разобран клинический случай сочетания кардиомиопатии и цирроза печени с хроническим гепатитом С из педиатрической практики. Обсуждались вопросы ранней диагностики сочетанной патологии ВИЧ-/ХГС-инфекции. Приводился детальный анализ рисков перинатальной передачи ВИЧ и/или ВГС от инфицированной матери. Акцентируется внимание на проблеме формирования адаптивного иммунитета



у часто болеющих детей при вакцинации против гепатита В. Приведен анализ текущего эпидемиологического состояния по хроническим вирусным гепатитам В и С в южных регионах России.

Коклюш. Симпозиум «Нерешенные вопросы коклюшной инфекции» был посвящен одной из наиболее значимых детских инфекций — коклюшу. Специалисты дали оценку заболеваемости в постпандемический период, доложен опыт Беларуси, приводится анализ результатов вакцинации против коклюша.

COVID-19. Подняты наиболее актуальные проблемы течения COVID-19 у детей. Обсуждались особенности течения реабилитационного периода, освещена проблема влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. Сделан акцент на аспекты коморбидности — сочетание COVID-19 и бронхиальной астмы у детей. Обсуждались вопросы лечения постковидной астении, особенности течения и результаты лечения пациентов с коронавирусной инфекцией с учетом лимфопении, а также различные диагностические профили реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции. Приведены результаты сравнения эффективности лекарственных препаратов с различным механизмом антицитокинового действия при COVID-19. Большой интерес участников конференции вызвала специальная лекция о состоянии иммунитета человека перенесшего инфицирование SARS-CoV-2 в реабилитационном периоде.

Пневмококковая инфекция. В рамках симпозиума «Пневмонии и пневмококковая инфекция» обсуждались проблемы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции при сопутствующих наследственных заболеваниях легких и при наличии патологии иммунной системы; особенности эпидемиологии и клиническая картина внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии. Приводился анализ различных методов микро-

биологической диагностики внебольничных пневмоний пневмококковой этиологии. Также в ходе симпозиума уделено внимание гемолитико-уремическому синдрому пневмококковой этиологии в педиатрии.

ОРЗ и грипп. Обсуждалась текущая эпидемическая ситуация и возможности профилактики гриппа и ОРВИ, представлены актуальные данные по особенностям применения современных противовирусных препаратов. Даны практические рекомендации по выбору соответствующих схем терапии. Рассмотрены традиционные и новые методы лечения ОРВИ и кори в педиатрии. Представлены результаты использования моделей искусственных нейронных сетей в прогнозировании заболеваемости ОРВИ. Участники обсудили причины предрасположенности детей с аллергией к ОРВИ с оценкой возможных мер профилактики и лечения.

Бактериальные инфекции. Рассматривался вопрос современного подхода к патогенетической терапии кампилобактериоза у детей. Обсуждались ведущие факторы риска заболеваемости туберкулезом в различных регионах с различной плотностью населения. Особое внимание уделено применению метагеномных исследований при элиминации микробных контаминаций в рамках профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Подводя итоги двух дней интенсивной работы, Оргкомитет констатировал, что поставленная образовательная цель конференции была достигнута. Научная программа мероприятия полностью выполнена и по результатам контроля присутствия участникам выданы 882 сертификата с кодами для начисления баллов в системе непрерывного медицинского образования (НМО). Суммарно все участники конференции получили 5292 балла НМО по 13 аккредитованным врачебным специальностям.

Подготовила О.В.Че



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие правила оформления статей.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости представляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных в другие редакции. При обнаружении дублирования статей в нескольких изданиях они будут ретрагироваться (отзываться) решением редакционной коллегии.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать по электронной почте: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» <http://jofin.elpub.ru/> в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направляющего письма высылаются по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого авторы отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитеровать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском

языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. 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. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u 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 vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

КОКЛЮШ¹ – НЕДОУПРАВЛЯЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ 21-ГО ВЕКА²

до
17
человек

может заразить один
инфицированный коклюшем
($R_0 = 15-17$)³

более
24
млн

случаев коклюша в мире за один год⁴

~**89**
тысяч

случаев смерти от коклюша в 2019 году по данным ВОЗ¹

СТРАТЕГИЯ КОНТРОЛЯ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ:



Максимальный **своевременный охват** профилактическими прививками детей первых 2-х лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок (**в 3 – 4,5 – 6 – 18 месяцев**)⁵.



Догоняющая иммунизация детей, не привитых своевременно⁵.



Проведение **возрастных ревакцинаций** против коклюша детей в **6–7 лет, 14 лет**, подростков и взрослых **с 18 лет каждые 10 лет** с момента последней ревакцинации (в том числе проведение «кокон-иммунизации», т. е. ревакцинация родителей, старших братьев и сестер, а также ревакцинация работников здравоохранения и детских дошкольных, школьных и социальных учреждений)⁵.

ИСТОЧНИКИ

1. Источник: <https://yaprvit.ru/diseases/koklush/> | Специальности о признаках.
2. Таточенко В. К. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(2): 78-82. [URL: <https://doi.org/10.15660/vsp.v13i2.975>]
3. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (ECDC). Консультации с экспертами по вопросам, связанным с коклюшем. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/expert-consultation-pertussis> [Дата последнего обращения: июль 2021 г.]
4. Степенко А. В., Миндлина А. Я. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения. Журнал инфектологии. 2020; 2: 142-150.
5. Информационное письмо ФГБУ ДНЦИЗБ ФМБА России 01-21/811 от 09.06.22.