

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 16 №3, 2024



MedInfo@Roche

**Актуальная, оперативная, основанная
на доказательствах информация
о препаратах компании «Рош»**

Надежно.
Индивидуально.
Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.ru



medinfo.roche.com/ru/ru.html

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, №3, 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. профессор 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. профессор 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)

академик УзАН 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)

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. Издаётся ежеквартально. Тираж 500 экз.

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

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. professor 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. professor 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)

member of the Uzbekistan Academy of Sciences 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)

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Голева О.В., Черкасова П.В., Базиян Е.В., Иголкина А.А.,
Эйсмонт Ю.А., Скрипченко Н.В., Чухловин А.Б.,
Глотов О.С.
Феномен вирусной хромосомной интеграции5
- Богданова Т.В., Рюмин А.М., Соболевская О.Л.
Диагностика хронического Лайм-боррелиоза,
протекающего с поражением нервной системы17
- Железнова А.С., Свиринов К.А., Карташов М.Ю.
Современные аспекты противовирусной терапии
гепатита D24
- Батошаргалова Б.Ц., Сагатбаева Н.А., Абдуллаева Г.М.,
Бытырханов Ш.К., Соловьева И.Л., Костинов М.П.,
Шмитко А.Д.
Иммуногенность полисахаридной пневмококковой
вакцины у больных ревматоидным артритом36

Оригинальное исследование

- Фомичева А.А., Пименов Н.Н., Комарова С.В.,
Уртиков А.В., Цапкова Н.Н., Прошкина А.А.,
де Силва С.Х.Р., Власенко А.Е., Стрелкова Д.А.,
Неклюдова Г.В., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Чуланов В.П.
Особенности эпидемического процесса COVID-19
и клинко-эпидемиологические характеристики
пациентов в период распространения варианта
дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации45
- Тихомирова К.К., Харит С.М., Асатрян А.Г.,
Левченко И.Л.
Эффективность вакцинации и ревакцинаций
против новой коронавирусной инфекции
в реальной практике56
- Никифорова А.О., Грешнякова В.А., Жирков А.А.,
Алексеева Л.А.
Нарушения липидного и углеводного обменов
у детей с хроническим гепатитом С63
- Панько Е.С., Жаворонок С.В., Соловчук А.М.,
Панько С.В.
Показатели силы дыхательных мышц и оксигенации
для прогнозирования длительности госпитализации
пациентов с COVID-1971
- Самодова О.В., Гордиенко Т.А., Иванова Л.В., Кривер Е.А.
Генерализованная менингококковая инфекция у детей
Архангельской области: предикторы неблагоприятного
течения и исхода в разные периоды наблюдения80
- Жирков А.А., Алексеева Л.А., Бессонова Т.В.,
Железникова Г.Ф.
Значение относительного и абсолютного содержания
субпопуляций лимфоцитов крови
для дифференциальной диагностики вирусного
и бактериального менингита у детей90
- Богомолова И.К., Перегудова В.Н.
Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови у детей
при новой коронавирусной инфекции COVID-1996

CONTENTS

Review

- Goleva O.V., Cherkasova P.V., Baziiian E.V., Igolkina A.A.,
Ejsmont Yu.A., Skripchenko N.V., Chukhlovina A.B.,
Glotov O.S.
The phenomenon of viral chromosomal integration5
- Bogdanova T.V., Rjumin A.M., Sobolevskaja O.L.
Diagnosis of chronic lyme borreliosis involving the nervous
system17
- Zheleznova A.S., Svirin K.A., Kartashov M.Yu.
Modern aspects of anti-viral therapy for hepatitis D24
- Batozhargalova B.Ts., Sagatbayeva N.A., Abdullayeva G.M.,
Bytyrkhanov Sh.K., Soloveva I.L., Kostinov M.P.,
Shmitko A.D.
Immunogenicity of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine
in patients with rheumatoid arthritis36

Original Research

- Fomicheva A.A., Pimenov N.N., Komarova S.V.,
Urtikov A.V., Tsapkova N.N., Proshkina A.A.,
de Silva S.H.R., Vlasenko A.E., Strelkova D.A.,
Nekludova G.V., Rachina S.A., Avdeev S.N., Chulanov V.P.
Features of the COVID-19 epidemic and characteristics
of patients during the spread of the delta SARS-CoV-2
in Russia45
- Tikhomirova K.K., Kharit S.M., Asatryan A.Z.,
Levchenko I.L.
The effectiveness of vaccination and booster
vaccinations against new coronavirus infection
in real practice56
- Nikiforova A.O., Greshnyakova V.A., Zhirkov A.A.,
Alekseeva L.A.
Lipid and carbohydrate metabolism disturbances
in children with chronic hepatitis C63
- Pan'ko E.S., Zhavoronok S.V., Solovchuk A.M.,
Pan'ko S.V.
Respiratory muscle strength and oxygenation
as predictors of length of hospital stay in patients
with COVID-1971
- Samodova O.V., Gordienko T.A., Ivanova L.V., Krieger E.A.
Systemic meningococcal infection in children of the
Arkhangelsk region: predictors of unfavorable course and
outcome during different periods of observation80
- Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Bessonova T.V.,
Zheleznikova G.F.
Significance of relative and absolute content of blood
lymphocyte subpopulations for differential diagnosis
of viral and bacterial meningitis in children90
- Bogomolova I.K., Peregoedova V.N.
Blood serum TGF- β 1 content in children
with new coronavirus infection96

Ермаков А.И., Котова Н.Н., Виноградова Т.Н.,
Киреев Д.Е.
Оценка использования дополнительных возможностей
иммунохемилюминесцентного анализа
для определения давности заражения вирусом
иммунодефицита человека.....105

Бабаченко И.В., Железова Л.И., Козырев Е.А.,
Никитина Е.В., Тянь Н.С.
Пневмококковая инфекция у детей с рекуррентными
респираторными заболеваниями.....112

Эпидемиология

Юминова Н.В., Контаров Н.А., Долгова Е.И.
Оценка пространственной динамики COVID-19
на территории Российской Федерации
в 2020 – 2023 гг.....119

Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е.
Современные особенности эпидемиологических
проявлений острых кишечных инфекций вирусной
этиологии у детей и подростков
в Сахалинской области123

Юмба Э.Э.К., Кузин А.А., Зобов А.Е.
Современные аспекты бешенства в Камеруне133

Клинический случай

Чупрова С.Н., Бабаченко И.В.
Нарушения ритма сердца у больного тяжелым
коклюшем первого года жизни
(клинический случай)140

Болгова А.И., Ащина Л.А., Баранова Н.И., Лесина О.Н.
Клинический случай крайне тяжелого течения
COVID-19 с благоприятным исходом145

Коровкина Е.С., Каширская Е.И., Черенова Л.П.,
Костинов М.П.
Ботулотоксин и ботулизм. Случай из практики151

Тумаш О.Л., Сергейчик Л.С.
Клинический случай осложненного
и рецидивирующего течения
Cl. difficile-ассоциированного колита у ребенка
до 1 года155

Хроника163

Правила для авторов165

Ermakov A.I., Kotova N.N., Vinogradova T.N.,
Kireev D.E.
Evaluation of the use of additional capabilities
of immunochemiluminescent analysis for determining
the duration of infection with human immunodeficiency
virus105

Babachenko I.V., Zhelezova L.I., Kozyrev E.A.,
Nikitina E.V., Tian N.S.
Pneumococcal infection in children with recurrent
respiratory diseases.....112

Epidemiology

Yuminova N.V., Kontarov N.A., Dolgova E.I.
Assesment of spatial dynamics of COVID-19
in the territory of the Russian Federation in 2020 – 2023119

Sapega E.Yu., Butakova L.V., Trotsenko O.E.
Modern epidemiological features of viral acute
intestinal infections in children and adolescents
of Sakhalin region123

Youmba E.A.C., Kuzin A.A., Zobov A.E.
Modern aspects of rabies in Cameroon.....133

Clinical Case

Chuprova S.N., Babachenko I.V.
Cardiac arrhythmias in a patient with severe whooping
cough in the first year of life (clinical case)140

Bolgova A.I., Aschina L.A., Baranova N.I., Lesina O.N.
A clinical case of extremely severe COVID-19
with a favourable outcome145

Korovkina E.S., Kashirskaya E.I., Cherenova L.P.,
Kostinov M.P.
Botulinum toxin and botulism. A clinical case.151

Tumash O.L., Sergeichik L.S.
Clinical case of complicated and recurrent course
of *Cl. difficile*-associated colitis in a child under 1 year
of age155

Chronicle.....163

Instruction to autor165



ФЕНОМЕН ВИРУСНОЙ ХРОМОСОМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ

О.В. Голева¹, П.В. Черкасова¹, Е.В. Базиян¹, А.А. Иголкина¹, Ю.А. Эйсмонт¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, А.Б. Чухловин³, О.С. Глотов¹

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

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

³Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

The phenomenon of viral chromosomal integration

O.V. Goleva¹, P.V. Cherkasova¹, E.V. Baziiian¹, A.A. Igolkina¹, Yu.A. Ejsmont¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, A.B. Chukhlovina³, O.S. Glotov¹

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

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

³Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva of First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Литературный обзор посвящен вирусам, интегрирующимся в ДНК хромосом, у которых с использованием современных методов диагностики, в том числе высокопроизводительного секвенирования, выявлена способность к интеграции. В обзоре описаны различные типы интегрирующихся вирусов, таких как ретровирусы, аденовирусы, герпес-вирусы, папилломавирусы, гепатит В, SARS-CoV-2 и др., представлены сведения о молекулярных механизмах вирусной интеграции, методах дифференциальной диагностики, приведены данные о распространенности. Каждый из этих вирусов имеет свои уникальные пути взаимодействия с геномом клетки-хозяина для поддержания латентного состояния, что определяет специфику инфекционного процесса и патологические последствия для организма в связи возможностью эффективной реактивации.

Ключевые слова: вирусы, хромосомная интеграция, механизмы, диагностика.

Abstract

The literature review is devoted to the chromosomally integrating viruses, the integration property. These are revealed using modern diagnostic methods, including high-throughput sequencing. The review describes various types of viruses, such as retroviruses, adenoviruses, herpes viruses, papillomaviruses, hepatitis B, SARS-CoV-2 and others. These viruses have the ability to integrate their genomes into the host cell genomes and their prevalence. Modern information on the molecular mechanisms of viral integration and methods of differential diagnostics is presented. Each of these viruses has its own unique ways of interacting with the host cell genome to maintain a latent state, which determines the specifics of the infectious process and pathological consequences for the body due to the possibility of effective reactivation.

Key words: viruses, chromosomal integration, mechanisms, diagnostics.

Введение

Исследование свойств вирусов, способных интегрироваться в человеческий геном, и их распространенности в популяции, представляет одну из актуальных и значимых задач современной молекулярной биологии, геномики и медицины, т.к. напрямую связано с решением вопросов о характере распространения вирусных заболеваний, тяжести их течения, последствиях, а также диагностических подходах для их выявления. Встраивание вирусных геномов в хромосому человека может влиять на последующие соматические изменения в организме, в том числе потенциально вредоносные, которые могут быть использованы в качестве

биологической угрозы для отдельных наций или человечества в целом.

Большой интерес к изучению способности вирусов интегрироваться в геном человека, например, вируса иммунодефицита человека (HIV), вируса папилломы человека (HPV), вируса гепатита В (HBV), вирусов герпеса 4, 6 и 7 типа (HHV) и др., связан прежде всего с поиском причин, путей интеграции и участков инсерции, влияющих в дальнейшем на изменение экспрессии генов, геномной нестабильности, активации вирусов, или, напротив, к отсутствию функциональных последствий, требует постоянного совершенствования стратегии дифференциальной диагностики, про-

филактики и модернизации терапии вызываемых ими заболеваний.

Несмотря на многолетний интерес к феномену вирусной хромосомной интеграции и мировые исследования в этой области, остаются неустановленными точная частота распространенности интегрированных форм различных вирусов с оценкой влияния на здоровье населения в течение всей жизни, механизмы встраивания и лабораторные возможности дифференциальной диагностики хромосомно-интегрированных форм непосредственно в клинической практике.

Встраивающиеся вирусы

Интеграция вирусного генетического материала в геном человека представляет собой сложный и многофакторный процесс, который играет ключевую роль как в вирусной эволюции, так и в развитии различных заболеваний у человека. Вирусы, способные интегрироваться в ДНК хозяина, могут изменять его генетическую структуру и иметь как краткосрочные, так и долгосрочные последствия, включая активацию онкогенов, инактивацию генов-супрессоров опухолей и устойчивость к вирусной инфекции. Свойство интеграции в хромосому человека доказательно описано как для РНК-, так и для ДНК-содержащих вирусов (табл. 1) [1].

РНК-содержащие вирусы

В доступной научной литературе способность РНК-содержащих вирусов встраиваться в хромосому человека показана для ретровирусов, борнавирусов и флавивирусов.

Эндогенные ретровирусы (ERV) являются древними представителями инфекций, которые поражали зародышевую линию приматов. По разным оценкам они составляют от 8 до 10% генома человека. Накопленные научные данные указывают на то, что ERV играли важную роль в эволюции позвоночных. Считается, что именно интеграция ERV явилась стартом геномных инноваций, сыграв ключевую роль в эволюции и формировании целых транскрипционных сетей, включая основные пути врожденного иммунитета [2]. Кроме того, признано, что именно благодаря ERV появились плацентарные млекопитающие [2]. Такое влияние на образование целой ветви эволюции хозяина побудило к изучению вклада ERV в развитие болезней человека, в попытке связать экспрессию различных групп ERV с патогенезом человека. В таблице 2 продемонстрированы некоторые функции ERV человека (HERV), играющие ключевую роль в репродуктивных функциях [4].

В настоящее время большое значение в изучении экспрессии HERV играет применение методов

Таблица 1

Вирусы, встраивающие свой генетический материал в ДНК хозяина, методы их выявления и возможные механизмы интеграции

Вирус	Метод выявления	Механизм интеграции
<i>РНК-вирусы</i>		
Ретровирусы	Наличие вирусных последовательностей в ДНК хозяина и клеточной ДНК в вирусе	Обратная транскрипция и интеграция провируса
Борнавирус	Секвенирование геномов человека и других млекопитающих	Эндогенный ретротранспозон (LINE-1)?
Флавивирусы	Гибридизация и анализ последовательности комаров-переносчиков	Эндогенный ретротранспозон?
<i>ДНК-вирусы</i>		
Бактериофаги	Генетическая сегрегация и наследование умеренных фагов	Интеграза
Аденоассоциированные вирусы (парвовирусы)	Саузерн-блот-анализ	Никирующая активность вирусных белков Rep
Аденовирусы	Маркировка вирусной ДНК с помощью ^3H и центрифугирования плотности CsCl_2 ДНК инфицированных клеток	Неизвестный
Папилломавирусы	Демонстрация интегрированной ДНК в карциномах и клеточных линиях	Двухцепочечные разрывы ДНК хозяина и «случайная» интеграция
Полиомавирусы	Гибридизация и градиентное центрифугирование (вирус обезьян 40)	Неизвестный
Герпес-вирусы (EBV, CMV, HHV-6 A/B, HHV-7)	Выделение вируса из волосяных фолликул и ногтевых пластин (ПЦР); флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH), передача зародышевой линии	Интеграция в теломеры через теломерные повторы, присутствующие в вирусе

Вирус	Метод выявления	Механизм интеграции
Гепатит В (HBV)	ДНК HNV-7 и ДНК HBV были обнаружены методом ПЦР в реальном времени в ногтях пациентов с хронической инфекцией HBV. NGS на основе захвата показал, что интеграция ДНК HBV и ДНК HNV-7 в геномную ДНК хозяина произошла в ногтях. Однако секвенирование по Сэнгеру не смогло подтвердить химерные последовательности вируса/хозяина	Установлено, что интеграция ДНК вируса во время хронической инфекции случайным образом распределена по геному хозяина в неопухолевых тканях. В исследованиях, анализирующих образцы опухолей печени, была выявлена своеобразная повторяемость интеграций ДНК вируса на уровне специфических генов, вовлеченных в канцерогенные пути. Среди них наиболее частыми мишенями интеграции ДНК HBV, связанными с гепатоцеллюлярной карциномой, являются: TERT (теломеразная обратная транскриптаза), MAPK1 (митоген-активируемая протеинкиназа 1), MLL2 и MLL4 (миелоидный/лимфоидный или смешанный лейкоз 2 и 4), CCNE1 и CCNA2 (циклин E1 и A2), TP53 (опухолевый белок p53), CTNNB1 (катенин бета 1), FAR2 (жирный ацил-КоА-редуктаза 2), ITPR1 (инозитол 1,4,5-трифосфатный рецептор типа 1) и IRAK2 (ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 киназа 2)

Таблица 2

Эндогенные ретровирусы человека, играющие роль в репродуктивных функциях

HERV	Роль в репродукции
ERVWE1 (HERV-W)	Дифференцировка синцитиобластов и слияние клеток с образованием синцития (env = синцитин-1)
HERV-FRD	Образование синцитиобластов путём слияния (трофобластов). Также играют роль в плацентарной защите от отторжения плода материнской иммунной системы (env = синцитину-2). Преимущественно этот белок выполняет иммуносупрессивные функции в синцитиотрофобластах
ERV-3	Фьюжин, образование синцитиобластов и возможный вклад в развитие функционально активной плаценты. Оценивается как не очень важный компонент генома
HERV-K	Экспрессируется в синцитиотрофобластах. Возможен вклад в развитие плаценты и иммунную протекцию плода
HERV-E.PTN	HER, интегрированный в ген, кодирующий ростовой фактор плеiotрофин. Инсерция приводит к появлению нового промотора, направляющего экспрессию функциональных HERV-PTN транскриптов, которые транскрибируются и накапливаются в пролиферирующих и инвазивных трофобластах в беременной матке, в злокачественных трофобластах хорионкарциномы (хорионэпителиомы)
LTR10A-HERV-1	Эксклюзивный плацентарный ген, кодирующий NO-синтазу (NOS3)
HERV-H7/F (XA34)	Специфический для трофобластов транскрипт с пониженной экспрессией в плаценте беременных женщин, страдающих гипертензией (преэклампсия), вызванной беременностью
HERV-Fb1	Специфический для трофобластов транскрипт с пониженной экспрессией в плаценте беременных женщин, страдающих гипертензией (преэклампсия), вызванной беременностью
HERV-HML6-c14	Специфический для трофобластов транскрипт. В отличие от синцитина, HERV-Fb1 и HERV-H7/F (XA34) этот транскрипт локализуется в ядре, и его экспрессия возрастает в плаценте у беременных женщин с гипертензией (преэклампсия)
Неизвестный HERV LTR	Специфический для плаценты человека ген инсулинов INSL4. В процессе дифференцировки цитотрофобластов в синцитий трофобласты ген INSL4 экспрессируется на высоком уровне под контролем HERV-3LTR
HERV-E LTR	Вносит вклад в экспрессию гена рецептора эндотелина В 1 из 2 рецепторов, опосредующих вазоконстрикторный эффект эндотелинов
HERV-E LTR	Альтернативный тканево-специфический транскрипционный регулятор гена человека Opitz (Mid11), кодирующего белок, ассоциированный с микротрубулярным аппаратом цитоскелета

на основе высокопроизводительного секвенирования, которое является эффективным инструментом оценки их влияния на дисрегуляцию с развитием патологических состояний организма.

Еще один известный и активно изучаемый представитель ретровирусов, род *Lentivirus* — вирус иммунодефицита человека (HIV). Геном HIV существует в виде геномной РНК и ДНК, интегри-

рованной в какую-либо хромосому клетки-хозяина. Латентно инфицированные клетки способны сохраняться в первую очередь потому, что интегрированный провирус не экспрессируется, что делает его неуязвимым для современных методов лечения. Таким образом, процесс интеграции лежит в основе неизлечимости HIV. Вирус содержит 3 больших гена структурных белков, обозначаемых *gag*, *pol*, *env*, а также дополнительные малые гены, кодирующие регуляторные белки, — *tat*, *vif*, *nef*, *rev*, *vpr*, *vpu*, *vpx* [5]. Он поражает клетки иммунной системы человека, обладающие рецепторами CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса [6], дендритные клетки, клетки микроглии, тем самым угнетая иммунную систему с развитием синдрома приобретённого иммунного дефицита (AIDS). Вследствие этого организм теряет возможность защищаться от инфекций и опухолей, возникают вторичные оппортунистические заболевания, которые не характерны для людей с нормальным иммунным статусом.

Вирус Мейсона — Пфайзера (MPMV), род *Betaretrovirus*, является лимфотропным ретровирусом типа D, фрагменты ДНК которого обнаруживаются в лимфоцитах больных с В-клеточной Беркитт-подобной лимфомой. Компьютерный анализ сайта интеграции данного ретровируса в хромосому человека установил, что для последовательностей Seq_16-20, Seq_51, Seq_19, Seq_23 сайты интеграции провируса в геном человека локализовались в 10-й, 17-й, 7-й и 2-й хромосомах соответственно [7].

Т-лимфотропные вирусы человека (HTLV-I, HTLV-II) из рода *Deltaretrovirus* вызывают у людей такие злокачественные новообразования лимфоидной и кроветворной тканей, как Т-клеточный лейкоз и Т-клеточная лимфома. Вирус лейкемии человека HTLV-1 интегрируется в геном хозяина Т-лимфоцитов как провирус, связываясь с архитектурным белком хроматина CTCF. CTCF димеризуется, образуя петли хроматина, которые регулируют экспрессию генов. HTLV-1 заражает от 10^4 до 10^5 клонов Т-клеток у типичного хозяина: каждый из них несет сайт CTCF. Таким образом, HTLV-1 вызывает масштабную перестройку генома хозяина и нарушает на разном уровне экспрессию генов хозяина. Описаны подтверждения транскрипционной интерференции между провирусом и геномом хозяина, непосредственно фланкирующим провирус [8]. Также установлено, что провирус может взаимодействовать с удалёнными локусами в геноме хозяина и увеличивать потенциал для инсерционного мутагенеза, охватывая область размером ~4 Мб. Эти структурные и функциональные эффекты интеграции провируса HTLV-1 могут изменять экспрессию генов хозяина. Таким образом, аномальная экспрессия

генов может влиять на скорость пролиферации и продолжительность жизни инфицированных клонов CD4+ Т-клеток, позволяя накапливать дальнейшие мутации и структурные изменения в геноме хозяина, которые в конечном итоге приводят к злокачественной трансформации.

Борнавирусы — это несегментированные вирусы, содержащие отрицательную РНК. Поражают разного рода млекопитающих и птиц, первоначально были обнаружены у лошадей и овец при выявлении негнойного менингоэнцефаломиелита [9]. Хотя информации об интеграции борнавирусов в геном человека в современной литературе не описано, но обнаружены последовательности ДНК в геномах позвоночных, включая человека, полученные из мРНК древних борнавирусов, которые были обозначены как эндогенные борнаподобные элементы [10].

Представитель рода *Flavivirus*, вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), является возбудителем природно-очаговых заболеваний на территории России и Евразии [11]. Геном вируса представлен однонитевой положительной молекулой РНК длиной около 11 тыс. нуклеотидов. Потенциальная возможность интеграции такого рода вирусов в геном позвоночных и, следовательно, человека, считается доказанной [12]. Отечественные ученые провели поиск интеграции генома ВКЭ при помощи программы BLAST с использованием полногеномных нуклеотидных прототипных штаммов 3 генотипов вируса (Найдорф, Васильченко, Софьин), а также последовательностей штаммов 886-84 и 178-79, доступных в базе данных GenBank. Выполненный биоинформатический анализ показал наличие 34 достоверно совпадающих участков; длина фрагментов выравнивания не превышала 68 нуклеотидов, однако доля совпадающих остатков была очень велика (не менее 79%). 31 фрагмент был выявлен в геноме шимпанзе и мыши; 3 — в геноме человека. Фрагменты лежали вне известных генов, но иногда на границе с ними. В ходе предварительного поиска только в геноме шимпанзе с высоким значением достоверности ($p < 0,001$) были обнаружены гомологичные вирусу КЭ фрагменты большой (до 1500 нуклеотидов) протяжённости. То, что участки геномов у разных организмов не совпадали между собой, позволило авторам выдвинуть версию о независимой и сравнительно недавней интеграции ВКЭ [13].

Пандемия коронавирусной инфекции способствовала накоплению новых данных об этой группе РНК-содержащих вирусов. В последнее время стали появляться сообщения о потенциальной возможности коронавируса встраиваться в геном. Пока данные неоднозначны, так как эксперименты проводились на клеточных линиях, что не может гарантировать воспроизводимость результа-

тов в реальных условиях. Тем не менее, авторы одного исследования утверждают, что обнаружили дубликации целевых участков, фланкирующие вирусные последовательности и консенсусные последовательности распознавания эндонуклеазы LINE1 в сайтах интеграции, что согласуется с механизмом обратной транскрипции и ретропозиции, опосредованным ретротранспозоном LINE1. Исследования проводились на клеточной линии почки эмбриона HEK293T [14]. В то же время на этой же линии клеток был проведен эксперимент другой группой ученых с применением аналогичных методов секвенирования, отвергающих возможность интеграции коронавируса [15]. В аналогичных исследованиях еще одной научной группы проанализировали транскриптом клеток легких человека (Calu-3, клетка рака легких человека; MRC5, штамм легких плода человека; A549, клетка базального эпителия альвеолы аденокарциномы человека; NHBE, первичная клетка бронхиального эпителия человека), инфицированных MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2, и обнаружили, что заражение этими коронавирусами вызвало увеличение экспрессии ретротранспозонов с повышением регуляции генов TET, отвечающих за процесс метилирования ДНК при дифференцировке клеток. В своей работе они предполагают, что взаимодействие между последовательностями коронавируса и эндогенным ретротранспозоном может быть потенциальным механизмом вирусной интеграции [16].

ДНК-содержащие вирусы

Интеграция ДНК-содержащих вирусов в геном хозяина для бактериофагов описана еще в 1950-е гг. Исследователями была продемонстрирована способность умеренных бактериофагов (в том числе λ , P1 и P2) встраивать свой геном в бактериальную хромосому через рекомбинацию между гомологичными последовательностями вирусной ДНК и ДНК хозяина [17–20]. Было установлено, что данный феномен не только позволяет инициировать репликацию фага в определенные периоды, но и используется для трансдукции генетических элементов хозяина в новые клетки хозяина [21]. Эти наблюдения позволили выдвинуть гипотезу о способности вирусов животных также интегрировать свою ДНК в геномы клеток-хозяев [22], что и было показано спустя 20 лет в исследованиях вируса папилломы человека (ВПЧ) типов 16 и 18, установивших их интеграцию в клеточные линии, полученные из карцином шейки матки [23, 24].

Полиомавирусы как близкородственные папилломавирусам также способны к интеграции в ДНК хозяина, что было продемонстрировано в экспериментах, сочетавших гибридизацию РНК-ДНК с центрифугированием в щелочном градиен-

те CsCl_2 [25, 26]. Этим же методом была установлена интеграция аденовируса в геном хозяина [27], хотя онкогенный потенциал аденовирусов на современном этапе остается спорным вопросом.

В случае другого представителя ДНК-содержащего вируса, гепатита В (HBV), было показано, что интеграция ДНК во время хронической инфекции случайным образом распределена по геному хозяина. При анализе образцов опухолей печени была выявлена повторяемость интеграций ДНК вируса на уровне специфических генов, вовлеченных в канцерогенные пути. Наиболее частыми мишенями интеграции ДНК HBV, связанными с гепатоцеллюлярной карциномой, явились гены, кодирующие TERT-теломеразную обратную транскриптазу, MAPK1-митоген-активируемую протеинкиназу 1, MLL2 и MLL4 — миелоидный/лимфоидный или смешанный лейкоз 2 и 4, CCNE1 и CCNA2-циклин E1 и A2, TP53-опухолевый белок p53, CTNBN1-катенин бета 1, FAR2-ацил-КоА-редуктаза 2, ITPR1-инозитол 1,4,5-трифосфатный рецептор типа 1 и IRAK2-ассоциированная с рецептором интерлейкина 1 киназа 2 [28, 29]. Кроме того, установлено, что более 90% интеграции ДНК HBV в TERT, CCNE1 или CCNA2 было в образцах опухолей печени по сравнению с неопухолевыми образцами, что может явиться объяснением канцерогенеза, вызванного HBV [28].

О вирусах герпеса человека 6 типа А/В (HHV-6А, HHV-6 А/В) известно, что их интеграция может происходить в теломерной области хромосомы 7p13.3, 18q23, 22q13.3, 9q34.3, 10q26.3, 11p15.5, 19q13.4, 1q44 или 18q2р, однако данные по-прежнему недостаточно изучены [1]. Геном HHV-6А и HHV-6В длиной от 160 до 162 кб состоит из U-области длиной 143–145 кб, фланкированной ~8-кб терминальными DR слева (DR L) и справа (DR R). Анализ последовательностей хромосомно-интегрированных HHV-6А (сi HHV-6А) показал, что интеграция вируса начинается с региона правых прямых повторов (DR R) [30]. Экспериментально было установлено, что для интеграции необходимы совершенные теломерные повторы (pTMR), в то время как отсутствие несовершенных теломерных повторов (impTMR) лишь незначительно снижает частоту интеграции HHV-6 в хромосомы человека [31]. Таким образом, pTMR в области DR R имеет решающее значение для интеграции.

Был проведен сравнительный анализ pTMR в DR R хромосомно-интегрированных и неинтегрированных HHV-6А, который не обнаружил закономерности в выборе хромосомы для интеграции. Показано, что для HHV-6А невозможно определить хромосому, в которую он интегрирован, так как они имеют сродство к нескольким хромосомам человека. Таким образом, интегрирование вируса в определенной хромосоме остается неподтверж-

денным [32]. Одним из важных биологических аспектов, связанных с интеграцией HHV-6A/B, является то, что вирусная интеграция может происходить в половых клетках. Когда оплодотворение происходит с гаметой, содержащей cіHHV-6 A/B, это приводит к тому, что индивидуумы несут одну (или более) интегрированную копию вирусного генома в каждой соматической клетке. Остается неизвестным, происходит ли интеграция в зародышевой линии во время первичной инфекции или после реактивации латентного вируса. Наследственная интеграция может происходить в яйцеклетке или клетках-предшественниках сперматозоидов, что увеличивает вероятность переноса генома HHV-6 A/B в эмбрион [32–35]. HHV-6 A/B может инфицировать различные ткани *in vivo* и был обнаружен в мозге, миндалинах, слюнных железах, почках, печени, лимфатических узлах, а также в эндотелиальных клетках, моноцитах и макрофагах. HHV-6A/B инфицирует ряд линий клеток человека *in vitro*, но оптимально размножается в активированных CD4+ Т-лимфоцитах и нескольких линиях Т-клеток [32–35]. Установлено, что cіHHV-6A/B встречается с разной частотой в различных географических регионах и варьирует от 0,6–0,9% до 1,5–3,0% в анализируемой популяции [36, 37]. Случаи реактивации cіHHV-6A/B из интегрированного состояния были описаны на фоне иммунодефицитов, развившихся, например, на фоне беременности с развитием клинически манифестных форм [38]. Теломеры с cіHHV-6 склонны к внезапным делециям и их укорочению, в результате чего может происходить преждевременное старение клеток с нарушением гомеостаза тканей [39, 40].

Вирус герпеса человека 7 типа (HHV-7) является лимфотропным и нейротропным вирусом; имеет тропизм к CD4+ Т-лимфоцитам и передается через слюну. HHV-7 поражает лимфоидную ткань, слюнные железы, миндалины, печень, почки, легкие и кожу, вызывает такие заболевания, как фебрильные судороги, эпилептический статус, энцефалит и кожная сыпь. Широко распространен в человеческой популяции: 75–90% здоровых взрослых являются носителями вируса. HHV-7 часто присутствует в слюне здоровых людей. Геном вируса размером 145–153 кб имеет схожую с HHV-6 структуру [1]. Однако, в отличие от HHV-6A/B, мало что известно о механизмах персистенции и латентности HHV-7. Интересно, что ДНК HHV-7 совместно с ДНК HBV были обнаружены методом ПЦР в реальном времени в ногтевых пластинах пациентов с хронической инфекцией HBV. NGS на основе захвата показал, что интеграция ДНК HBV и ДНК HHV-7 в геномную ДНК хозяина произошла в ногтевых пластинах [41]. Однако секвенирование по Сэнгеру не смогло подтвердить химерные последовательности вируса/хозяина.

Напротив, в другом исследовании ученые идентифицировали возможный случай интеграции в зародышевую линию вируса HHV-7 как в периферических клетках крови, так и в волосах фолликулах. Хромосомная интеграция HHV-7 у этих людей была подтверждена анализом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Интеграция зародышевой линии HHV-7 была дополнительно подтверждена обнаружением ~2,6 копий HHV-7 в волосах фолликулах одного из родителей (FISH) [42].

Хромосомная интеграция цитомегаловируса (CMV) в геном хозяина до сих пор не доказана. В ходе литературного поиска удалось найти 2 сообщения о возможной интеграции вируса. Сообщалось об обнаружении CMV в ногтях новорожденного ребенка методом RT-PCR. Авторы выдвигают две возможные причины: первая — проникновение амниотической жидкости в ногтевые пластины инфицированных плодов в амниотической полости, так как по сравнению с кожей ногтевая пластина является более проницаемой; вторая — обнаружение непосредственно ДНК CMV в ногтях в связи с хромосомной интеграцией вируса [43]. В другом исследовании авторы, применив метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), доказали, что геномы CMV связываются с поверхностью митотических хромосом человека после инфицирования как непермиссивных миелоидных, так и пермиссивных фибробластных клеток. Эта ассоциация хромосом происходит с меньшей частотой в отсутствие белков immediate-early 1 (IE1), которые связываются с гистонами и участвуют в поддержании эписом CMV. Авторы считают, что эти результаты указывают на механизм поддержания генома CMV через митоз и предполагают вспомогательную, но несущественную роль IE1 в этом процессе [44]. На современном этапе данная теория остается дискуссионной и требует дополнительных доказательств.

Для вируса герпеса 4 типа, или вируса Эпштейна — Барр (EBV), точный механизм интеграции также пока неясен. Установлено, что в латентно инфицированных клетках ДНК EBV в основном сохраняется в эписомальной форме, но также может быть интегрирована в геном хозяина; возможно одновременное присутствие обеих форм в инфицированных клетках [45]. Недавние исследования сообщают, что EBV демонстрирует неслучайное предпочтение интегрироваться именно в регионы, бедные генами и CpG, но обогащенные регионами LINE1-повторов [46]. Установлено, что только один белок принимает активное участие в латентной репликации EBV — EBNA-1, это важное отличие от литической репликации. Доказано, что геном EBV с делецией в гене, кодирующем этот белок, не может существовать как внехромосомная эписома и вынужден интегрироваться [47].

Методы детекции вирусной интеграции

Для поиска интеграций вирусов в геноме используются различные лабораторные методы. Один из основных методов — полимеразная цепная реакция (ПЦР). ПЦР позволяет амплифицировать специфические фрагменты ДНК, что делает возможным выявление даже небольших количеств вирусной ДНК в образцах. Этот метод является высокочувствительным и специфичным, дает возможность диагностики не только острых, но и хронических, скрытых инфекций; на его выполнение требуется всего несколько часов. Однако в случае возникновения мутации вируса или другого исследуемого организма ПЦР-анализ не сможет уловить новые штаммы возбудителя. Не исключена ситуация, когда геном, идентичный исследованному, может присутствовать у неизвестных на данный момент возбудителей. Также метод чувствителен к контаминациям, возможно получение ложноположительных и ложноотрицательных результатов [48].

Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) имеет чрезвычайно большой потенциал как инструмент не только в исследовательской работе, но и в клинической практике: в частности, в пренатальной диагностике, цитогенетике, канцерогенезе при развитии опухолей [49]. Принцип метода достаточно прост. В процессе гибридизации помечаются геномные последовательности-мишени таким образом, что можно наблюдать их местоположение и размер. Последовательности ДНК или РНК из подходящих, в зависимости от хромосомы зондов, сначала помечаются репортерными группами, которые позже идентифицируются с помощью флуоресцентной микроскопии. Помеченный ДНК или РНК зонд гибридизируется с метафазными хромосомами или покоящимися ядрами на предметном стекле. После промывания и усиления сигнала образец исследуется по репортерным группам с помощью флуоресцентной микроскопии [50].

FISH — это метод довольно быстрый, простой в осуществлении и характеризующийся высокой стабильностью красителей. Он позволяет достигать качественного пространственного разрешения морфологических и геномных структур. В зависимости от используемого зонда можно определить геном отдельной особи, целые хромосомы, участки хромосом и последовательности уникальных копий [51, 52].

Методы секвенирования играют ключевую роль в этом процессе идентификации интеграций. Классическое секвенирование по Сэнгеру обеспечивает высокую точность, но ограничено по длине прочтений, требует значительных затрат времени и ресурсов [53]. Основные недостатки секвенирования по Сэнгеру включают его низкую произ-

водительность и высокую стоимость при анализе большого количества образцов.

Методы секвенирования нового поколения (NGS) позволяют одновременно секвенировать миллионы фрагментов ДНК, обеспечивая высокую чувствительность и масштабируемость анализа [54–56]. Более новые методы NGS-секвенирования, такие как секвенирование с использованием нанопор, предлагают еще большую чувствительность и возможность анализа на уровне отдельных клеток [57–59].

Для анализа данных, полученных в результате секвенирования, применяются различные биоинформатические методы и инструменты. Алгоритмы выравнивания последовательностей, такие как BWA [60], Bowtie [61], STAR [62] и др. [32], позволяют сопоставлять полученные фрагменты с референтным геномом, что помогает выявлять участки интеграции вирусной ДНК. Эти алгоритмы эффективны и хорошо поддерживаются различными инструментами и базами данных, но могут давать ложноположительные результаты из-за ошибок на этапах пробоподготовки, в процессе выравнивания и зависят от качества референтных геномов. Существуют также специализированные инструменты для поиска интеграций, такие как VirusSeq [63] и RetroSeq [64], которые предоставляют дополнительные возможности для анализа вирусных интеграций.

Заключение

Общепризнанно, что в ходе эволюции человеческого генома в состав ДНК включались фрагменты некоторых вирусов, которые впоследствии явились основой кодирования новых признаков. Например, известно, что эндогенные ретровирусы чаще выявляются в регуляторных областях генов человека, контролируя функционирование различных органов и систем организма, мутации в которых влияют на развитие тяжелых заболеваний.

С другой стороны, полный спектр интегрирующихся вирусов до сих пор не уточнен; не у всех вирусов, имеющих способность к интеграции, раскрыт механизм и выявлены точные места инсерции. Особый научный интерес представляет изучение интеграции широко распространенных ДНК-вирусов, в том числе входящих в семейство герпес-вирусов (HHV-6, HHV-7) и др., геномы которых содержат теломерные повторы, идентичные человеческим. В этой связи наибольшее опасение вызывает способность перечисленных вирусов к наследственной передаче по зародышевой линии с возможностью их активации, например, под воздействием экзогенных факторов, или к участию в развитии соматических патологий с течением времени, способных привести к инвалидизирующим состояниям.

Несомненно, интеграция вирусного генома в геном клетки-хозяина является многофакторным и сложным природным явлением. Поэтому использование современных методов молекулярной биологии и геномики способствует расширению понимания молекулярных механизмов хромосомной интеграции, ее последствий для человека и разработке быстрой дифференциальной диагностики для использования в лабораторной практике. Полученные в ходе комплексных исследований данные будут востребованы в различных социально значимых отраслях, в том числе в плане здоровья народонаселения для мониторинга возможных биологических угроз с созданием своевременных эффективных диагностических и терапевтических стратегий, направленных на предотвращение заболеваний и улучшение качества жизни.

Литература

- Osterrieder N, Wallaschek N, Kaufer BB. Herpesvirus Genome Integration into Telomeric Repeats of Host Cell Chromosomes. *Annu Rev Virol.* 2014 Nov;1(1):215-35.
- Grandi N, Pisano MP, Pessiu E, Scognamiglio S, Tramtano E. HERV-K(HML7) Integrations in the Human Genome: Comprehensive Characterization and Comparative Analysis in Non-Human Primates. *Biology (Basel).* 2021 May 14;10(5):439.
- Lavialle C, Cornelis G, Dupressoir A, Esnault C, Heidmann O, Vernochet C, Heidmann T. Paleovirology of 'syncytins', retroviral env genes exapted for a role in placentation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Aug 12;368(1626):20120507.
- Киселёв, О.И. Эндогенные ретровирусы: структура и функции в геноме человека / О.И. Киселёв // Вопросы вирусологии. — 2013. — № 1. — С. 102–115.
- Курс лекций по микробиологии, вирусологии, иммунологии для студентов 2-3 курсов факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран: учеб. Пособие / Д.В. Тапальский [и др.]. — М.: Изд-во. ГомГМУ, 2012. — С. 282
- Kawamura T, Kurtz SE, Blauvelt A, Shimada S. The role of Langerhans cells in the sexual transmission of HIV. *J Dermatol Sci.* 2005 Dec;40(3):147-55.
- Мяндина, Г.И. Компьютерный анализ сайта интеграции ретровируса типа d Мейзона-Пфайзера в хромосомы человека / Г.И. Мяндина [и др.] // Вестник РУДН. Медицина. — 2003. — № 5. — С. 41–46.
- Cook L, Melamed A, Yaguchi H, Bangham CR. The impact of HTLV-1 on the cellular genome. *Curr Opin Virol.* 2017 Oct;26:125-131.
- Ludwig H, Bode L. Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev Sci Tech.* 2000 Apr;19(1):259-88.
- Horie M, Kobayashi Y, Suzuki Y, Tomonaga K. Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Aug 12;368(1626):20120499.
- Адельшин, Р.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита европейской части России и некоторых стран Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы / Р.В. Адельшин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2006. — № 2. — С. 27–34.
- Crochu S, Cook S, Attoui H, Charrel RN, De Chesse R, Belhouchet M, Lemasson JJ, de Micco P, de Lamballerie X. Sequences of flavivirus-related RNA viruses persist in DNA form integrated in the genome of *Aedes* spp. mosquitoes. *J Gen Virol.* 2004 Jul;85(Pt 7):1971-1980
- Парамонов, А.И. Выявление интеграции генетического материала вируса клещевого энцефалита в геномы человека и других млекопитающих / А.И. Парамонов, Ю.П. Джиоев // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. — 2011. — Т. 4, № 4. — С. 3–8.
- Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021 May 25;118(21):e2105968118.
- Smits N, Rasmussen J, Bodea GO, Amarilla AA, Gerdes P, Sanchez-Luque FJ, Ajikuttira P, Modhiran N, Liang B, Faivre J, Deveson IW, Khromykh AA, Watterson D, Ewing AD, Faulkner GJ. No evidence of human genome integration of SARS-CoV-2 found by long-read DNA sequencing. *Cell Rep.* 2021 Aug 17;36(7):109530.
- Yin Y, Liu XZ, He X, Zhou LQ. Exogenous Coronavirus Interacts With Endogenous Retrotransposon in Human Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Feb 25;11:609160.
- Bertani G, Six E. Inheritance of prophage P2 in bacterial crosses. *Virology.* 1958 Oct;6(2):357-81.
- Appleyard RK. Segregation of Lambda Lysogenicity during Bacterial Recombination in *Escherichia coli* K12. *Genetics.* 1954 Jul;39(4):429-39.
- Lennox ES. Transduction of linked genetic characters of the host by bacteriophage P1. *Virology.* 1955 Jul;1(2):190-206.
- Lederberg EM, Lederberg J. Genetic Studies of Lysogenicity in *Escherichia coli*. *Genetics.* 1953 Jan;38(1):51-64.
- CAMPBELL A. Transduction and segregation in *Escherichia coli* K12. *Virology.* 1957. Oct;4(2):366-84.
- Kohn A. Possible Integration of Viral Nucleic Acid Into the Genome of Animal Cells. *Prog Med Virol.* 1963;5:169-218.
- Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature.* 1985 Mar 7-13;314(6006):111-4.
- Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schn rch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983 Jan;80(2):560-3.
- Sambrook J, Westphal H, Srinivasan PR, Dulbecco R. The integrated state of viral DNA in SV40-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1968 Aug;60(4):1288-95.
- Hirai K, Lehman J, Defendi V. Integration of simian virus 40 deoxyribonucleic acid into the deoxyribonucleic acid of primary infected Chinese hamster cells. *J Virol.* 1971 Nov;8(5):708-15.
- Doerfler W. Integration of the deoxyribonucleic acid of adenovirus type 12 into the deoxyribonucleic acid of baby hamster kidney cells. *J Virol.* 1970 Nov;6(5):652-66.
- Salpini R, D'Anna S, Benedetti L, Piermatteo L, Gill U, Svicher V, Kennedy PTF. Hepatitis B virus DNA integration as a novel biomarker of hepatitis B virus-mediated pathogenetic properties and a barrier to the current strategies for hepatitis B virus cure. *Front Microbiol.* 2022 Sep 2;13:972687.
- Komatsu H, Inui A, Hoshino H, Umetsu S, Fujisawa T. Integration of Viral Genome to Human Genomic DNA in Nails of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *JMA J.* 2023;6(4):426-436.
- Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res.* 2020 Apr;176:104720

31. Wallaschek N, Sanyal A, Pirzer F, Gravel A, Mori Y, Flamand L, Kaufer BB. The Telomeric Repeats of Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) Are Required for Efficient Virus Integration. *PLoS Pathog.* 2016 May 31;12(5):e1005666.
32. Kusakin AV, Goleva OV, Danilov LG, Krylov AV, Tsay VV, Kalinin RS, Tian NS, Eismont YA, Mukomolova AL, Chukhlovov AB, Komissarov AS, Glotov OS. The Telomeric Repeats of HHV-6A Do Not Determine the Chromosome into Which the Virus Is Integrated. *Genes (Basel).* 2023 Feb 18;14(2):521.
33. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014 Dec;9:111-8.
34. Lohi O, Arola M, Lautenschlager I, Nacheva EP, Vetteranta K. A high circulating copy number of HHV-6 due to chromosomal integration in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 1;55(6):1236-8.
35. Miura H, Kawamura Y, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. *J Med Virol.* 2018 Oct;90(10):1636-1642.
36. Prusty BK, Krohne G, Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation. *PLoS Genet.* 2013;9(12):e1004033.
37. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2014 Aug 15;59(4):545-8.
38. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, Cook E, Sharkey A, Moffett A, Lee WK, Delles C, Venturini C, Breuer J, Parkhill J, Peacock SJ, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol.* 2020 Jul;5(7):901-908.
39. Huang Y, Hidalgo-Bravo A, Zhang E, Cotton VE, Mendez-Bermudez A, Wig G, Medina-Calzada Z, Neumann R, Jeffreys AJ, Winney B, Wilson JF, Clark DA, Dyer MJ, Royle NJ. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acids Res.* 2014 Jan;42(1):315-27.
40. Gravel A, Sinnott D, Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One.* 2013 Dec 26;8(12):e84322.
41. Komatsu H, Inui A, Hoshino H, Umetsu S, Fujisawa T. Integration of Viral Genome to Human Genomic DNA in Nails of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *JMA J.* 2023;6(4):426-436.
42. Prusty BK, Gulve N, Rasa S, Murovska M, Hernandez PC, Ablashi DV. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol.* 2017 Feb;98(2):266-274.
43. Komatsu H, Tamaki K, Hirabayashi M. Cytomegalovirus DNA in the nails of an infant diagnosed with a congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neonatol.* 2020 Aug;61(4):459-460.
44. Mauch-Mücke K, Schön K, Paulus C, Nevels MM. Evidence for Tethering of Human Cytomegalovirus Genomes to Host Chromosomes. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Sep 30;10:577428.
45. Ohshima K, Suzumiya J, Kanda M, Kato A, Kikuchi M. Integrated and episomal forms of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV associated disease. *Cancer Lett.* 1998 Jan 9;122(1-2):43-50.
46. Janjetovic S, Hinke J, Balachandran S, Aky z N, Behrmann P, Bokemeyer C, Dierlamm J, Murga Penas EM. Non-Random Pattern of Integration for Epstein-Barr Virus with Preference for Gene-Poor Genomic Chromosomal Regions into the Genome of Burkitt Lymphoma Cell Lines. *Viruses.* 2022 Jan 4;14(1):86.
47. Якушина, С.А. Вирус Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4): репликативные стратегии / С.А. Якушина, Л.Б. Кистенева // Вопросы вирусологии. — 2020. — Т. 65, № 4. — С. 191 — 202.
48. Стратегия и методическое обеспечение диагностики инфекционных заболеваний : учеб. пособие для врачей / Т.И. Долгих — М.: Изд-во ОмГМА, 2007.
49. Volpi EV, Bridger JM. FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique. *Biotechniques.* 2008 Oct;45(4):385-6, 388, 390.
50. Shah JS, Ramasamy R. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Tests for Identifying Protozoan and Bacterial Pathogens in Infectious Diseases. *Diagnostics (Basel).* 2022 May 21;12(5):1286.
51. Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, Matushek P 4th, Legator M, Jacobson K, Dalton SR, Charzan S, Kolaitis NA, Guitart J, Lertsbarapa T, Boone S, LeBoit PE, Bastian BC. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol.* 2009 Aug;33(8):1146-56.
52. Stammler R, Vacher L, Fournier B, Lemaire P, Chauvel C, Silvestrini MA, Knapp S, de Frémont GM, Meignin V, Salmona M, Legoff J, Vanjak A, Dunogué B, Urbain F, Lambotte O, Noël N, Gérard L, Oksenhendler E, Galicier L, Latour S, Boutboul D. Combined Flow-Fluorescence in situ hybridization to HHV-8 and EBV reveals the viral heterogeneity of primary effusion lymphoma. *J Med Virol.* 2024 Aug;96(8):e29836.
53. Al-Shuhaib MBS, Hashim HO. Mastering DNA chromatogram analysis in Sanger sequencing for reliable clinical analysis. *J Genet Eng Biotechnol.* 2023 Nov 13;21(1):115.
54. Голева, О.В. Выявленный в Санкт-Петербурге случай наследуемой хромосомной интеграции бетагерпесвируса 6A и филогенетический анализ / О.В. Голева [и др.] // Дни вирусологии 2022 : Сборник тезисов III Международного форума, посвященного 55-летию со дня основания ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, 03 – 05 октября 2022 года. — СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. — С. 25 – 26.
55. Fang M, Weng X, Chen L, Chen Y, Chi Y, Chen W, Hu Z. Fulminant central nervous system varicella-zoster virus infection unexpectedly diagnosed by metagenomic next-generation sequencing in an HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020 Feb 19;20(1):159.
56. Wang D, Tao X, Fei M, Chen J, Guo W, Li P, Wang J. Human encephalitis caused by pseudorabies virus infection: a case report. *J Neurovirol.* 2020 Jun;26(3):442-448.
57. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, Thakare RP, Banday S, Mishra AK, Das G, Malonia SK. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel).* 2023 Jul 13;12(7):997.
58. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol.* 2021 Nov;82(11):801-811.
59. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Semin Thromb Hemost.* 2019 Oct;45(7):661-673.
60. Li H. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. *arXiv: Genomics.* 2013 Mar.
61. Langmead B, Wilks C, Antonescu V, Charles R. Scaling read aligners to hundreds of threads on general-purpose processors. *Bioinformatics.* 2019 Feb 1;35(3):421-432.

62. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, Batut P, Chaisson M, Gingeras TR. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics*. 2013 Jan 1;29(1):15-21.

63. Chen Y, Yao H, Thompson EJ, Tannir NM, Weinstein JN, Su X. VirusSeq: software to identify viruses and their integration sites using next-generation sequencing of human cancer tissue. *Bioinformatics*. 2013 Jan 15;29(2):266-7.

64. Keane TM, Wong K, Adams DJ. RetroSeq: transposable element discovery from next-generation sequencing data. *Bioinformatics*. 2013 Feb 1;29(3):389-90.

References

1. Osterrieder N, Wallaschek N, Kaufer BB. Herpesvirus Genome Integration into Telomeric Repeats of Host Cell Chromosomes. *Annu Rev Virol*. 2014 Nov;1(1):215-35.

2. Grandi N, Pisano MP, Pessiu E, Scognamiglio S, Tramontano E. HERV-K(HML7) Integrations in the Human Genome: Comprehensive Characterization and Comparative Analysis in Non-Human Primates. *Biology (Basel)*. 2021 May 14;10(5):439.

3. Lavialle C, Cornelis G, Dupressoir A, Esnault C, Heidmann O, Vernochet C, Heidmann T. Paleovirology of 'syncytins', retroviral env genes exapted for a role in placentation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Aug 12;368(1626):20120507.

4. Kisel'ov O. I. Voprosy virusologii. 2013; 1: 102-115 (in Russian)

5. Tapal'skij D.V., Il'inskaja T.N., Shevcova L.V., Lagun L.V. Course of lectures on microbiology, virology, immunology for students of 2-3 courses of the faculty of training specialists for foreign countries. Gomel. 2012 (in Russian)

6. Kawamura T, Kurtz SE, Blauvelt A, Shimada S. The role of Langerhans cells in the sexual transmission of HIV. *J Dermatol Sci*. 2005 Dec;40(3):147-55.

7. Mjandina G. I. Vestnik RUDN. Medicina. 2003; 5: 41-46. (in Russian).

8. Cook L, Melamed A, Yaguchi H, Bangham CR. The impact of HTLV-1 on the cellular genome. *Curr Opin Virol*. 2017 Oct;26:125-131.

9. Ludwig H, Bode L. Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev Sci Tech*. 2000 Apr;19(1):259-88.

10. Horie M, Kobayashi Y, Suzuki Y, Tomonaga K. Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Aug 12;368(1626):20120499.

11. Adel'shin R.V. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2006; 2: 27 – 34. (in Russian).

12. Crochu S, Cook S, Attoui H, Charrel RN, De Chesse R, Belhouichet M, Lemasson JJ, de Micco P, de Lamballerie X. Sequences of flavivirus-related RNA viruses persist in DNA form integrated in the genome of Aedes spp. mosquitoes. *J Gen Virol*. 2004 Jul;85(Pt 7):1971-1980

13. Paramonov A. I. Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija. Jekologija. 2011; 4: 3-8. (in Russian).

14. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021 May 25;118(21):e2105968118.

15. Smits N, Rasmussen J, Bodea GO, Amarilla AA, Gerdes P, Sanchez-Luque FJ, Ajikuttira P, Modhiran N, Liang B, Faivre J, Deveson IW, Khromykh AA, Watterson D, Ewing AD, Faulkner GJ. No evidence of human genome integration of SARS-CoV-2 found by long-read DNA sequencing. *Cell Rep*. 2021 Aug 17;36(7):109530.

16. Yin Y, Liu XZ, He X, Zhou LQ. Exogenous Coronavirus Interacts With Endogenous Retrotransposon in Human Cells. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Feb 25;11:609160.

17. Bertani G, Six E. Inheritance of prophage P2 in bacterial crosses. *Virology*. 1958 Oct;6(2):357-81.

18. Appleyard RK. Segregation of Lambda Lysogenicity during Bacterial Recombination in Escherichia Coli K12. *Genetics*. 1954 Jul;39(4):429-39.

19. Lennox ES. Transduction of linked genetic characters of the host by bacteriophage P1. *Virology*. 1955 Jul;1(2):190-206.

20. Lederberg EM, Lederberg J. Genetic Studies of Lysogenicity in Escherichia Coli. *Genetics*. 1953 Jan;38(1):51-64.

21. CAMPBELL A. Transduction and segregation in Escherichia coli K12. *Virology*. 1957. Oct;4(2):366-84.

22. Kohn A. Possible Integration of Viral Nucleic Acid Into the Genome of Animal Cells. *Prog Med Virol*. 1963;5:169-218.

23. Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, Mayer W, Roggenbuck B, Stremlau A, zur Hausen H. Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. *Nature*. 1985 Mar 7-13;314(6006):111-4.

24. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 Jan;80(2):560-3.

25. Sambrook J, Westphal H, Srinivasan PR, Dulbecco R. The integrated state of viral DNA in SV40-transformed cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1968 Aug;60(4):1288-95.

26. Hirai K, Lehman J, Defendi V. Integration of simian virus 40 deoxyribonucleic acid into the deoxyribonucleic acid of primary infected Chinese hamster cells. *J Virol*. 1971 Nov;8(5):708-15.

27. Doerfler W. Integration of the deoxyribonucleic acid of adenovirus type 12 into the deoxyribonucleic acid of baby hamster kidney cells. *J Virol*. 1970 Nov;6(5):652-66.

28. Salpini R, D'Anna S, Benedetti L, Piermatteo L, Gill U, Svicher V, Kennedy PTF. Hepatitis B virus DNA integration as a novel biomarker of hepatitis B virus-mediated pathogenetic properties and a barrier to the current strategies for hepatitis B virus cure. *Front Microbiol*. 2022 Sep 2;13:972687.

29. Komatsu H, Inui A, Hoshino H, Umetsu S, Fujisawa T. Integration of Viral Genome to Human Genomic DNA in Nails of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *JMA J*. 2023;6(4):426-436.

30. Aimola G, Beythien G, Aswad A, Kaufer BB. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration. *Antiviral Res*. 2020 Apr;176:104720

31. Wallaschek N, Sanyal A, Pirzer F, Gravel A, Mori Y, Flamm L, Kaufer BB. The Telomeric Repeats of Human Herpesvirus 6A (HHV-6A) Are Required for Efficient Virus Integration. *PLoS Pathog*. 2016 May 31;12(5):e1005666.

32. Kusakin AV, Goleva OV, Danilov LG, Krylov AV, Tsay VV, Kalinin RS, Tian NS, Eismont YA, Mukomolova AL, Chukhlavin AB, Komissarov AS, Glotov OS. The Telomeric Repeats of HHV-6A Do Not Determine the Chromosome into Which the Virus Is Integrated. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 18;14(2):521.

33. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec;9:111-8.

34. Lohi O, Arola M, Lautenschlager I, Nacheva EP, Vetteranta K. A high circulating copy number of HHV-6 due to chromosomal integration in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;55(6):1236-8.

35. Miura H, Kawamura Y, Hattori F, Kozawa K, Ihira M, Ohye T, Kurahashi H, Yoshikawa T. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. *J Med Virol*. 2018 Oct;90(10):1636-1642.

36. Prusty BK, Krohne G, Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation. *PLoS Genet*. 2013;9(12):e1004033.
37. Endo A, Watanabe K, Ohye T, Suzuki K, Matsubara T, Shimizu N, Kurahashi H, Yoshikawa T, Katano H, Inoue N, Imai K, Takagi M, Morio T, Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 15;59(4):545-8.
38. Gaccioli F, Lager S, de Goffau MC, Sovio U, Dopierala J, Gong S, Cook E, Sharkey A, Moffett A, Lee WK, Delles C, Venturini C, Breuer J, Parkhill J, Peacock SJ, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Fetal inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 predisposes the mother to pre-eclampsia. *Nat Microbiol*. 2020 Jul;5(7):901-908.
39. Huang Y, Hidalgo-Bravo A, Zhang E, Cotton VE, Mendez-Bermudez A, Wig G, Medina-Calzada Z, Neumann R, Jeffreys AJ, Winney B, Wilson JF, Clark DA, Dyer MJ, Royle NJ. Human telomeres that carry an integrated copy of human herpesvirus 6 are often short and unstable, facilitating release of the viral genome from the chromosome. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(1):315-27.
40. Gravel A, Sinnott D, Flamand L. Frequency of chromosomally-integrated human herpesvirus 6 in children with acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013 Dec 26;8(12):e84322.
41. Komatsu H, Inui A, Hoshino H, Umetsu S, Fujisawa T. Integration of Viral Genome to Human Genomic DNA in Nails of Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *JMA J*. 2023;6(4):426-436.
42. Prusty BK, Gulve N, Rasa S, Murovska M, Hernandez PC, Ablashi DV. Possible chromosomal and germline integration of human herpesvirus 7. *J Gen Virol*. 2017 Feb;98(2):266-274.
43. Komatsu H, Tamaki K, Hirabayashi M. Cytomegalovirus DNA in the nails of an infant diagnosed with a congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neonatol*. 2020 Aug;61(4):459-460.
44. Mauch-Mücke K, Schön K, Paulus C, Nevels MM. Evidence for Tethering of Human Cytomegalovirus Genomes to Host Chromosomes. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Sep 30;10:577428.
45. Ohshima K, Suzumiya J, Kanda M, Kato A, Kikuchi M. Integrated and episomal forms of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV associated disease. *Cancer Lett*. 1998 Jan 9;122(1-2):43-50.
46. Janjetovic S, Hinke J, Balachandran S, Akyüz N, Behrmann P, Bokemeyer C, Dierlamm J, Murga Penas EM. Non-Random Pattern of Integration for Epstein-Barr Virus with Preference for Gene-Poor Genomic Chromosomal Regions into the Genome of Burkitt Lymphoma Cell Lines. *Viruses*. 2022 Jan 4;14(1):86.
47. Jakushina S.A. *Voprosy virusologii*. 2020; 65;4:191-202.
48. Dolgih T.I. Strategy and methodological support of diagnostics of infectious diseases: Guidelines for Physicians. Omsk; 2007 (in Russian).
49. Volpi EV, Bridger JM. FISH glossary: an overview of the fluorescence in situ hybridization technique. *Biotechniques*. 2008 Oct;45(4):385-6, 388, 390.
50. Shah JS, Ramasamy R. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Tests for Identifying Protozoan and Bacterial Pathogens in Infectious Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2022 May 21;12(5):1286.
51. Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, Matushek P 4th, Legator M, Jacobson K, Dalton SR, Charzan S, Kolaitis NA, Guitart J, Lertsbarapa T, Boone S, LeBoit PE, Bastian BC. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Aug;33(8):1146-56.
52. Stammler R, Vacher L, Fournier B, Lemaire P, Chauvel C, Silvestrini MA, Knapp S, de Frémont GM, Meignin V, Salmona M, Legoff J, Vanjak A, Dunogué B, Urbain F, Lambotte O, No I N, G rard L, Oksenhendler E, Galicier L, Latour S, Boutboul D. Combined Flow-Fluorescence in situ hybridization to HHV-8 and EBV reveals the viral heterogeneity of primary effusion lymphoma. *J Med Virol*. 2024 Aug;96(8):e29836.
53. Al-Shuhaib MBS, Hashim HO. Mastering DNA chromatogram analysis in Sanger sequencing for reliable clinical analysis. *J Genet Eng Biotechnol*. 2023 Nov 13;21(1):115.
54. Goleva O.V., Kalinin R.S., Caj V.V., Babachenko I.V., Tjan N.S., Kusakin A.V., Chuhlov A.B., Jeismont Ju.A., Mukomolova A.L., Sharipova E.V., Krylov A.V., Glotov O.S. Vyjavlenyj v Sankt-Peterburge sluchaj nasleduej hromosomnoj integracii betagerpesvirusa 6a i filogeneticheskij analiz [A case of inherited chromosomal integration of beta-herpesvirus 6a identified in St. Petersburg and phylogenetic analysis]. In *Dni virusologii 2022 : Sbornik tezisov III Mezhdunarodnogo foruma, posvjashhennogo 55-letiju so dnja osnovanija FGBU "NII grippa im. A.A. Smorodinceva" Minzdrava Rossii [Days of Virology 2022 : Collection of abstracts of the III International Forum dedicated to the 55th anniversary of the founding of FGBU "A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of Russia]; 2022 October 03-05; St. Petersburg, Russia. St. Petersburg (Russia). p. 25-26. (in Russian).*
55. Fang M, Weng X, Chen L, Chen Y, Chi Y, Chen W, Hu Z. Fulminant central nervous system varicella-zoster virus infection unexpectedly diagnosed by metagenomic next-generation sequencing in an HIV-infected patient: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020 Feb 19;20(1):159.
56. Wang D, Tao X, Fei M, Chen J, Guo W, Li P, Wang J. Human encephalitis caused by pseudorabies virus infection: a case report. *J Neurovirol*. 2020 Jun;26(3):442-448.
57. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, Thakare RP, Banday S, Mishra AK, Das G, Malonia SK. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel)*. 2023 Jul 13;12(7):997.
58. Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol*. 2021 Nov;82(11):801-811.
59. Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-Generation Sequencing and Emerging Technologies. *Semin Thromb Hemost*. 2019 Oct;45(7):661-673.
60. Li H. Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM. *arXiv: Genomics*. 2013 Mar.
61. Langmead B, Wilks C, Antonescu V, Charles R. Scaling read aligners to hundreds of threads on general-purpose processors. *Bioinformatics*. 2019 Feb 1;35(3):421-432.
62. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, Batut P, Chaisson M, Gingeras TR. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics*. 2013 Jan 1;29(1):15-21.
63. Chen Y, Yao H, Thompson EJ, Tannir NM, Weinstein JN, Su X. VirusSeq: software to identify viruses and their integration sites using next-generation sequencing of human cancer tissue. *Bioinformatics*. 2013 Jan 15;29(2):266-7.
64. Keane TM, Wong K, Adams DJ. RetroSeq: transposable element discovery from next-generation sequencing data. *Bioinformatics*. 2013 Feb 1;29(3):389-90.

Авторский коллектив:

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

Черкасова Полина Владимировна — младший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-982-449-02-84, e-mail: cherkasovapv@yandex.ru

Базиян Елена Владимировна — младший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-911-229-07-85, e-mail: waz2107gen@yandex.ru

Иголкина Александра Александровна — аспирант НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(981)151-60-10, e-mail: gribanovaalal@bk.ru

Эйсмонт Юрий Александрович — старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40; e-mail: y-eis@inbox.ru

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

Чухловин Алексей Борисович — заведующий лабораторией трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.б.н., профессор; тел.: + 7-921-325-00-94, e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Глотов Олег Сергеевич — заведующий НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н., старший научный сотрудник; тел.: 8(812)234-07-40, + 7-921-756-78-09, e-mail: olglotov@mail.ru



ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т.В. Богданова, А.М. Рюмин, О.Л. Соболевская

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Diagnosis of chronic lyme borreliosis involving the nervous system

T.V. Bogdanova, A.M. Rjumin, O.L. Sobolevskaja

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Диагностика хронического Лайм-боррелиоза является трудной задачей для клинициста даже при наличии в его распоряжении современной лабораторной и инструментальной базы. Для боррелиоза характерна полисистемность и вариабельность проявлений. В данной статье рассмотрена клиника и диагностика хронического боррелиоза с поражением преимущественно центральной нервной системы. Рассмотрены различные клинические варианты заболевания и доступные методы специфической и неспецифической диагностики. Теоретическая часть работы выполнена по материалам 10 отечественных и 24 зарубежных публикаций, посвященных проблеме хронического нейроборрелиоза.

Ключевые слова: нейроборрелиоз, Лайм-боррелиоз, post-treatment-синдром, энцефалопатия, менингоорадикулоневрит, гидроцефалия нормального давления.

Abstract

Diagnosis of chronic Lyme disease is a challenge for a clinician, even if there is modern laboratory and instrumental facilities at the hospital. Borreliosis is known for polysystemic and variable clinical picture. This article describes the clinical features and diagnosis of chronic borreliosis with central nervous system involvement. Various clinical variants of the disease and available methods of specific and nonspecific diagnosis are listed. The theoretical part of the work was carried out based on materials from 34 publications devoted to the problem of chronic neuroborreliosis. Also we describe the clinical case that illustrates the difficulties of managing this group of patients.

Key words: neuroborreliosis, Lyme disease, post-treatment syndrome, encephalopathy, meningoradiculoneuritis, normal pressure hydrocephalus.

В отношении диагноза «Хронический боррелиоз» нет ни общепризнанного определения, ни общедоступных способов достоверного лабораторного подтверждения [1]. В некоторых работах диагноз вообще был выставлен на основании одних только клинико-анамнестических данных [2].

Хронический Лайм-боррелиоз может манифестировать в виде нейроборрелиоза (71%), артрита/артралгии (22%), хронического атрофического акродерматита (5–10%) [3].

К симптомам хронического боррелиоза часто относят слабость, тошноту, ночную потливость, артралгии, миалгии, аритмии, диарею, нарушение сна, депрессию, головные боли, боли в спине [2]. При этом, что интересно, по шкале Arizona Integrative Outcomes Scale (AIOS) пациенты с клинически установленным диагнозом хронической болезни Лайма показывают примерно такой же результат, как пациенты с психологическим дистрессом [2].

По статистике до 85% больных с подозрением на хронический Лайм-нейроборрелиоз указывают на наличие мигрирующей эритемы в анамнезе [4].

С другой стороны, укусы клещей обычно безболезненны и потому могут остаться незамечен-

ными, а многие больные переносят острый Лайм-боррелиоз в безэритемной форме [5].

В любом случае факт присасывания клеща и наличие типичной эритемы в анамнезе сами по себе не указывают на наличие хронической болезни Лайма, точно так же, как их отсутствие не исключает хронический Лайм-боррелиоз у пациента.

Если утомляемость, скелетно-мышечные боли, трудности с концентрацией внимания или кратковременной памятью сохраняются после перенесенного боррелиоза более 6 месяцев, к ситуации применим термин «Синдром перенесенной болезни Лайма» [1]. Эта симптоматика неспецифична и может принадлежать, например, синдрому хронической усталости, фибромиалгии или депрессии. Причём боррелии считаются одним из триггеров фибромиалгии [1].

Длительное время сохраняющаяся серопозитивность не обязательно означает формирование хронической инфекции [6]. Более того, в некоторых исследованиях, посвященных клещевому боррелиозу, серопозитивность по ИФА не перепроверяется с помощью иммунного блоттинга. Но даже при использовании иммунного блоттинга не-

обходимо помнить, что его специфичность далека от 100% (некоторыми авторами оценивается в 60%) [1].

Считается, что для хронического Лайм-боррелиоза характерно поражение множества органов и систем (чаще всего сочетанное поражение нервной системы и суставов) [7], при этом поражение кожи считается редким [8].

Системные поражения у больных хроническим Лайм-боррелиозом обычно связывают не с агрессивностью персистирующих боррелий, а с развитием аутоиммунных процессов [9]. Аутоиммунные реакции при нейроборрелиозе предположительно связаны с наличием у боррелий перекрестных антигенов с тканями человека [10]. В частности, описаны эпитопы перекрёстного реагирования боррелий и периферических нервов [11]. В связи с этим часть авторов отрицают само существование хронического боррелиоза, объясняя возникающие симптомы аутоиммунным процессом, спровоцированным боррелиями и протекающим даже при отсутствии бактерии-триггера.

Побочные эффекты препаратов, применяющихся для лечения боррелиоза, суммируясь и проявляясь в разных комбинациях, также могут производить впечатление самостоятельного заболевания. Это дало повод говорить о так называемом post-treatment-синдроме (PTLDS, Post Treatment Lyme Disease Syndrome).

В отличие от больных с хроническим нейроборрелиозом, у пациентов с PTLDS через 6 месяцев после острого боррелиоза симптомы депрессии регистрируются не чаще, чем у выздоровевших пациентов [12]. Но это не означает полного благополучия: по данным Doshi et al., у каждого пятого больного с PTLDS возникали суицидальные мысли, а у 23,45% регистрировалась среднетяжёлая или тяжёлая депрессия, хотя суицидальные действия в этой группе пациентов были относительно редки (2 из 81 больных). Интересно, что эти цифры сопоставимы с результатами обследования больных острым Лайм-боррелиозом в фазу диссеминации инфекции [12].

Диагноз PTLDS может быть выставлен пациенту с лабораторно подтвержденным Лайм-боррелиозом при условии клинического улучшения на фоне антибиотикотерапии, последующего появления жалоб после завершения курса и их сохранения не менее 6 месяцев [13].

Установлены не только критерии, но и предикторы PTLDS (яркая клиника острой фазы и поздняя постановка диагноза), но остаются неясными причина и патофизиология синдрома [13].

Несмотря на указанные выше обстоятельства, существование хронического Лайм-боррелиоза с поражением ЦНС всё же подтверждается выделением культуры возбудителя, обнаружением его

ДНК, а иногда и микроскопическим выявлением боррелий в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и тканях мозга [5].

Неврологические симптомы болезни Лайма регистрируются у 10–15% инфицированных взрослых и могут быть острыми (менингит, паралич лицевого нерва, радикулоневрит, фокальный энцефалит) и хроническими (диффузная полинейропатия) [14].

Уже в раннюю фазу инфекции возможно поражение боррелиями нервной системы в виде менингоорадикулоневрита (синдром Баннварта) или множественного мононеврита (mononeuritis multiplex) [5].

Существует даже мнение, что нейроборрелиоз чаще развивается в течение 2–6 недель у пациентов, не получавших этиотропной терапии. Он проявляется симптомами раздражения мозговых оболочек, утомляемостью, тошнотой и двумя кардинальными симптомами: болезненным менингоорадикулитом и периферическим двигательным дефицитом (клиническая часть триады Баннварта) [15].

Другие исследователи классическими проявлениями нейроборрелиоза считают вызванную сильной болью бессонницу, нейропатию черепно-мозговых нервов (ЧМН) и серозный менингит (даже если они возникли при отсутствии инфеcтации клеща и типичной эритемы в анамнезе) [11].

Хронический нейроборрелиоз чаще манифестирует через несколько месяцев от момента инфицирования (обычно после латентного периода инфекции) [16]. Его клинические варианты очень разнообразны: от астено-невротического синдрома до энцефаломиелита и эпилептиформных припадков [17].

Энцефалопатия рассматривается как одно из проявлений хронического нейроборрелиоза. В США используется специальный термин «Лайм-энцефалопатия», подразумевающий нарушение памяти, незначительную депрессию, раздражительность и сонливость [5]. Эти явления могут сопровождаться мозжечковыми нарушениями, пароксизмальными расстройствами сознания, астенией и интеллектуально-мнестическими нарушениями.

Изолированная Лайм-энцефалопатия регистрируется лишь у 26% больных. В 63% случаев имеются признаки поражения как ЦНС, так и периферической нервной системы (подострая энцефалопатия и аксональная полинейропатия).

Чаще всего у больных хроническим Лайм-нейроборрелиозом регистрируют депрессию и раздражительность [12].

Подострая Лайм-энцефалопатия проявляется трудностями с запоминанием (нарушения памяти часто выявляют с помощью нейропсихологи-

ческих тестов), сонливостью в дневные часы, выраженной утомляемостью, раздражительностью. Некоторые больные испытывают трудности с подбором слов [4].

По разным данным, от 70 до 90% больных боррелиозным менингоградикулоневритом жалуются на выраженную боль в пояснице и грудной клетке или корешковую боль, а также вызванную болью бессонницу. Больше половины больных отмечают слабость, нарушение походки или парестезии. Почти у половины больных в процесс вовлечены черепно-мозговые нервы (чаще всего VII пара, реже III, V, IX, X). Иногда можно выявить паралич диафрагмы [11].

Вовлечение периферических нервов не всегда симметрично и значительно варьирует по локализации. Часто поражение периферических нервов начинается и бывает наиболее выраженным в той же области, где пациент испытывает боли. Паралич лицевого нерва встречается у 65% пациентов, чаще бывает двусторонним, причем более чем в трети случаев не сопровождается другими сенсорными или моторными нарушениями [18].

Интересно, что менингеальные симптомы являются лишь у 12% больных [18], а артралгии у пациентов с боррелиозным менингоградикулоневритом отсутствуют [11].

Одним из вариантов хронического нейроборрелиоза является гидроцефалия нормального давления (NPH, Normal pressure hydrocephalus). Этот синдром характеризуется снижением когнитивных функций, недержанием мочи и нарушением походки [15].

Вторичная инфекционная NPH развивается в сроки от 10 дней до 6 месяцев (иногда больше) после инфекции (регистрируется при нейроборрелиозе, нейросифилисе, криптококковой инфекции). Описано лишь несколько случаев NPH, вторичной по отношению к нейроборрелиозу [15].

На начальном этапе NPH может проявляться неспецифическими когнитивными нарушениями. Затем почти у всех описанных больных отмечалось недержание мочи, у всех — дезориентация или затруднение с подбором слов, а также нарушения походки. Более половины описанных больных демонстрировали атаксию [15].

Клиника потенциально обратима при нейрохирургическом вмешательстве (имплантация шунта), которое обычно и проводится при вторичной NPH. Однако описанным в литературе больным с NPH, ассоциированной с боррелиозом, шунтирование не проводилось, так как они показали хорошую клиническую динамику на антибиотикотерапии (цефтриаксон 2 г/сут внутривенно курсом от 2 до 5 недель) [15].

При хроническом боррелиозном энцефаломиелите отмечаются когнитивные нарушения, нару-

шение речи (трудности с подбором слов), атаксия, спастические пара- и тетрапарезы, дисфункция мочевого пузыря, нейропатия ЧМН (преимущественно VII и VIII пары) [4] и микроочаговая неврологическая симптоматика [19].

Редкими формами нейроборрелиоза являются арахноидит и церебральный васкулит [20]. Последний проявляется умеренно выраженными менингеальными симптомами, однако может осложниться жизнеугрожающими состояниями: ишемическим или (реже) геморрагическим инсультом на уровне головного или спинного мозга [21].

Изолированная миелопатия регистрируется в 5–10% случаев хронического Лайм-боррелиоза и проявляется умеренно выраженными проводниковыми расстройствами поверхностной и глубокой чувствительности, а также нарушением мочеиспускания по центральному типу [19].

Описан случай эпилепсии с мультифокальным поражением, выявленным по результатам МРТ (методами ИФА и ПЦР ЦСЖ была подтверждена этиологическая роль *B. garinii*) [22].

Многообразие клинических вариантов и неспецифичность симптомов хронического нейроборрелиоза делает его диагнозом-искусением, особенно в эндемичных регионах, где инфеcтация клеща не является редкостью. Например, описан серопозитивный больной с нарушением сна, паническими атаками, аритмиями, головной болью и болями в грудной клетке. Врач, работавший с данным пациентом (так называемый *Lyme specialist*), расценил клинику как случай хронического боррелиоза. Однако позже этот же врач расценил как реакцию Яриша — Геркстеймера развившееся в первые дни приёма доксициклина неблагополучие, возникшее подостро в течение 3 дней и выражавшееся в заложенности носа, боли в горле, субфебрилитете и диарее [23].

На наш взгляд, этот случай подчеркивает важность специфической лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с подозрением на нейроборрелиоз.

Серологическая диагностика боррелиоза проводится с использованием ИФА, непрямой иммунофлуоресценции и иммунного блота (вестерн-блотт). Специфичность ИФА недостаточно высока, поэтому в качестве подтверждающего теста рекомендован вестерн-блотт, но и он может давать перекрестные реакции [5].

Известной серологической особенностью боррелиоза является замедленное антителообразование. Приём антибиотиков дополнительно снижает его интенсивность [24]. На практике у части больных IgM к боррелиям впервые выявляются уже после проведенной этиотропной терапии [25]. Даже к концу первого месяца болезни около 18% больных остаются серонегативными. Самые

высокие титры антител регистрируются через 2–3 месяца от начала болезни или присасывания клеща [18].

Однако в контексте хронического боррелиоза проблемой является не длительная серонегативность пациентов, а длительная циркуляция антител. Титры IgG остаются высокими через 7 месяцев и даже через 4–6 лет от начала болезни. IgM в некоторых случаях можно выявить даже через 7 месяцев от начала болезни [18].

Концентрация антител в крови не коррелирует с продолжительностью болезни и возрастом больных [27]. При этом высокий титр антител к определенным антигенам боррелий чаще регистрируется в крови пациентов с PTLDS по сравнению с полностью клинически выздоровевшими пациентами [26].

Помимо крови, антитела можно выявить в ЦСЖ и синовиальной жидкости (при наличии признаков артрита) [28]. Выявление интратекальных антител к боррелиям гораздо специфичнее их выявления в крови. Более того, в некоторых случаях интратекальные антитела могут выявляться при отсутствии антител в крови (в том числе раньше антител в крови) [11].

В ЦСЖ можно выявить антитела к боррелиям классов IgM, IgG и IgA [4]. Некоторые авторы считают значимым не только сам факт обнаружения интратекальных антител, но и соотношение иммуноглобулинов в сыворотке крови и ЦСЖ, взятых в одни и те же сроки [26].

Помимо недостаточно высокой специфичности, у серологических методов есть и другие ограничения. Во-первых, существующие серологические методы исследования не позволяют достоверно дифференцировать имеющийся и перенесенный боррелиоз [29]. Во-вторых, не решен вопрос о критериях дифференциального диагноза персистирующей инфекции и реинфекции [29]. Наконец, динамика концентрации антител не позволяет оценить эффективность лечения больных боррелиозом [9].

Для выявления боррелий в тканях можно использовать темнопольную микроскопию, гистохимию и иммуногистохимию, но эти методы не получили широкого применения в клинической практике в силу технической сложности, низкой чувствительности и/или высокой стоимости [30].

Описано несколько случаев культурального выделения боррелий из тканей головного мозга пожилых больных. Однако, несмотря на высокую специфичность, этот метод подтверждения диагноза не только сложен, но и травматичен [30].

Кровь и ЦСЖ также можно исследовать культуральным методом, но его чувствительность и скорость выполнения оставляют желать лучшего [31]. В остром периоде болезни выделение культуры *B. burgdorferi* на среде Barbour — Stoenner —

Kelly возможно также из биоптатов кожи в области мигрирующей эритемы [5].

Длительность болезни также накладывает свои ограничения: боррелию удавалось выделить культуральным методом из ЦСЖ больных ранним, но не поздним нейроборрелиозом [31].

С увеличением сроков болезни большее значение приобретает ПЦР, материалом для которой может служить кровь, ЦСЖ, синовиальная жидкость, моча и биоптаты кожи [5, 32]. Простота выполнения ПЦР и её чувствительность существенно выше, чем бактериологии [31].

У больных нейроборрелиозом ДНК боррелий выявляется в моче значительно чаще, чем в крови. Интересно, что 90% чувствительность ПЦР мочи отмечается с 3-го по 6-й день этиотропной терапии, а до лечения составляет лишь 50%. Предполагается, что это может быть связано с массовой гибелью спирохет и в таком случае может служить одним из критериев эффективности лечения [31].

При обследовании на боррелиоз ПЦР определяет *OspA* ген, однако встречаются (особенно в Европе) различные варианты этого гена [31]. Ген, кодирующий флагеллин, гораздо консервативнее, но его выявление не позволяет дифференцировать европейские и американские штаммы боррелий. Более того, аналогичный ген есть у сальмонеллы тифа и кишечной палочки [31].

Важнейшим из неспецифических исследований при подозрении на нейроборрелиоз является микроскопия ЦСЖ. При нейроборрелиозе у всех или почти всех больных выявляют плеоцитоз (преимущественно лимфоцитарный, в диапазоне от 10 до 416 клеток в мкл) [18, 31, 33], однако с увеличением длительности болезни частота выявления плеоцитоза и его выраженность значительно снижаются [4, 19].

У 82% больных повышена концентрация общего белка, почти у всех выявляются боррелия-специфические олигоклональные полосы [11, 33]. Олигоклональные полосы служат индикатором хронического или недавно перенесенного воспаления тканей ЦНС или корешков спинномозговых нервов. Однако, помимо инфекционных болезней, они также могут выявляться при асептическом воспалении (особенно часто — при множественном склерозе) [33].

Концентрация глюкозы в ЦСЖ остаётся в пределах нормы [4].

По результатам МРТ у части больных можно выявить очаги демиелинизации в веществе головного мозга; очаговое поражение спинного мозга регистрируется редко [7]. Выявляются неспецифические множественные перивентрикулярные очаговые изменения в белом веществе головного мозга.

Электромиография при менингоорадикулоневрите позволяет выявить поражение на уровне

корешков, а иногда и проксимальных сегментов нервов, или вторичные аксональные нарушения. У большинства пациентов нарушения регистрируются на люмбосакральном уровне (L4, L5 и S1) [11].

Также для хронического боррелиоза характерно повышение концентрации воспалительных маркеров сыворотки крови: С-реактивного белка, сиаловых кислот и серомукоида [34].

Диагностика хронического Лайм-боррелиоза сама по себе остается трудной задачей даже при наличии современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Постановка диагноза «Хронический боррелиоз с поражением центральной нервной системы» особенно сложна ввиду полиморфизма клинических вариантов болезни и особенностей использования методов специфической лабораторной диагностики.

Применяя специфические и неспецифические лабораторные и инструментальные исследования при подозрении на нейроборрелиоз, клиницист должен не только оценить полученные результаты анализов, но и верно интерпретировать их в контексте имеющихся клинико-anamnestических данных.

Учитывая распространенность возбудителя, хронический Лайм-боррелиоз необходимо учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний с поражением центральной нервной системы на всей территории России.

Литература

1. Wormser GP, Shapiro ED. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Jun;18(6):831-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514824/>
2. Ali A, Vitulano L, Lee R, Weiss TR, Colson ER. Experiences of patients identifying with chronic Lyme disease in the health-care system: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2014 May 1;15:79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885888/>
3. Haugeberg G, Hansen IJ, Skarpaas T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in Southern Norway—an endemic area for Lyme borreliosis. *BMC Infect Dis*. 2014 Apr 5;14:185. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708707/>
4. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1438-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2172819/>
5. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):598-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214872/>
6. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, Swales P. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol Infect*. 2015 Feb;143(3):561-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814098/>
7. Спирин, Н.Н. Хронический боррелиозный энцефаломиелит / Н.Н. Спирин [и др.] // Медицинский альманах. — 2011. — Т. 14, № 1. — С. 161–164. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-borrelioznyy-entsefalomielit>
8. Мокрецова Е.В. Кожные проявления хронического клещевого боррелиоза / Е.В. Мокрецова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2005. — № 6. — С. 45–46.
9. Блажняя, Л.П. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор / Л.П. Блажняя, М.Г. Авдеева, Д.Ю. Мошкова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 73–89. — URL: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/2400>
10. Kuenzle S, von Büdingen HC, Meier M, Harrer MD, Ulrich E, Becher B, Goebels N. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis. *Infect Immun*. 2007 Aug;75(8):3842-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517881/>
11. Kaminsky AL, Maisonnobe T, Lenglet T, Psimaras D, Debs R, Viala K. Confirmed cases of Neuroborreliosis with involvement of peripheral nervous system: Description of a cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 2;99(40):e21986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019390/>
12. Doshi S, Keilp JG, Strobino B, McElhiney M, Rabin J, Fallon BA. Depressive Symptoms and Suicidal Ideation Among Symptomatic Patients With a History of Lyme Disease vs Two Comparison Groups. *Psychosomatics*. 2018 Sep-Oct;59(5):481-489. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606281/>
13. Vargas SE, McCarthy M, Boudreau M, Canfield D, Reece R, Flanagan T. Characterizing the Symptoms of Patients with Persistent Post-Treatment Lyme Symptoms: A Survey of Patients at a Lyme Disease Clinic in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2021 Apr 1;104(3):53-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789412/>
14. Shui Y, Tao W, Huang D, Li Y, Fan B. Spinal cord stimulation for chronic pain originating from Lyme disease. *Pain Physician*. 2012 Nov-Dec;15(6):511-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159969/>
15. Gimsing LN, Hejl AM. Normal pressure hydrocephalus secondary to Lyme disease, a case report and review of seven reported cases. *BMC Neurol*. 2020 Sep 16;20(1):347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938426/>
16. Randazzo JP, DiSpaltro FX, Cottrell C, Klainer AS, Steere AC, Bisaccia E. Successful treatment of a patient with chronic Lyme arthritis with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):908-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8169273/>
17. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни / Е.П. Шувалова [и др.] // СпецЛит. — 2015 — С. 328–339.
18. Sindic CJ, Depre A, Bigaignon G, Goubau PF, Hella P, Latte C. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a clinical and serological study of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Dec;50(12):1565-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3437290/>
19. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе / Н.С. Баранова, Н.Н. Спирин, В.А. Буланова // Медицинский совет. — 2012. — № 6. — С. 28–35. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-hronicheskom-laym-borrelioze>
20. Шперлинг, М.М. Клинические аспекты диагностики клещевого боррелиоза / М.М. Шперлинг [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 7. — С. 106–110. — URL: <https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/3883>
21. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза / Н.С. Баранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 2. — С. 90–96. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010218>
22. Matera G, Labate A, Quirino A, Lamberti AG, Borzà G, Barreca GS, Mumoli L, Peronace C, Giacotti A, Gambardella

A, FocÃ A, Quattrone A. Chronic neuroborreliosis by *B. garinii*: an unusual case presenting with epilepsy and multifocal brain MRI lesions. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):393-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180856/>

23. Haney C, Nahata MC. Unique expression of chronic Lyme disease and Jarisch-Herxheimer reaction to doxycycline therapy in a young adult. *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 20;2016:bcr2013009433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440843/>

24. Chakravarty KK, Webley M, Summers GD. A case of chronic Lyme arthritis in England. *Ann Rheum Dis.* 1991 Feb;50(2):134-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998391/>

25. Аляутдина, Л.В. Опыт применения иммуноферментного анализа для диагностики Лайм-боррелиоза / Л.В. Аляутдина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2018. — № 1. — С. 37–40. — URL: <http://medparasitology.com/wp-content/uploads/2019/11/Par1-18-19-21.pdf>

26. Соловей, Н.В. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины / Н.В. Соловей [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 55–63. — URL: <https://www.researchgate.net/publication/264976071>

27. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. *Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Sep;51(9):1215-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3225603/>

28. Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug;51(8):1007-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417107/>

29. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, van Vugt M, Starink MV, de Vries HJ, de Wever B, Spanjaard L, Hovius JW. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):368.e11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658524/>

30. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2008 Sep 25;5:40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817547/>

31. Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Jul;30(7):1646-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629318/>

32. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):229-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272083/>

33. Berek K, Hegen H, Auer M, Zinganel A, Di Pauli F, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One.* 2020 Sep 25;15(9):e0239453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977328/>

34. Миноранская, Н.С. Клинико-иммунологические аспекты хронических иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 61–66. — URL: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/712.html

References

1. Wormser GP, Shapiro ED. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Jun;18(6):831-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514824/>

2. Ali A, Vitulano L, Lee R, Weiss TR, Colson ER. Experiences of patients identifying with chronic Lyme disease in the health-care system: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2014 May 1;15:79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885888/>

3. Haugeberg G, Hansen IJ, Skarpaas T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in Southern Norway--an endemic area for Lyme borreliosis. *BMC Infect Dis.* 2014 Apr 5;14:185. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708707/>

4. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1438-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2172819/>

5. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):598-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214872/>

6. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, Swales P. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol Infect.* 2015 Feb;143(3):561-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814098/>

7. Spirin N.N., Baranova N.S., Fadeeva O.A., Shipova E.G., Stepanov I.O. Hronicheskiy borrelioznyy jencefalomielit // Medicinskiy al'manah. — 2011. — Т. 14, № 1. — С. 161–164. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-borrelioznyy-entsefalomielit>

8. Mokrecova E.V., Zhuravlev Ja.A., Zdanovskaja N.I., Burenkova V.V. Kozhnye projavlenija hronicheskogo kleshhevo-gorborrelioz// Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii. — 2005. — № 6. — С. 45–46.

9. Blazhnaja L. P., Avdeeva M. G., Moshkova D. Ju. Klinicheskie maski iksodovogo kleshhevo-gorborrelioz i slozhnosti diagnostiki: sistematicheskij obzor// Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 73–89. URL: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/2400>

10. Kuenzle S, von Büdingen HC, Meier M, Harrer MD, Ulrich E, Becher B, Goebels N. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis. *Infect Immun.* 2007 Aug;75(8):3842-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517881/>

11. Kaminsky AL, Maisonnobe T, Lenglet T, Pismaras D, Debs R, Viala K. Confirmed cases of Neuroborreliosis with involvement of peripheral nervous system: Description of a cohort. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 2;99(40):e21986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019390/>

12. Doshi S, Keilp JG, Strobino B, McElhiney M, Rabkin J, Falton BA. Depressive Symptoms and Suicidal Ideation Among Symptomatic Patients With a History of Lyme Disease vs Two Comparison Groups. *Psychosomatics.* 2018 Sep-Oct;59(5):481-489. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606281/>

13. Vargas SE, McCarthy M, Boudreau M, Canfield D, Reece R, Flanigan T. Characterizing the Symptoms of Patients with Persistent Post-Treatment Lyme Symptoms: A Survey of Patients at a Lyme Disease Clinic in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2021 Apr 1;104(3):53-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789412/>

14. Shui Y, Tao W, Huang D, Li Y, Fan B. Spinal cord stimulation for chronic pain originating from Lyme disease. *Pain Physician.* 2012 Nov-Dec;15(6):511-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159969/>

15. Gimsing LN, Hejl AM. Normal pressure hydrocephalus secondary to Lyme disease, a case report and review of seven reported cases. *BMC Neurol.* 2020 Sep 16;20(1):347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938426/>

16. Randazzo JP, DiSpaltro FX, Cottrill C, Klainer AS, Steere AC, Bisaccia E. Successful treatment of a patient with chronic Lyme arthritis with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):908-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8169273/>
17. Shuvalova E.P., Belozerv E.S., Beljaeva T.V., Zmushko E.I. Infekcionnye bolezni // SpecLit. — 2015 — S. 328–339.
18. Sindic CJ, Depre A, Bigaignon G, Goubau PF, Hella P, Latte C. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a clinical and serological study of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Dec;50(12):1565-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3437290/>
19. Baranova N.S., Spirin N.N., Bulanova V.A. Porazhenie nervnoj sistemy pri hronicheskom Lajm-borrelioze // Medicinskij sovet. — 2012. — № 6. — S. 28–35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoj-sistemy-pri-hronicheskom-lajm-borrelioze>
20. Shperling M.M., Tolokonskaja N.P., Fomenko N.V., Romanova E. V. Klinicheskie aspekty diagnostiki kleshhevogo borrelioza // Bjulleten' sibirskoj mediciny. — 2008. — № 7. — S. 106–110. URL: <https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/3883>
21. Baranova N.S., Spirin N.N., Shipova E.G., Stepanov I.O. Porazhenie nervnoj sistemy na otдалennyh stadijah Lajm-borrelioza // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. — 2010. — T. 110, № 2. — S. 90–96. URL: <https://www.media-sphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010218>
22. Matera G, Labate A, Quirino A, Lamberti AG, Borz  G, Barreca GS, Mumoli L, Peronace C, Giancotti A, Gambardella A, Foc  A, Quattrone A. Chronic neuroborreliosis by *B. garinii*: an unusual case presenting with epilepsy and multifocal brain MRI lesions. *New Microbiol*. 2014 Jul;37(3):393-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180856/>
23. Haney C, Nahata MC. Unique expression of chronic Lyme disease and Jarisch-Herxheimer reaction to doxycycline therapy in a young adult. *BMJ Case Rep*. 2016 Jul 20;2016:bcr2013009433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440843/>
24. Chakravarty KK, Webley M, Summers GD. A case of chronic Lyme arthritis in England. *Ann Rheum Dis*. 1991 Feb;50(2):134-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998391/>
25. Aljautdina L.V., Semenova T.A., Dovgalev A.S., Midjanik G.A. Opyt primeneniya immunofermentnogo analiza dlja diagnostiki Lajm-borrelioza // Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni. — 2018. — № 1. — S. 37–40. URL: <http://medparazitology.com/wp-content/uploads/2019/11/Par1-18-19-21.pdf>
26. Solovej N.V., Shherba V.V., Karpov I.A., Danilov D.E., Anis'ko L.A. Posledstvija perenesennogo kleshhevogo borrelioza: mify i real'nost' s pozicij dokazatel'noj mediciny // Infekcionnye bolezni. — 2013. — T. 11, № 2. — S. 55–63. URL: <https://www.researchgate.net/publication/264976071>
27. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. *Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Sep;51(9):1215-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3225603/>
28. Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis*. 1992 Aug;51(8):1007-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417107/>
29. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, van Vugt M, Starink MV, de Vries HJ, de Wever B, Spanjaard L, Hovius JW. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):368.e11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658524/>
30. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2008 Sep 25;5:40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817547/>
31. Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992 Jul;30(7):1646-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629318/>
32. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med*. 1994 Jan 27;330(4):229-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272083/>
33. Berek K, Hegen H, Auer M, Zinganell A, Di Pauli F, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One*. 2020 Sep 25;15(9):e0239453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977328/>
34. Minoranskaja N.S., Chernyh V.I., Tihonova E.P., Tjushevskaja O.A. Kliniko-immunologicheskie aspekty hronicheskikh iksodovyh kleshhevyyh borreliozov // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. — 2020. — T. 9, № 3. — S. 61–66. URL: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/712.html

Авторский коллектив:

Богданова Татьяна Владимировна — студентка Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: tbgdnv@yandex.ru

Рюмин Александр Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: infbol_8@pimunn.ru

Соболевская Оксана Львовна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: sol5584@yandex.ru



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА D

А.С. Железнова, К.А. Свири́н, М.Ю. Карташов

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Россия

Modern aspects of anti-viral therapy for hepatitis D

A.S. Zheleznova, K.A. Svirin, M.Yu. Kartashov

State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Novosibirsk, Russia

Резюме

Вирусный гепатит D (ВГД-инфекция) в 80–90 % случаев ухудшает прогноз течения вирусного гепатита В, ускоряя фиброз и приводя к циррозу печени или гепатоцеллюлярной карциноме. Гепатитом D страдают не менее 125 тысяч россиян, а в мире, по приблизительным оценкам, насчитывается 15–20 млн больных. К основным мерам борьбы с гепатитом D можно отнести повсеместную плановую вакцинацию против гепатита В и назначение эффективной этиотропной терапии. Детальное изучение строения генома вируса гепатита D и цикла его репликации позволяет разрабатывать целый ряд препаратов, таргетно блокирующих ключевые механизмы жизненного цикла вируса. В обзоре дается краткая характеристика вируса гепатита D, строение его генома, ключевых процессов его жизненного цикла и механизмов реализации генетической информации. В обзоре рассмотрены основные потенциальные мишени для таргетной противовирусной терапии ВГД-инфекции и описаны конкретные препараты (булевиртид, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот). Отдельно рассматривается механизм действия булевиртида, являющегося, согласно современным отечественным клиническим рекомендациям, ключевым элементом противовирусной терапии в качестве монотерапии или в сочетании с пегилированными интерферонами. Также рассматриваются перспективные препараты, воздействующие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDAg или снижающие продукцию поверхностных белков вируса гепатита В. С целью разработки безопасных, эффективных и экономически доступных лекарственных средств против гепатита D требуются дополнительные усилия, которые бы позволили обеспечить широкий доступ к лечению для тех, кто в нем отчаянно нуждается. Этим обуславливается важность дальнейшего более подробного изучения жизненного цикла вируса гепатита D с целью создания высокоэффективных противовирусных препаратов.

Ключевые слова: гепатит D, вирус гепатита D, противовирусная терапия, булевиртид, лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот.

Abstract

Viral hepatitis D (HDV infection) worsens the prognosis of HBV infection course in 80–90 % of cases, accelerating fibrosis and leading to liver cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Hepatitis D affects at least 125 000 people in Russia, and in the world, according to rough estimates, there are 15–20 million patients. The main measures to combat hepatitis D can be attributed to widespread scheduled vaccination against hepatitis B and the appointment of effective etiotropic therapy. A detailed study of the hepatitis D virus genome structure and its replication cycle allows the development of a number of drugs that target and block key mechanisms of the virus life cycle. This review provides a brief characterization of hepatitis D virus, its genome structure, key processes of its life cycle and mechanisms of genetic information realization. The review considers the main potential targets for targeted antiviral therapy of HDV infection and describes specific drugs (bulevirtide, lonafarnib, nucleic acid polymers). The review describes the mechanism of action of bulevirtide, which according to the current national clinical guidelines is a key element of antiviral therapy as monotherapy or in combination with pegylated interferons. Promising drugs affecting the processes of synthesis and post-translational modification of HDAg or reducing the production of surface proteins of hepatitis B virus are also considered. Further efforts are needed to develop safe, effective and cost-effective drugs against hepatitis D to ensure that treatment is widely available to those who desperately need it. Therefore, it is important that the life cycle of the hepatitis D virus be studied further, in greater detail, in order to develop highly effective antiviral drugs.

Key words: hepatitis D, hepatitis D virus, antiviral therapy, bulevirtide, lonafarnib, nucleic acid polymers.

Введение

Общая характеристика возбудителя

Вирус гепатита D (ВГД) является единственным представителем рода *Deltavirus* семейства *Kolmioviridae*. Данный возбудитель был обнаружен в 1977 г. Маркусом Ризетто (Турин, Италия). ВГД считается одним из самых маленьких вирусов, размер его вириона составляет всего 36–43 нм в диаметре [1]. Геном ВГД представлен одноцепочечной кольцевой РНК отрицательной полярности длиной около 1700 нуклеотидов, которая образует палочковидную вторичную структуру из-за спаривания комплементарных GC оснований [2–4]. Геномная РНК является уникальной среди вирусов животных и человека, при этом ВГД имеет общие черты с некоторыми виридами растений, включая механизм репликации, в процессе которого используются РНК-полимеразы. Геном ВГД содержит единственную открытую рамку считывания, кодирующую белок HDaG, который может быть представлен двумя изоформами: S-HDaG (small, малая изоформа) и L-HDaG (large, большая изоформа) [1]. Обе изоформы синтезируются на матрице РНК ВГД, однако для синтеза L-HDaG используется удлинённая мРНК, транскрибируемая с отредактированной геномной вирусной РНК, вследствие чего L-HDaG также удлиняется на 19–20 аминокислотных остатков (в зависимости от генотипа) [5].

Вирион ВГД представлен рибонуклеопротеидом, упакованным в фосфолипидную оболочку с интегрированными белками вируса гепатита В (ВГВ) (S-, M- и L-изоформы HBsAg) (рис. 1) [6].

Так как ВГД представляет собой сателлитный вирус, для формирования инфекционных частиц которого требуются белки ВГВ, то продуктивное инфицирование ВГД возможно только на фоне ВГВ-инфекции. Ряд экспериментальных исследований, проводимых на животных моделях и культурах клеток, показал возможность формирования инфекционных частиц ВГД с включением в оболочку белков других вирусов, отличных от ВГВ (например, представителей родов *Vesiculovirus*, *Orthoflavivirus* и *Hepacivirus*). Однако на данный момент нет достоверных клинических случаев обнаружения таких вариантов вирионов ВГД у человека [1, 7–10].

Жизненный цикл ВГД

ВГД имеет наибольший тропизм к гепатоцитам, хотя было показано, что он также может поражать другие клетки (эндотелиальные клетки, клетки-предшественники гемопоэза, нейрональные клетки и моноциты/макрофаги) [13]. За счет наличия HBsAg в своей оболочке ВГД использует тот же механизм проникновения в клетку, что и ВГВ. Вначале вирионы ВГД прикрепляются к гепарансульфат протеогликанам (Heparan Sulfate Proteoglycans, HSPGs) на поверхности клетки [14], а затем свя-

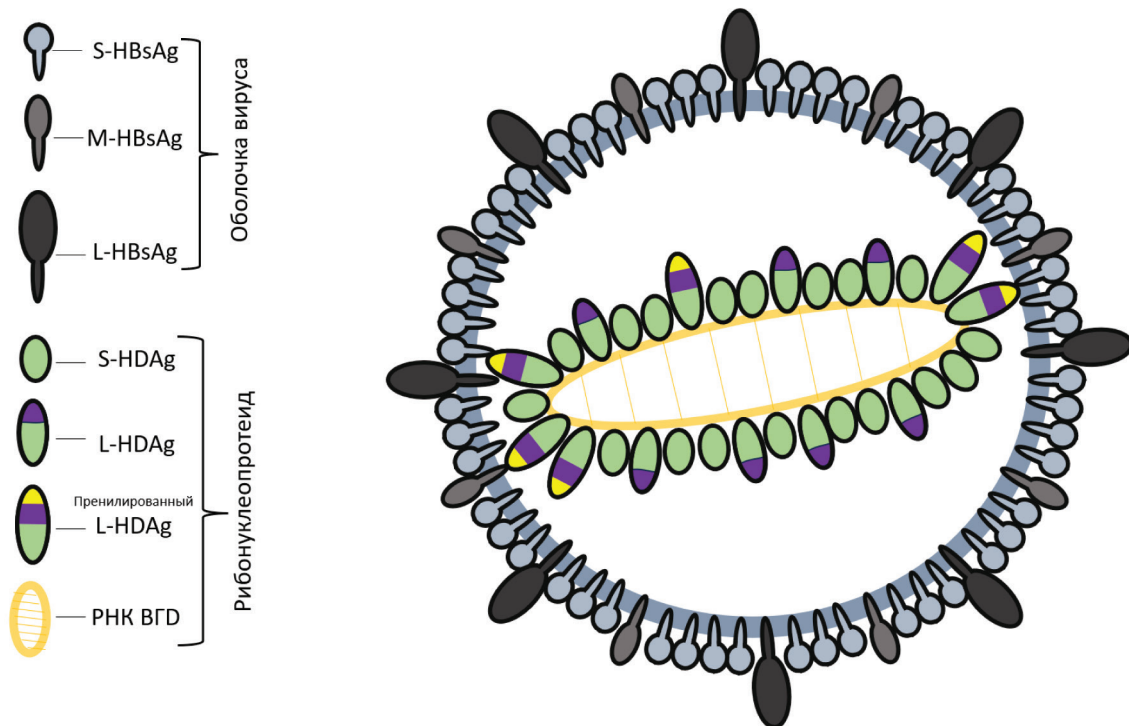


Рис. 1. Схематическое строение вириона ВГД

зываются с рецептором желчных кислот, являющимся полипептидом, участвующим в транспорте таурохолат натрия (human Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide, hNTCP), и проникают в клетку путем эндоцитоза по клатрин-зависимому пути [15, 16].

После проникновения в клетку рибонуклеопротеид освобождается от фосфолипидной оболочки и транспортируется в ядро, где запускается круговой цикл синтеза антигена на матрице генома и синтеза на матрице антигена генома ВГД с участием клеточного фермента РНК-полимеразы II [6].

На матрице генома синтезируется мРНК для S-HDAg. Редактирование антигена происходит с участием клеточного фермента аденозиндезаминазы-1 (ADAR-1), превращающей аденозин в инозин, который распознается полимеразой как гуанин. Таким образом стоп-кодон (UAG) для S-HDAg становится триптофановым кодоном (UGG) для L-HDAg, что приводит к присоединению на этапе трансляции дополнительных 19 аминокислотных остатков к L-HDAg по сравнению с S-HDAg [6, 17].

L-HDAg подвергается посттрансляционной модификации в цитоплазме — пренилированию (присоединению к белку липофильных изопренильных радикалов, придающих молекуле гидрофобные свойства). В ходе такой модификации к L-HDAg присоединяется фарнезилный радикал из фарнезилпирофосфата с участием клеточного фермента фарнезилтрансферазы [1, 6].

Белки ВГД, помимо основной структурной функции (формирование рибонуклеопротеида), также обладают рядом регуляторных функций. Так, S-HDAg инициирует и поддерживает репликацию, а L-HDAg, напротив, ингибирует репликацию и способствует формированию рибонуклеопротеидного комплекса. Особенно важна пренилированная форма L-HDAg при сборке вириона на этапе включения рибонуклеопротеидного комплекса в оболочку с HBsAg [18].

После синтеза белки ВГД транспортируются в ядро, где происходит сборка рибонуклеопротеидного комплекса из вновь синтезированной (—) РНК, S- и L-HDAg [6].

HBsAg локализуется вне ядра в комплексе Гольджи, куда транспортируются рибонуклеопротеиды будущих вирионов ВГД, где они «одеваются» в оболочку с включенными белками HBsAg. Оболочка ВГД может быть сформирована только S-HBsAg, однако, поскольку домен связывания с рецептором находится в L-HBsAg, инфицировать гепатоциты смогут только вирионы ВГД, содержащие L-HBsAg. В завершении своего жизненного цикла готовые вирионы секретируются из клетки [6].

Эпидемиология, патогенез и клиническое течение

Глобальная оценка показала, что общая распространенность ВГД в мире варьирует от 4,5 до 14,6% среди носителей ВГВ, что соответствует около 72 млн пациентов. Наиболее часто ВГД-инфекция регистрируется на Ближнем Востоке, в северной части Африки и некоторых странах Средиземноморья [1, 19, 20].

На данный момент выделяют 8 генотипов ВГД, различающихся между собой до 35% по нуклеотидной последовательности генома [6]. Наиболее распространенным во всем мире является генотип 1, который ассоциирован с более тяжелым течением инфекции, прогрессированием в цирроз печени, развитием гепатоцеллюлярной карциномы и плохим ответом на интерферонотерапию [11, 12]. Распространение других генотипов имеют следующую географическую локализацию: генотип 2 — Япония, Китай, а также встречается на территории Якутии; генотип 3 — Южная Америка (Бразилия, Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор); генотип 4 — Япония, Китай. Генотипы 5, 6, 7, 8 распространены в Западной и Центральной Африке.

Точная распространенность ВГД-инфекции в России неизвестна, поскольку пациенты с ВГД-инфекцией не подлежат обязательной регистрации, в отличие от пациентов с гепатитом В и С. Об эпидемиологической ситуации можно судить только по результатам отдельных научных исследований, основанных прежде всего на частоте выявления серологических маркеров anti-HDV среди людей, положительных по HBsAg. Показано, что на территории России существуют регионы с высокой распространенностью ВГД (эндемичные зоны), такие как Республика Тыва, Республика Саха (Якутия), Республика Дагестан, где встречаемость ВГД-инфекции среди инфицированных ВГВ может достигать 35% [21, 22]. Причины такой широкой распространенности ВГД в эндемичных регионах РФ до сих пор не выяснены.

Пути передачи ВГД аналогичны таковым при ВГВ: парентеральный (переливание крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания), половой путь, от инфицированной матери к ребёнку при родах. К группам высокого риска коинфицирования ВГД и ВГВ относятся представители ряда коренных народов, проживающих на эндемичных территориях, потребители инъекционных наркотиков, а также пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирусом гепатита С (ВГС). Также потенциально к группам повышенного риска можно отнести пациентов, находящихся на гемодиализе; мужчин, практикующих секс с мужчинами, и работников секс-индустрии [1, 11].

Сочетанная ко-инфекция ВГВ и ВГД связана с более быстрым прогрессированием цирроза и печеночной недостаточности и более высокими показателями формирования гепатоцеллюлярной карциномы, чем при моноинфекции ВГВ [23 – 25].

Возможны два варианта заражения ВГД по отношению к инфицированию ВГВ — одновременное (коинфекция) и последовательное (суперинфекция). Одновременное попадание в организм ВГД и ВГВ приводит к развитию острого гепатита с высокой частотой элиминации обоих возбудителей (до 95%). Однако также резко возрастает вероятность фульминантного течения болезни. Развитие ВГД-инфекции на фоне уже имеющейся ВГВ-инфекции, напротив, характеризуется высокой частотой хронизации (более 90%) [7, 26].

Противовирусная терапия ВГД-инфекции

Поскольку жизненный цикл ВГД напрямую зависит от белков оболочки ВГВ, то вакцина против ВГВ, которая представляет собой рекомбинантный HBsAg, также эффективна при выработке иммунитета против ВГД-инфекции. Однако существует ряд медицинских противопоказаний к применению данной вакцины, а также не всегда соблюдаются полный охват и оптимальные сроки вакцинации в силу разнообразных причин. Кроме того, у различных генетических вариантов ВГВ описан ряд мутаций вакцинного ускользания, что может существенно снижать эффективность вакцинации по отношению к таким изолятам вируса [27 – 29]. Иммунизация против гепатита В не защищает от ВГД тех, кто уже инфицирован ВГВ [6]. Данные факты обуславливают актуальность работ по поиску оптимальных схем лечения ВГД — инфекции и разработки противовирусных препаратов.

Интерферонотерапия ВГД-инфекции

Традиционным лечением вирусных инфекций являются цитокины: интерфероны (ИФН) и индукторы интерферонов.

Первое поколение интерферонов представлено природными интерферонами (Интерферон альфа), применяется в основном для лечения гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Второе поколение интерферонов включает рекомбинантные интерфероны (Интерферон альфа-2b) и пегилированные формы интерферонов (ПегИФН) ((пегинтерферон альфа-2a и пегинтерферон альфа-2b), являющиеся рекомбинантными препаратами ИФН, модифицированных полиэтиленгликолем для повышения длительности их циркуляции в периферической крови [30].

При лечении ВГВ- и ВГД-инфекций в клинической практике назначаются пегИФН-α согласно официальным клиническим рекомендациям.

Противовирусные функции ИФН-α проявляет за счёт взаимодействия ИФН-α с рецепторами ИФН-α, которые связаны с тирозинкиназами семейства *Janus*, активирующими белки семейства STAT (signal transducer and activator of transcription, сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) путём их фосфорилирования. STAT-белки индуцируют транскрипцию определённых генов, подавляющих репликацию вируса в клетке. Основными эффектами действия ИФН-α на клетку являются:

1. Увеличение экспрессии генов протеинкиназы R (серинтреониновая киназа), которая контролирует процессы транскрипции и трансляции. Синтезируемый профермент активируется при взаимодействии с двуспиральной РНК вирусов и фосфорилирует фактор инициации трансляции eIF2α. Это приводит к формированию комплекса факторов инициации трансляции с гуанозиндифосфатом (eIF2α-GDP-eIF1β), ингибирующего транскрипцию РНК в инфицируемой вирусом клетке.

2. Увеличение экспрессии генов, кодирующих 2'5'-олигонуклеотидсинтетазу — мультиферментную систему, катализирующую синтез 2'5'-олигоаденилатов. При связывании 2'5'-олигоаденилатов с неактивной РНКазой L происходит димеризация этого фермента, сопровождающаяся его активацией. Активная РНКазы L обладает эндонуклеазной активностью в отношении одноцепочечной вирусной РНК.

3. Индукция белков МхА. Эти белки семейства динаминов обладают активностью ГТФазы. МхА способен к самосборке в олигомерные комплексы, ингибирующие транскрипцию вирусных белков и другие этапы жизненного цикла вирусов [31, 32].

Дополнительно ИФН-α: активирует метаболическую, фагоцитарную, бактерицидную активность макрофагов; стимулирует дифференцировку и повышает активность дендритных клеток и экспрессию ими костимулирующих молекул; усиливает выработку провоспалительных цитокинов, интерлейкина 12, ИФН-γ; усиливает дифференцировку Т-хелперов типа Th1, стимулирует клеточный иммунный ответ [33].

Одним из главных ограничений применения ИФН-α является его плохая переносимость многими пациентами. Прием ИФН-α сопровождается большим спектром нежелательных системных эффектов вследствие низкой специфичности: головными болями, миалгиями, артралгиями, анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, обострением психических заболеваний и др. [6].

Находящиеся сейчас в 3 фазе клинических испытаний интерфероны 3-го поколения (ИФН-λ) обладают явным преимуществом, так как связываются со своим рецептором, который экспресси-

руется тканеспецифичным образом, в первую очередь в эпителиальных тканях легких, печени и кишечника, и следовательно, имеют гораздо меньше побочных действий [6, 34, 35].

Таргетная противовирусная терапия ВГD-инфекции

Изучение ключевых стадий жизненного цикла ВГD позволяет выделить ряд потенциальных мишеней для таргетной противовирусной терапии ВГD-инфекции (рис. 2):

- 1) конкурентное блокирование рецепторов на поверхности гепатоцитов;
- 2) воздействие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDAg;
- 3) снижение продукции поверхностных белков ВГВ;
- 4) снижение репликации ВГD.

Конкурентное блокирование рецепторов на поверхности гепатоцитов

Первой стадией жизненного цикла ВГD, на которую может быть нацелена таргетная противовирусная терапия, является проникновение вируса в клетку. Ингибитором проникновения вирусов ВГВ и ВГD является булевирид. Препарат одоб-

рен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) в 2020 г., а также входит в современные отечественные клинические рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита D у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с пегИФН-α.

Булевирид представляет собой синтетический липопептид миристоилированного ряда, аналог NTCP-связывающий домена pre-S1 L-HBsAg [36]. Связываясь с рецептором, он блокирует проникновение вируса в гепатоциты, тем самым предотвращая развитие инфекции [37]. При применении булевирида, наряду со снижением вирусной нагрузки, происходит уменьшение воспалительного и цитолитического процессов в печени, что проявляется снижением сывороточной активности печеночных аминотрансфераз. Развитие резистентности вируса к данному препарату маловероятно, поскольку точкой приложения данного лекарственного средства является клеточный рецептор [38]. Анализ эффективности булевирида по данным различных клинических исследований представлен в таблице.

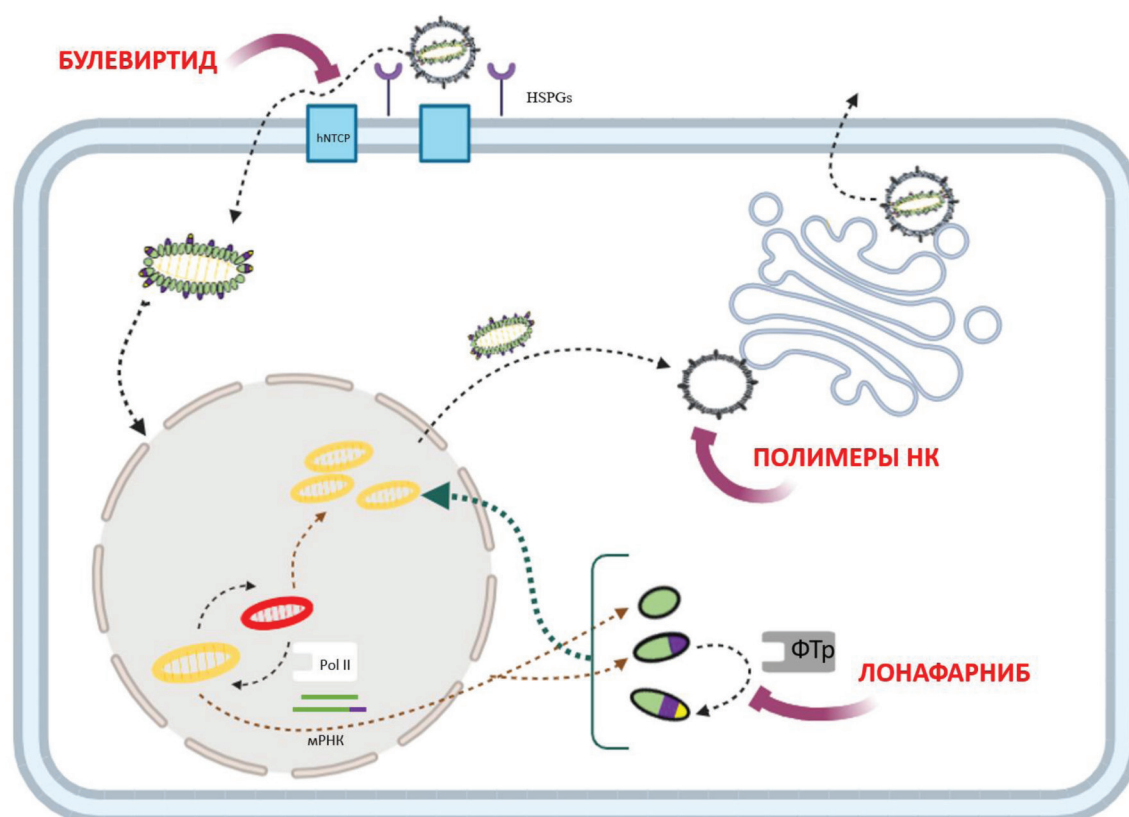


Рис. 2. Ключевые моменты жизненного цикла ВГD, являющиеся основными мишенями таргетной противовирусной терапии

Таблица

Анализ эффективности (достижение устойчивого вирусологического ответа на 48-ю неделю – УВО 48 нед.) различных схем применения булевирида

Используемая схема	УВО 48 недель	Обследуемая группа пациентов			Ссылка
		Характеристика группы пациентов	Объем выборки	Страна	
Булевирид 2 мг	52,6%	ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом D	19	Франция	[41]
	78%	Пациенты с компенсированным циррозом печени, связанным с HDV, и клинически значимой портальной гипертензией	19	Нет данных	[42]
	74%	Пациенты с хроническим гепатитом D с декомпенсированным заболеванием печени	19	Германия, Австрия, Италия	[43]
	12%	Пациенты с хроническим гепатитом D, с компенсированным циррозом печени или без него	49	США	[44]
Булевирид 10 мг	12%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]
	20%	Пациенты с хроническим гепатитом D, с компенсированным циррозом печени или без него	50	США	[44]
Булевирид 2 мг + ИФН	71,4%	ВИЧ-инфицированные пациенты с хроническим гепатитом D	7	Франция	[41]
	26%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]
Булевирид 10 мг + ИФН	46%	Пациенты с хроническим гепатитом D	50	США	[45]

Во время клинических испытаний было показано, что препарат хорошо переносится, однако у некоторых пациентов наблюдается бессимптомное дозозависимое повышение уровня желчных кислот в крови [6]. Наблюдаемое незначительное повышение желчных кислот можно нивелировать путем фармакологического ингибирования их поглощения в подвздошной кишке, увеличивая потерю желчных кислот с калом. С этой целью наиболее широко применяются в клинической практике холестирамин, колестид, колесевилам.

Детальное изучение строения белка hNTCP позволило определить два наружных участка, взаимодействующих с доменом preS1 HBsAg (или его синтетическим аналогом булевиридом), и участок связывания солей желчных кислот, находящийся во внутреннем канале. Это позволяет булевириду избирательно блокировать связывание вируса с hNTCP, практически не затрагивая его физиологическую функцию транспорта желчных солей [39].

Лекарственная форма препарата представлена лиофилизатом для приготовления раствора для подкожного введения 2 мг (содержимое ампулы растворяют в 1 мл воды для инъекций) [40].

Препарат характеризуется высокой биодоступностью (85%) и достигает максимальной концентрации уже через полчаса. Булевирид характеризуется дозозависимой фармакокинетикой и метаболизируется в печени с образованием типичных

продуктов распада аминокислот: воды, аммиака, углекислого газа. Почки в выведении неизмененного булевирида не участвуют, период полураспада составляет 3–8 ч [40].

После постановки точного диагноза на основе результатов лабораторных и других исследований пациентам назначается комбинация пегИФН-α с булевиридом в случае непереносимости интерферонов назначается монотерапия булевиридом (рис. 3).

hNTCP является котранспортером не только для солей желчных кислот, но также для ряда лекарственных средств: производных желчных кислот, статинов (симвастатин, розувастатин и др.), глюкокортикоидов (метилпреднизолон и др.), блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, нитрендипин, дилтиазем и др.), НПВС (индометацин, кетопрофен и др.) и др. [46]. Взаимодействие данных лекарственных средств с булевиридом на данный момент изучено недостаточно. Субстраты, обладающие сродством к hNTCP являются потенциальными кандидатами для дальнейшей разработки новых препаратов, блокирующих проникновение ВГВ и ВГД в клетку, однако уже известно, что не все такие субстраты способны ингибировать вирусную инфекцию. В связи с этим ведутся поиски новых активных молекул природного и синтетического происхождения, которые бы конкурентно ингибировали связывание ВГД со своим рецептором. На сегодняшний момент активно исследуют



Рис. 3. Схема противовирусной терапии хронического вирусного гепатита D у взрослых с применением булевертида (согласно Клиническим рекомендациям, утвержденным 24.08.2021 г.)

ся молекулы из растительных экстрактов, для которых характерно такое действие: куркумин [47], эргостерола пероксид [48], производные бетулина [49], ванитрацин [50] и др.

Воздействие на процессы синтеза и посттрансляционной модификации HDaG

Перспективной мишенью для таргетного лечения ВГД-инфекции также является клеточный фермент фарнезилтрансфераза, обуславливающий процесс пренилирования L-HDaG и играющий важную роль в жизненном цикле вируса [5].

Наиболее известным представителем класса ингибиторов фарнезилтрансферазы является препарат лонафарниб. Изначально лонафарниб разрабатывался как средство, применяемое для лечения онкологических заболеваний. Однако его применение в комбинации с химиотерапией вызывало значительные побочные эффекты, поэтому для противоопухолевой терапии стали рассматриваться препараты с лучшей переносимостью. Лонафарниб же, в свою очередь, стал потенциальным лекарственным препаратом для лечения ВГД-инфекции [6].

Препарат представляет собой ингибитор фарнезилтрансферазы непептидного строения (трициклическое производное карбоксиамида). Лонафарниб, блокируя реакцию пренилирования, препятствует процессу сборки вируса [51, 52].

Лонафарниб характеризуется высоким барьером для формирования резистентности к нему, т.к. действует на клеточную мишень. Важно отметить, что планируемое применение препарата в противоопухолевой терапии позволило собрать довольно большую базу сведений о переносимости препарата и его возможных нежелательных эффектах. Для препарата характерны выраженные нежелательные эффекты, связанные с же-

лудочно-кишечным трактом: диспепсические расстройства, тошнота, рвота. Комбинирование лонафарниба с ингибитором цитохрома CYP3A4 ритонавиром позволило существенно повысить переносимость препарата за счет снижения дозы вводимого препарата с поддержкой эффективной концентрации в крови. Таким образом, в дальнейшем стала исследоваться комбинация лонафарниба с ритонавиром (в дозировке каждого препарата по 100 мг) [6, 51].

На данный момент лонафарниб находится на 3-й фазе клинических испытаний. В августе 2023 г. завершилось одно из международных многоцентровых исследований, однако пока результаты не опубликованы (наименование протокола испытаний: «Рандомизированное, частично двойное слепое исследование III фазы с дизайном по типу «матрицы» для оценки эффективности и безопасности лечения лонафарнибом 50 мг/ритонавиром 100 мг, применяемым два раза в сутки в сочетании с ПЭГ ИФН-альфа-2а в дозе 180 мкг или без него в течение 48 недель в сравнении с монотерапией ПЭГ ИФН-альфа-2а и плацебо у пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита дельта, которым проводят поддерживающую нуклеозидную (нуклеотидную) анти-HBV терапию (D-LIVR)»).

Снижение продукции поверхностных белков ВГВ

На сегодняшний день активно ведутся поиски молекул, способных снизить или нарушить синтез поверхностных белков HBsAg, что также могло бы заблокировать процесс сборки новых вирионов ВГД. Одной из групп препаратов, для которых показано такое действие, является новый класс полимеров нуклеиновых кислот (NAP, Nucleic acid polymers). Пока единственный представитель данного класса — REP 2139 [53]. NAP представляют

собой одноцепочечные фосфоротионатные олигонуклеотидные отрицательно заряженные сополимеры чередующихся аденозина и цитидина. Многочисленные исследования на мышках, утках, приматах и людях показали их ингибирующую активность в отношении широкого спектра вирусов. Механизм их действия не совсем ясен, однако предполагается, что он обусловлен их взаимодействием с гидрофобными структурами вириона ВГД [3, 6, 54].

Блокирование или снижение репликации ВГД

Еще одной ключевой стадией жизненного цикла ВГД, блокирование которой являлось бы перспективным механизмом для создания таргетного противовирусного препарата, считается стадия репликации. Однако ВГД, в отличие от вирусов гепатитов В или С, использует для этих целей не собственную полимеразу, а ферменты клетки-хозяина. Вследствие особой функциональной важности и консервативности этого класса ферментов РНК-полимераза II не может быть рассмотрена в качестве потенциальной мишени для терапии [6].

Заключение

Коинфекция вирусами гепатита D и В считается наиболее тяжелой формой хронического вирусного гепатита ввиду более стремительного развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что приводит к летальному исходу.

Для сокращения глобального бремени хронического гепатита В и разработки безопасных, эффективных и экономически доступных лекарственных средств против гепатита D требуются дополнительные усилия, которые позволили бы обеспечить широкий доступ к лечению для тех, кто в нем отчаянно нуждается. Этим обуславливается важность дальнейшего, более подробного изучения жизненного цикла ВГД с целью найти мишень, которая бы позволила снизить или заблокировать процесс репликации и транскрипции вирусной РНК.

Наличие в мире и, в частности, в России регионов с широкой распространенностью ВГД указывает на необходимость разработки специальных программ по диагностике, профилактике и этиотропной терапии этой опасной инфекции. В России согласно клиническим рекомендациям, обновленным в 2021 г., для лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом D, помимо использования интерферонотерапии, рекомендовано назначение этиотропного противовирусного препарата булевиртид, который может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинированной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено в рамках реализации государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора № 2/22 (№ 122040600156-3 в ЕГИСУ НИОКТР).

Литература

1. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–2387. doi:10.1001/jama.2023.23242
2. Lin, B. C., Defenbaugh, D. A. & Casey, J. L. Multimerization of hepatitis delta antigen is a critical determinant of RNA binding specificity. *J. Virol.* 84, 1406–1413 (2010).
3. Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D-what is changing? *J Viral Hepat.* 2022; 29(4): 240-251. doi:10.1111/jvh.13651
4. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2152 clinical strains. *Hepatology* 2017; 66:1826–1841. doi: 10.1002/hep.29574.
5. Vogt, A.; Wohlfart, S.; Urban, S.; Mier, W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 10817. <https://doi.org/10.3390/ijms231810817>
6. Pierre Khalfi, Patrick T. Kennedy, Karim Majzoub, Tarik Asselah, Hepatitis D virus: Improving virological knowledge to develop new treatments, *Antiviral Research*, Volume 209, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105461>.
7. Thiyagarajah, K.; Basic, M.; Hildt, E. Cellular Factors Involved in the Hepatitis D Virus Life Cycle. *Viruses* 2023, 15, 1687. <https://doi.org/10.3390/v15081687>
8. Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on hepatitis delta virus replication. *Antiviral Res* 2020; 179:104812doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104812.
9. Chemin I, Pujol FH, Scholtes C, Loureiro CL, Amirache F, Levreux M, et al. Preliminary evidence for hepatitis delta virus exposure in patients who are apparently not infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2021; 73:861–864. doi: 10.1002/hep.31453.
10. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
11. Abbas Z, Abbas M. An Insight Into the Factors Affecting the Prevalence and Natural History of Hepatitis D. *Cureus*. 2023 Aug 12;15(8):e43362. doi: 10.7759/cureus.43362.
12. Miao Z, Zhang S, Ma Z, Hakim MS, Wang W, Peppelenbosch MP, et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus. *J Viral Hepat* 2019; 26:183–190. doi: 10.1111/jvh.13010.
13. Verrier ER, Colpitts CC, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Cell Culture Models for the Investigation of Hepatitis B and D Virus Infection. *Viruses*. 2016 Sep 20;8(9):261. doi: 10.3390/v8090261.
14. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
15. Herrscher C, Pastor F, Burlaud-Gaillard J, Dumans A, Seigneuret F, Moreau A, Patient R, Eymieux S, de Rocquigny H, Hourieux C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell Microbiol.* 2020 Aug;22(8):e13205. doi: 10.1111/cmi.13205.

16. Koh, C., Da, B. L., & Glenn, J. S. (2019). Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Coinfection. *Clinics in Liver Disease*. doi:10.1016/j.cld.2019.04.005
17. Dziri, S.; Rodriguez, C.; Gerber, A.; Brichler, S.; Alloui, C.; Roulot, D.; Deny, P.; Pawlotsky, J.M.; Gordien, E.; Le Gal, F. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses* 2021, 13, 1572.
18. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.
19. Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis*. 2023 Aug;43(3):293-304. doi: 10.1055/a-2133-8614.
20. Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, Mansouri A. Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2020 Feb;40 Suppl 1:54-60. doi: 10.1111/liv.14356.
21. Балмасова, И.П. Коинфекция вирусами гепатитов в и дельта: молекулярная биология возбудителей и перспективы фармакотерапии / И.П. Балмасова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2018. — № 2. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koinfektsiya-virusami-gepatitov-v-i-delta-molekulyarnaya-biologiya-vozbuditeley-i-perspektivy-farmakoterapii>.
22. Исаева, О.В. Вирусный гепатит дельта: недооцененная угроза // О.В. Исаева, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 2. — С. 72 — 79. — <101': 10.24411/2305-3496-2019-12010.
23. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.
24. Nathalie Mentha, Sophie Clement, Francesco Negro, Dulce Alfaite, A review on hepatitis D: From virology to new therapies, *Journal of Advanced Research*, Volume 17, 2019, Pages 3-15, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>.
25. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4580-4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580.
26. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
27. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B [Escape mutants of hepatitis B virus]. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Apr;32(2):190-7. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300008.
28. Tong, S., Li, J., Wands, J. R., & Wen, Y. (2013). Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections*, 2(3), e10–e10. doi:10.1038/emi.2013.10
29. Lazarevic, I.; Banko, A.; Miljanovic, D.; Cupic, M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses* 2019, 11, 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
30. Ершов, Ф.И. Применение интерферонов 1-го и 2-го типов при вирусных инфекциях / Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. — 2013. — № S1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-interferonov-1-go-i-2-go-tipov-pri-virusnyh-infektsiyah>
31. Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassianides C. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med*. 1989. Vol. 321, N 22. P. 1506-1510. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198911303212204>
32. Иммунология по Ярилину : учебник / под ред. С.А. Недоспасова, Д.В. Купраша. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 808 с. — ISBN 978-5-9704-4552-5. — DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808>.
33. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 3, Suppl 1. P. 112S-121S. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510260720>
34. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016 Jan;21(1):167-171. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.
35. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog*. 2008 Mar 14;4(3):e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017. PMID: 18369468; PMCID: PMC2265414.
36. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1200-1211. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484770.
37. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T. et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016; 65: 483-489
38. Robert G. Gish MD Advances in Viral Hepatitis B and D: Moving Toward The Goals of Elimination Edited, USA, Volume 27, Issue 4, Pages 791-1022, A1-A6 (November 2023)
39. Zakrzewicz, Dariusz and Geyer, Joachim. "Interactions of Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide with host cellular proteins upon hepatitis B and D virus infection: novel potential targets for antiviral therapy" *Biological Chemistry*, vol. 404, no. 7, 2023, pp. 673-690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2022-0345>
40. Бувевиртид / [Электронный ресурс] // rlsnet.ru : [сайт]. — URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bulevirdid-3941>
41. de Lédinghen V, Fougereou-Leurent C, Le Pabic E, Pol S, Alfaite D, Lacombe K, Hilleret MN, Lascoux-Combe C, Minello A, Billaud E, Rosa I, Gervais A, Ratziv V, Ganne N, Pageaux GP, Leroy V, Loustaud-Ratti V, Mathurin P, Chas J, Jezequel C, Métivier S, Dumortier J, Arpurt JP, Asselah T, Roche B, Le Gruyer A, Valantin MA, Scholtès C, Gordien E, Tual C, Kortebi A, Coulibaly F, Rosenthal E, Subic-Levrero M, Roulot D, Zoulim F; ANRS HD EP01 BuleDelta study group. Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. *JHEP Rep*. 2024 Mar 26;6(8):101057. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101057.
42. Degasperi E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, Facchetti F, Loglio A, Monico S, Fraquelli M, Costantino A, Ceriotti F, Zoulim F, Lampertico P. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1525-1531. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.
43. Dietz-Fricke C, Degasperi E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, Grottenthaler JM, Berg CP, Sprinzl K, Zeuzem S, Gdiker J, Schlevogt B, Herta T, Wiegand J, Soffredini R, Wedemeyer H, Deterding K, Reiberger T, Lampertico P. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000847.
44. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze Zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, Lampertico P; MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429.

45. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pantea V, Lazar S, Placinta G, Gherlan GS, Bogomolov P, Stepanova T, Morozov V, Syutkin V, Sagalova O, Manuilov D, Mercier RC, Ye L, Da BL, Chee G, Lau AH, Osinusi A, Bourliere M, Ratzu V, Pol S, Hilleret MN, Zoulim F. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):133-143. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.
46. Zhentao Zhang, Qi Zhang, Yiwen Zhang, Yutao Lou, Luqi Ge, Wanli Zhang, Wen Zhang, Feifeng Song, Ping Huang, Role of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in HBV-induced hepatitis: Opportunities for developing novel therapeutics, *Biochemical Pharmacology*, Volume 219, 2024, 115956, ISSN 0006-2952, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115956>.
47. Thongsri P, Pewkliang Y, Borwornpinyo S, Wongkajornsilp A, Hongeng S, Sa-Ngiamsumton K. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. *Sci Rep*. 2021 Sep 27;11(1):19125. doi: 10.1038/s41598-021-98243-x. PMID: 34580340; PMCID: PMC8476618.
48. Hsing Huang, Hsiu-Chen Huang, Wei-Chung Chiou, Lie-Chwen Lin, Jui-Chieh Chen, Hui-Kang Liu, Yu-Heng Lai, Cheng Huang, Ergosterol peroxide inhibits HBV infection by inhibiting the binding of the pre-S1 domain of LHBsAg to NTCP, *Antiviral Research*, Volume 195, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105184>.
49. Kirstgen, M.; Mller, S.F.; Lowjaga, K.A.A.T.; Goldmann, N.; Lehmann, F.; Alakurtti, S.; Yli-Kauhaluoma, J.; Baringhaus, K.-H.; Krieg, R.; Glebe, D.; et al. Идентификация новых ингибиторов проникновения HBV / HDV с помощью виртуального скрининга под руководством фармакофора и QSAR. *Вирусы* 2021, 13, 1489. <https://doi.org/10.3390/v13081489>
50. Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol*. 2015 Dec;89(23):11945-53. doi: 10.1128/JVI.01855-15. Epub 2015 Sep 16.
51. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1167–1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.
52. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67:1224–1236. doi: 10.1002/hep.29658.
53. Bazinet M, Pantea V, Ceborescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following R E2139-Ca and Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun* 2021; 5:189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.
54. Vaillant A. Nucleic acid polymers: broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res*. 2016; 133: 32-40.
2. Lin, B. C., Defenbaugh, D. A. & Casey, J. L. Multimerization of hepatitis delta antigen is a critical determinant of RNA binding specificity. *J. Virol*. 84, 1406–1413 (2010).
3. Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D-what is changing? *J Viral Hepat*. 2022; 29(4): 240-251. doi:10.1111/jvh.13651
4. Le Gal F, Brichler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: a study of 2152 clinical strains. *Hepatol* 2017; 66:1826–1841. doi: 10.1002/hep.29574.
5. Vogt, A.; Wohlfart, S.; Urban, S.; Mier, W. Medical Advances in Hepatitis D Therapy: Molecular Targets. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 10817. <https://doi.org/10.3390/ijms231810817>
6. Pierre Khalifi, Patrick T. Kennedy, Karim Majzoub, Tarik Asselah, Hepatitis D virus: Improving virological knowledge to develop new treatments, *Antiviral Research*, Volume 209, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105461>.
7. Thiagarajah, K.; Basic, M.; Hildt, E. Cellular Factors Involved in the Hepatitis D Virus Life Cycle. *Viruses* 2023, 15, 1687. <https://doi.org/10.3390/v15081687>
8. Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on hepatitis delta virus replication. *Antiviral Res* 2020; 179:104812doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104812.
9. Chemin I, Pujol FH, Scholtes C, Loureiro CL, Amirache F, Levrero M, et al. Preliminary evidence for hepatitis delta virus exposure in patients who are apparently not infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2021; 73:861–864. doi: 10.1002/hep.31453.
10. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
11. Abbas Z, Abbas M. An Insight Into the Factors Affecting the Prevalence and Natural History of Hepatitis D. *Cureus*. 2023 Aug 12;15(8):e43362. doi: 10.7759/cureus.43362.
12. Miao Z, Zhang S, Ma Z, Hakim MS, Wang W, Peppelenbosch MP, et al. Recombinant identification, molecular classification and proposed reference genomes for hepatitis delta virus. *J Viral Hepat* 2019; 26:183–190. doi: 10.1111/jvh.13010.
13. Verrier ER, Colpitts CC, Schuster C, Zeisel MB, Baumert TF. Cell Culture Models for the Investigation of Hepatitis B and D Virus Infection. *Viruses*. 2016 Sep 20;8(9):261. doi: 10.3390/v8090261.
14. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
15. Herrscher C, Pastor F, Burlaud-Gaillard J, Dumans A, Seigneureux F, Moreau A, Patient R, Eymieux S, de Rocquigny H, Hourieux C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B virus entry into HepG2-NTCP cells requires clathrin-mediated endocytosis. *Cell Microbiol*. 2020 Aug;22(8):e13205. doi: 10.1111/cmi.13205.
16. Koh, C., Da, B. L., & Glenn, J. S. (2019). Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus Coinfection. *Clinics in Liver Disease*. doi:10.1016/j.cld.2019.04.005
17. Dziri, S.; Rodriguez, C.; Gerber, A.; Brichler, S.; Alloui, C.; Roulot, D.; Deny, P.; Pawlotsky, J.M.; Gordien, E.; Le Gal, F. Variable In Vivo Hepatitis D Virus (HDV) RNA Editing Rates According to the HDV Genotype. *Viruses* 2021, 13, 1572.
18. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.
19. Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Semin Liver Dis*. 2023 Aug;43(3):293-304. doi: 10.1055/a-2133-8614.
20. Asselah T, Loureiro D, Tout I, Castelnau C, Boyer N, Marcellin P, Mansouri A. Future treatments for hepatitis del-

References

1. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023;330(24):2376–2387. doi:10.1001/jama.2023.23242

ta virus infection. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:54-60. doi: 10.1111/liv.14356.

21. Balmasova I.P., Sepiashvili R.I., Slavyanskaya T.A., Malova E.S., Sepiashvili Y.A.R. Koinfekciya virusami gepatitov v i del'ta: molekulyarnaya biologiya vzbuditeley i perspektivy farmakoterapii // *ZHurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2018. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koinfektsiya-virusami-hepatitov-v-i-delta-molekulyarnaya-biologiya-vzbuditeley-i-perspektivy-farmakoterapii>.

22. Isaeva O.V., Kyuregyan K.K. Virusnyj gepatit del'ta: nedoocenennaya ugroza // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019. T. 8, № 2. S. 72-79. <101': 10.24411/2305-3496-2019-12010.

23. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA*. 2023 Dec 26;330(24):2376-2387. doi: 10.1001/jama.2023.23242.

24. Nathalie Mentha, Sophie Clément, Francesco Negro, Dulce Alfiate, A review on hepatitis D: From virology to new therapies, *Journal of Advanced Research*, Volume 17, 2019, Pages 3-15, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.03.009>.

25. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 28;25(32):4580-4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580.

26. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: the role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol* 2021; 74:686–699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.

27. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B [Escape mutants of hepatitis B virus]. *Rev Chilena Infectol*. 2015 Apr;32(2):190-7. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182015000300008.

28. Tong, S., Li, J., Wands, J. R., & Wen, Y. (2013). Hepatitis B virus genetic variants: biological properties and clinical implications. *Emerging Microbes & Infections*, 2(3), e10–e10. doi:10.1038/emi.2013.10

29. Lazarevic, I.; Banko, A.; Miljanovic, D.; Cupic, M. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses* 2019, 11, 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>

30. Ershov F. I. Primenenie interferonov 1-go i 2-go tipov pri virusnyh infekciyah // *Voprosy virusologii*. 2013. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-interferonov-1-go-i-2-go-tipov-pri-virusnyh-infektsiyah>

31. Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassianides C. et al. Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med*. 1989. Vol. 321, N 22. P. 1506-1510. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198911303212204>

32. *Immunologiya po YArilinu: uchebnik / pod red. S.A. Nedospasova, D.V. Kuprasha. - 2-e izd., ispr. i dop. - Moskva: GEOTAR-Media, 2021. 808 s. ISBN 978-5-9704-4552-5. DOI: https://doi.org/10.33029/9704-4552-5-IA-2021-1-808*

33. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1997. Vol. 26, N 3, Suppl 1. P. 112S-121S. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.510260720>

34. Lasfar A, Zloza A, Cohen-Solal KA. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov Today*. 2016 Jan;21(1):167-171. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.

35. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) is expressed in a tissue-dependent fashion and primarily acts on epithelial cells in vivo. *PLoS Pathog*. 2008 Mar 14;4(3):e1000017. doi: 10.1371/journal.ppat.1000017. PMID: 18369468; PMCID: PMC2265414.

36. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1200-1211. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33484770.

37. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T. et al. First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B. *J Hepatol*. 2016; 65: 483-489

38. Robert G. Gish MD *Advances in Viral Hepatitis B and D: Moving Toward The Goals of Elimination* Edited, USA, Volume 27, Issue 4, Pages 791-1022, A1-A6 (November 2023)

39. Zakrzewicz, Dariusz and Geyer, Joachim. "Interactions of Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide with host cellular proteins upon hepatitis B and D virus infection: novel potential targets for antiviral therapy" *Biological Chemistry*, vol. 404, no. 7, 2023, pp. 673-690. <https://doi.org/10.1515/hsz-2022-0345>

40. Bulevirtid / [Elektronnyj resurs]// rlsnet.ru : [сайт]. — URL: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/bulevirtid-3941>

41. de Lédighen V, Fougereou-Leurent C, Le Pabic E, Pol S, Alfiate D, Lacombe K, Hilleret MN, Lascoux-Combe C, Minello A, Billaud E, Rosa I, Gervais A, Ratzu V, Ganne N, Pageaux GP, Leroy V, Loustaud-Ratti V, Mathurin P, Chas J, Jezequel C, Métivier S, Dumortier J, Arpurt JP, Asselah T, Roche B, Le Gruyer A, Valantin MA, Scholtès C, Gordien E, Tual C, Kortebi A, Coulibaly F, Rosenthal E, Subic-Levrero M, Roulot D, Zoulim F; ANRS HD EP01 BuleDelta study group. Treatment with bulevirtide in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. *JHEP Rep*. 2024 Mar 26;6(8):101057. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101057.

42. Degasperis E, Anolli MP, Uceda Renteria SC, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, Facchetti F, Loglio A, Monico S, Fraquelli M, Costantino A, Ceriotti F, Zoulim F, Lampertico P. Bulevirtide monotherapy for 48 weeks in patients with HDV-related compensated cirrhosis and clinically significant portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Dec;77(6):1525-1531. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.016.

43. Dietz-Fricke C, Degasperis E, Jachs M, Maasoumy B, Reiter FP, Geier A, Grottenthaler JM, Berg CP, Sprinzl K, Zeuzem S, Gödiker J, Schlevogt B, Herta T, Wiegand J, Soffredini R, Wedemeyer H, Deterding K, Reiberger T, Lampertico P. Safety and efficacy of off-label bulevirtide monotherapy in patients with HDV with decompensated Child-B cirrhosis-A real-world case series. *Hepatology*. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000847.

44. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, Mamonova N, Geyvandova N, Morozov V, Sagalova O, Stepanova T, Berger A, Manuilov D, Suri V, An Q, Da B, Flaherty J, Osinusi A, Liu Y, Merle U, Schulze Zur Wiesch J, Zeuzem S, Ciesek S, Cornberg M, Lampertico P; MYR 301 Study Group. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2023 Jul 6;389(1):22-32. doi: 10.1056/NEJMoa2213429.

45. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pantea V, Lazar S, Placinta G, Gherlan GS, Bogomolov P, Stepanova T, Morozov V, Syutkin V, Sagalova O, Manuilov D, Mercier RC, Ye L, Da BL, Chee G, Lau AH, Osinusi A, Bourliere M, Ratzu V, Pol S, Hilleret MN, Zoulim F. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):133-143. doi: 10.1056/NEJMoa2314134.

46. Zhentao Zhang, Qi Zhang, Yiwen Zhang, Yutao Lou, Luqi Ge, Wanli Zhang, Wen Zhang, Feifeng Song, Ping Huang. Role of sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) in HBV-induced hepatitis: Opportunities for developing novel therapeutics, *Biochemical Pharmacology*, Volume 219, 2024, 115956, ISSN 0006-2952, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115956>.

47. Thongsri P, Pewkliang Y, Borwornpinyo S, Wongkajornsilp A, Hongeng S, Sa-Ngiamsumton K. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. *Sci Rep*. 2021

Sep 27;11(1):19125. doi: 10.1038/s41598-021-98243-x. PMID: 34580340; PMCID: PMC8476618.

48. Hsing Huang, Hsiu-Chen Huang, Wei-Chung Chiou, Lie-Chwen Lin, Jui-Chieh Chen, Hui-Kang Liu, Yu-Heng Lai, Cheng Huang, Ergosterol peroxide inhibits HBV infection by inhibiting the binding of the pre-S1 domain of LHBsAg to NTCP, *Antiviral Research*, Volume 195, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105184>.

49. Kirstgen, M.; Müller, S.F.; Lowjaga, K.A.A.T.; Goldmann, N.; Lehmann, F.; Alakurti, S.; Yli-Kauhaluoma, J.; Baringhaus, K.-H.; Krieg, R.; Glebe, D.; et al. Идентификация новых ингибиторов проникновения HBV/HDV с помощью виртуального скрининга под руководством фармакофора и QSAR. *Вирусы* 2021, 13, 1489. <https://doi.org/10.3390/v13081489>

50. Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol*. 2015 Dec;89(23):11945-53. doi: 10.1128/JVI.01855-15. Epub 2015 Sep 16.

51. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:1167–1174. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00074-2.

52. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the LOWR HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67:1224–1236. doi: 10.1002/hep.29658.

53. Bazinet M, Pantea V, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Anderson M, et al. Persistent control of hepatitis B virus and hepatitis delta virus infection following R E2139-Ca and Pegylated interferon therapy in chronic hepatitis B virus/hepatitis delta virus coinfection. *Hepatol Commun* 2021; 5:189–202. doi: 10.1002/hep4.1633.

54. Vaillant A. Nucleic acid polymers: broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res.* 2016; 133: 32-40.

Авторский коллектив:

Железнова Алина Сергеевна — младший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: +7-953-878-14-66, e-mail: zheleznova_as@vector.nsc.ru

Свирин Кирилл Андреевич — младший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: +7-913-107-60-67, e-mail: svirin_ka@vector.nsc.ru

Карташов Михаил Юрьевич — старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: +7-923-419-31-92, e-mail: kartashov_myu@vector.nsc.ru



ИММУНОГЕННОСТЬ ПОЛИСАХАРИДНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Б.Ц. Батожаргалова¹, Н.А. Сагатбаева², Г.М. Абдуллаева², Ш.К. Бытырханов², И.Л. Соловьева³, М.П. Костинов^{1,4}, А.Д. Шмитко¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

³ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Immunogenicity of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in patients with rheumatoid arthritis

B.Ts. Batozhargalova¹, N.A. Sagatbayeva², G.M. Abdullayeva², Sh.K. Bytyrkhanov², I.L. Soloveva³, M.P. Kostinov^{1,4}, A.D. Shmitko¹

¹ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

² Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan

³ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

⁴ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

В представленном обзоре проведен поиск статей в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–2022 гг.) и дана оценка иммуногенности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у взрослых больных ревматоидным артритом, получающих различные противоревматические препараты.

Результаты данного обзора свидетельствуют о достаточной иммуногенности 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом, находящихся на монотерапии различными генно-инженерными биологическими препаратами (иФНОα, ингибиторами рецептора ИЛ-6, блокаторами костимуляции Т-лимфоцитов), таргетными синтетическими базисными противовоспалительными, а также глюкокортикоидами в средних и низких дозах. Монотерапия метотрексатом, ритуксимабом и комбинированная терапия генно-инженерными биологическими препаратами и монотерапией метотрексатом, а также таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами и монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом снижали поствакцинальный пневмококковый ответ. Анти-IgG антитела, вырабатываемые в ответ на введение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины, обладали функциональной активностью даже у тех пациентов с ревматоидным артритом, у которых антитела не определялись в достаточных защитных значениях на терапии генно-инженерными биологическими препаратами, или были снижены у пациентов, получающих монотерапию метотрексатом. Сделано заключение о возможности формирования антител к пневмококку у больных ревматоидным артритом на терапии базисными противовоспалительными, таргетными

Abstract

The presented review searched for articles in the databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–2022) and assessed the immunogenicity of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) in adult patients with rheumatoid arthritis (RA), receiving various antirheumatic drugs. The results of this review indicated sufficient immunogenicity of PPV23 in RA patients receiving monotherapy with various biological drugs (bDMARDs) (TNFα inhibitors, IL6 receptor inhibitors, T-lymphocyte co-stimulation blockers), targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs), and glucocorticoids (GC) in medium and low doses. Monotherapy with methotrexate (MTX), rituximab and combination therapy with bDMARDs + MTX, tsDMARDs + MTX in RA patients reduced the post-vaccination pneumococcal response. IgG AT generated in response to PPV23 injection shown functional activity even in RA patients whose antibodies were either lowered in patients receiving MTX or were not detectable at protective values following bDMARD therapy. The potential for pneumococcus antibody production in RA patients receiving therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), tsDMARDs and bDMARDs, was concluded. Vaccination against pneumococcal infection should be advised prior to starting therapy due to the likelihood of low antibody levels developing during rituximab treatment.

синтетическими базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. В связи с возможностью формирования низкого уровня антител на фоне лечения ритуксимабом необходимо рекомендовать проведение вакцинации против пневмококковой инфекции до начала терапии.

Ключевые слова: иммуногенность, 23-валентная полисахаридная пневмококковая вакцина, ревматоидный артрит, терапия.

Введение

Инфекции являются важной причиной заболеваемости и смертности у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и могут приводить к отмене базисной терапии [1–4]. Повышенная восприимчивость к инфекциям у больных РА обусловлена патофизиологией основного заболевания, коморбидными заболеваниями, факторами образа жизни и применением иммуносупрессивной терапии [5, 6].

Для терапии РА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (диклофенак, нимесулид и др.), глюкокортикоиды (ГК) (преднизолон, дексаметазон и др.), базисные противовоспалительные препараты (БПВП): стандартные синтетические БПВП (сБПВП) (метотрексат, сульфасалазин, др.), таргетные синтетические БПВП (тсБПВП) (ингибиторы янус-киназ: тофацитиниб, барицитиниб, др.) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (или биологические БПВП) с различным механизмом действия (ингибитор ФНО- α , ингибитор рецептора ИЛ-6, блокатор костимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточный препарат и др.).

По данным Британского общества ревматологов, у больных РА, включенных в регистр биологических препаратов, частота серьезных инфекций (СИ) составила 5,5 случаев на 100 пациенто-лет, 30-дневная смертность – 10,4% [2]. Показано, что годовая частота первых случаев СИ регистрировалась в 4,6% (95% ДИ [4,5–4,7]), а рецидивов СИ – в 14,2% (95% ДИ [13,5–14,8]), наиболее распространенными были респираторные инфекции – 44%, [3].

Риск серьезных инфекций возрастал в 1,5–3 раза у пациентов, получающих различные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [7]. Более высокий риск (ОР = 1,22, 95% ДИ [1,02–1,47]) определялся при назначении тоцилизумаба, а низкий (ОР = 0,75, 95% ДИ [0,58–0,97]) – цертолизумаба пегола, по сравнению с этанерцептом [2]. У пожилых пациентов ≥ 65 лет при приеме тофацитиниба в дозе 10 мг 2 раза в день в сравнении с введением ингибиторов фактора некроза опухолей (адалимумаб, этанерцепт) риск возникновения СИ был выше (ОР 1,48, 95% ДИ [1,17–1,87]), а вероятность летальных исходов СИ увеличивалась

Key words: immunogenicity, 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine, rheumatoid arthritis, therapy.

в 3,3 раза (ОР 3,34, 95% ДИ [1,09–10,25]). Прогностическими факторами развития СИ были возраст, употребление опиоидов, наличие в анамнезе хронических заболеваний легких на начальном этапе и зависящий от времени прием глюкокортикоидов (ГК) ($p < 0,001$) [8].

Среди серьезных инфекций у больных РА инфекции дыхательных путей являются наиболее частыми, а бактериальная пневмония связана с риском повышенной смертности [3,4]. По данным клинического исследования, у пациентов с РА, больных пневмонией, среди выделяемых возбудителей на первом месте *S. pneumoniae* (18,3%). Смертность от пневмонии пациентов с РА была значительно выше (11,3%), чем пациентов без РА (5,0%) ($p = 0,05$). Факторами риска смертности от пневмонии являлись РА сам по себе (ОШ 3,61, 95% ДИ [1,55–8,42], $p = 0,003$), пожилой возраст ≥ 65 лет (ОШ 2,23, 95% ДИ [1,10–4,53], $p = 0,023$), тяжелая (ОШ 10,75, 95% ДИ [6,58–17,54], $p < 0,001$) и госпитальная (ОШ 2,37, 95% ДИ [1,45–3,87], $p < 0,001$) пневмония, сопутствующие респираторные заболевания (ОШ 2,21, 95% ДИ [1,36–3,61], $p = 0,001$) [4].

Для защиты от серьезных инвазивных пневмококковых инфекций (ИПИ) и неинвазивных пневмококковых инфекций были разработаны пневмококковые вакцины [9–12]. Европейская лига борьбы с ревматизмом (EULAR), Американский колледж ревматологии, Российское ревматологическое общество (РРО) в клинических рекомендациях по ревматоидному артриту, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в 2021 г., рекомендуют проведение вакцинации против пневмококковой инфекции всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний, в период неактивной фазы болезни, преимущественно до планируемой иммуносупрессии, в частности, до проведения анти-В-клеточной терапии и снижении высокой дозировки ГК < 20 мг в день. Вакцины могут быть назначены на фоне терапии ГК в низких и средних дозах и базисными противовоспалительными препаратами БПВП/тсБПВП/ГИБП [13–15].

Цель исследования – провести анализ научных публикаций, представленных в PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar, eLibrary (2002–

2022 гг.), и оценить влияние проводимой иммуносупрессивной терапии: БПВП, тсБПВП, ГИБП (ингибитора ФНО- α , ингибитора рецептора ИЛ-6, блокатора костимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточного препарата), ГК на формирование специфических антител 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) у взрослых пациентов с РА.

Согласно данным литературы, предполагаемый защитный уровень для каждого серотипа пневмококковых IgG АТ составил от 0,35 до $\geq 1,6$ мг/мл или ≥ 2 -кратное повышение концентрации IgG АТ в 50–70% протестированных серотипов [16,17]. В 2 исследованиях пороговым значением IgG АТ были приняты значения 35 мг/л [18] и 35 U/мл [19]. Защитным ответом опсонофагоцитарной активности (ОФА) считалось ≥ 10 -кратное увеличение индекса опсонизации (ОИ) для 50% серотипов 6В и 23F [20].

Современные представления об иммуногенности полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом, получающих иммуносупрессивную терапию

БПВП. В исследовании Coulson E. et al. (2011) пациентов с РА, получавших метотрексат (МТ) в стабильной дозе (18 мг/нед.) не менее 12 месяцев, другие БПВП и ГК, разделили на 2 группы: вакцинированные ППВ23 ($n=124$) в течение предыдущих 10 лет и невакцинированные ($n=28$). В группе вакцинированных медиана уровней пневмококковых IgG АТ была почти в 2 раза выше, чем у невакцинированных (99 против 53 U/мл, $p=0,02$) больных [19].

тсБПВП. Winthrop K.L. et al. провели 2 независимых исследования (2016). В исследование А были включены пациенты с РА, ранее не получавшие тофацитиниб (ТОФА), вакцинированные ППВ23 и трехвалентной вакциной против гриппа через 4 недели после начала приема препарата (ТОФА 10 мг 2 раза в день, ТОФА+МТ; плацебо без БПВП и на терапии МТ). В исследование В были включены больные, получающие ТОФА ≥ 3 месяцев и прерывающие терапию на 2 недели для проведения вакцинации (неделю до и после вакцинации), а также пациенты на терапии МТ (≥ 4 месяцев) и без МТ, вакцинировавшиеся через 1 неделю после рандомизации. В обоих исследованиях IgG АТ были измерены через 35 дней после вакцинации. Было зарегистрировано меньшее увеличение уровня IgG АТ к серотипам пневмококка у пациентов, получавших ТОФА (45,1%), по сравнению с больными РА группы плацебо (68,4%). Самый высокий иммунный ответ на вакцинацию наблюдался в группе пациентов с РА без БПВП, более низкие — в группах на монотерапии ТОФА

и МТ, наибольшее снижение ответа наблюдалось у больных РА, получавших комбинированную терапию ТОФА+МТ (31,6%) [21].

иФНО α . Kapetanovic M.C. et al. в своей работе (2006) сравнили группы пациентов с РА, получавших терапию только иФНО α (инфликсимаб (ИНФ) или этанерцепт (ЭТА)), иФНО α и МТ или только МТ, а также группу здоровых людей, вакцинированных полисахаридной пневмококковой вакциной. Вакцинацию у пациентов, получавших ИНФ, проводили непосредственно перед запланированной инфузией. Уровни IgG АТ против пневмококковых капсульных полисахаридов 23F и 6В определяли до вакцинации и через 4–6 недель. СГК IgG АТ после вакцинации значительно возросла во всех группах (иФНО α без МТ, иФНО α +МТ, МТ и здорового контроля). У пациентов, получавших иФНО α без МТ, наблюдался лучший иммунный ответ, чем у пациентов, получавших их сочетание ($p=0,037$ для 23F и $p=0,004$ для 6В) или только МТ ($p<0,001$ для 23F и 6В). Пациенты с РА, получавшие только МТ, имели самые низкие уровни АТ. Пол, возраст, продолжительность и активность заболевания, продолжительность лечения иФНО α не влияли на уровень IgG АТ [22].

Kaine J.L. et al. в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании (2007) оценивали иммуногенность вакцин против пневмококка и гриппа у больных РА, получающих адалимумаб (АДА) и плацебо. Пациенты получали АДА или плацебо в 1-й, 15-й и 29-й дни. На 8-й день вводили 2 вакцины ППВ23 и трехвалентную сплит-вакцину против гриппа. Через 4 недели количество пациентов с ≥ 2 кратным увеличением IgG АТ к пневмококку было одинаковым между группами сравнения (37,4% в группе АДА и 40,4% группе плацебо). Значительное число пациентов, как в группе плацебо (81,7%), так и в группе АДА (85,9%), достигли защитного уровня антител ($\geq 1,6$ мг/мл к ≥ 3 из 5 анализируемых антигенов) [23].

В исследовании ASPIRE (2007) пациентов с ранним РА вакцинировали ППВ23 через 34 недели после начала лечения. Во всех группах (иФНО α +МТ (инфликсимаб в дозе 3 мг/кг или 6 мг/кг +МТ) и плацебо+МТ) пациенты имели более низкий иммунный ответ, лишь 20–25% пациентов достигли ≥ 2 -кратным увеличением уровней антител на 6 из 12 изучаемых серотипов; 80–85% пациентов ответили как минимум на один серотип через 4 недели. Не было выявлено различий в ответе в группах плацебо+МТ и комбинированной терапии иФНО α +МТ [24].

Gelinck L. et al. (2008) в группах больных РА на фоне терапии иФНО α +МТ и только МТ вводили ППВ23 через 4 недели после предшествующей вакцинации против гриппа. Через 4 недели отмечалось значительное повышение СГК АТ для всех 4 (6В, 9В,

19F, 23F) анализируемых серотипов во всех группах. Однако при дальнейшем сравнении результатов между группами установлено, что прием МТ снижал эффективность иммунного ответа в 4–11 раз, в зависимости от серотипа пневмококка [25].

В исследовании Migita K. et al. (2015) после вакцинации против пневмококковой инфекции через 4–6 недель отметили, что СГК АТ к обоим серотипам 6В и 23F были значительно повышены во всех группах (контрольной группе РА, монотерапии МТ и МТ + голимумаб (ГЛМ)). При этом доля пациентов с ≥ 2 -кратным увеличением IgG АТ для обоих серотипов 6В и 23F в группе ГЛМ + МТ была значительно ниже по сравнению с таковой в группе МТ и контрольной группе. Применение иФНО α голимумаб было определено прогностическим фактором снижения ответов IgG на оба серотипа 6В и 23F [26].

Блокатор рецептора ИЛ-6. В исследовании Mori S. et al. (2013) пациенты с РА получали тоцилозумаб (ТЦЗ) и/или МТ в течение ≥ 12 недель, в контрольной группе больным были назначены буцилламин или салазосульфапиридин. Вакцинацию ППВ23 проводили в день инфузии ТЦЗ. Через 4–6 недель уровни IgG АТ к серотипам пневмококка 6В и 23F во всех 4 группах были значительно повышены ($p < 0,0005$). СГК АТ к серотипу 6В в группе больных на терапии ТЦЗ была выше в сравнении с группой ТЦЗ + МТ ($p = 0,004$). МТ оказывал негативное влияние на эффективность вакцинации, комбинированная терапия ТЦЗ + МТ снижала поствакцинальный иммунитет [27].

После вакцинации СГК индекса опсонизации (ОИ) для серотипов 6В и 23F увеличились во всех 4 группах ($p < 0,0005$). СГК ОИ к серотипам 6В и 23F были выше в группе ТЦЗ, чем в группе МТ ($p = 0,001$), а к серотипу 23F была выше в группе ТЦЗ в сравнении с группой ТЦЗ + МТ ($p = 0,042$). В группе ТЦЗ на оба серотипа пневмококка ≥ 10 -кратным увеличением ОИ ответили больше пациентов по сравнению с группой МТ (34% против 16%, $p = 0,028$). Наблюдалась умеренная корреляция между концентрациями IgG АТ и ОИ для серотипов 6В и 23F ($r = 0,623$, $r = 0,601$, $p < 0,0005$). Выявлена отрицательная связь между применением МТ, антительным ответом и ОИ для серотипа 23F (ОШ 0,54, 95% ДИ [0,29–0,99], $p = 0,046$). Сниженный иммунный ответ и ОИ к обоим серотипам не связан с применением ТЦЗ [27].

В многоцентровом исследовании Bingham C.O. et al. (2015) пациенты с РА получали ТЦЗ + МТ до 20 недель, на 3-й неделе им вводили ППВ23 и столбнячный анатоксин (АС). Через 8 недель доля ответивших ≥ 2 -кратным увеличением IgG АТ на ≥ 6 из 12 изучаемых серотипов или уровнем > 1 мг/л была выше в группе МТ (70,8%), чем в группе ТЦЗ + МТ (60,0%). Сопутствующее лечение ГК не ослабляло иммунный ответ на пневмококковую вакцину [28].

В работе Tsuru T. et al. (2014) пациентам с РА, получающим ТЦЗ не менее 11 месяцев, были введены ППВ23 и сплит-вакцина против гриппа. После вакцинации уровни антител измеряли каждые 4 недели до 12 недель. У всех пациентов с РА уровень IgG АТ повысился ≥ 2 -кратно как минимум на 9 из 12 анализируемых серотипов пневмококка в течение более 12 недель. Сравнение сопутствующего приема ГК, пола, продолжительности заболевания и уровней IgG АТ не показали значимой корреляции [29].

Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании через 6 недель после вакцинации против пневмококка СГК АТ и ОИ к серотипам 6В и 23F повысились во всех группах пациентов с РА (контроль РА, МТ, абатацепт (АБЦ)). В группе АБЦ СГК IgG к серотипу 6В была ниже по сравнению с таковой у больных, получавших только МТ, или в контрольной группе, в то время как показатели ОИ в группах значительно не различались. ≥ 10 -кратное увеличение ОИ к серотипу 6В не было достигнуто только в группе МТ. В группе получавших комбинированную терапию АБЦ + МТ регистрировалось меньшее количество пациентов, имеющих ≥ 2 -кратное увеличение СГК АТ к обоим серотипам, однако, учитывая отсутствие различий в показателях ОИ в группах, можно рассчитывать, что IgG АТ, вырабатываемые в ответ на вакцинацию, аналогично функциональны [30].

В исследовании Alten R. et al. (2016) был проведен анализ поствакцинального ответа у больных РА, получавших комбинированную терапию АБЦ + МТ (исследование ACQUIRE (ППВ23 + грипп) и ATTUNE (ППВ23)). 73,9% пациентов исходно без защитного уровня антител к пневмококку достигли ≥ 2 кратного увеличения титров АТ к ≥ 3 из 5 анализируемых антигенов через 28 дней после вакцинации. Применение МТ независимо от дозы и сопутствующее применение ГК не были значимыми факторами для формирования поствакцинального иммунитета. Более молодой возраст (< 55 лет) способствовал достижению лучшего иммунного ответа на пневмококковую вакцину как в подгруппе пациентов с наличием исходного уровня IgG АТ к пневмококку (ОШ 2,7, 95% ДИ [0,8–8,6]), так и в подгруппе без защитного уровня АТ (ОШ 3,3, 95% ДИ [0,8–14,2]) [31].

Анти-В-клеточный препарат. В своем исследовании Bingham C.O. 3rd et al. (2010) вводили вакцину ППВ23 и столбнячный анатоксин (АС) пациентам с РА, получавшим ритуксимаб (РТМ) + МТ в течение 36 недель и находящимся на монотерапии МТ в течение 12 недель. Поствакцинальные IgG АТ через 4 недели были ниже у пациентов, по-

лучавших комбинированную терапию РТМ + МТ, чем в группе МТ [32].

В другом исследовании пациенты с РА были вакцинированы ППВ23 и против гриппа через 6 месяцев после начала лечения РТМ + МТ, контрольную группу составили больные на терапии МТ, ранее не получавшие РТМ. Увеличение уровня IgG АТ к пневмококку на 21-й день после вакцинации наблюдалось у 80% в группе РТМ + МТ ($p = 0,05$) и 70% в контрольной группе ($p = 0,037$). РТМ ухудшал гуморальный ответ на ППВ23 [33].

ГИБП. Broyde A. et al. (2016) провели анализ долгосрочной эффективности применения ППВ23 у пациентов с аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (из них с РА 48,5% ($n = 63$)), длительно получающих ГИБП: иФНО- α — 73,9% или ИЛ-6 тоцилозумаб (ТЦЗ) — 13,1%, МТ без ГИБП — 13%. Время с момента вакцинации составило 0–5 лет у 75% пациентов, 5–10 лет — у 21% пациентов и более 10 лет — у 4%. Уровень пневмококковых IgG АТ у вакцинированных был значительно выше по сравнению с невакцинированными (214 мг/л против 96 мг/л соответственно, $p = 0,001$); 29,1% невакцинированных не имели защитный уровень антител >35 мг/л по сравнению с 10,2% вакцинированных ($p = 0,005$). Наблюдалась незначительная тенденция к снижению уровня IgG АТ среди пациентов, вакцинированных >5 лет, тогда как у пациентов, вакцинированных >10 лет, не выявлено значительного снижения концентрации антител. Не обнаружено никакой связи между долгосрочной эффективностью вакцин и возрастом пациентов или применением иФНО- α , ТЦЗ или низких доз ГК. Напротив, применение МТ было связано с более низким уровнем IgG АТ (187 мг/л против 289 мг/л без МТ, $p = 0,037$); 13% пациентов, получавших МТ, не имели защитный уровень антител, против 7% без МТ. Женский пол достоверно коррелировал с более высоким уровнем IgG АТ $p = 0,024$ [18].

В российском исследовании пациентов с РА разделили на 2 группы: больные РА (МТ 17,1 мг/нед., лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг в сутки, иФНО α + МТ) и контрольную группу без системных воспалительных ревматических заболеваний, имеющих в ближайшем анамнезе ≥ 2 случаев инфекций нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии). ППВ23 вводили на фоне продолжения приема МТ или ЛЕФ, за 3–4 недели до введения иФНО- α . В целом, у больных РА медиана СГК АТ к пневмококку повысилась в 3 раза через 1 месяц ($p < 0,001$) и оставалась на прежнем уровне спустя 12 месяцев ($p < 0,001$); в группе контроля прослеживалась аналогичная закономерность. В течение 12 месяцев ≥ 2 -кратное повышение IgG АТ сохранялась в группе МТ у 61%, в группе ЛЕФ — у 65% и на комбинированной терапии иФНО α + МТ — у 70% пациентов. В группе МТ

с низкой активностью заболевания уровень СГК IgG АТ был ниже, чем у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания ($p < 0,05$). Через 12 месяцев после вакцинации 38,9% пациентов с РА не ответили ≥ 2 -кратным увеличением антител, среди них преобладали пациенты старше 50 лет, получающие МТ с исходно низким уровнем IgG АТ. Иммунный ответ не зависел от приема ГК (дозировки и продолжительности), степени активности РА в течение 12 месяцев наблюдения [34].

Буханова Д.В. и др. (2018) продолжили проспективное наблюдение за больными с РА. Через 5 лет уровень IgG АТ был повышен в 2,4 раза ($p < 0,05$), >2 -кратное увеличение IgG АТ выявлялось у 13 (68,3%) больных, медиана составила 2,4. У пациентов, принимающих МТ, уровень ответа был ниже, чем у больных, получающих ЛЕФ или комбинацию иФНО- α + МТ в течение 3–5 лет наблюдения. Следовательно, иммунный ответ сохранялся у 73% в течение 4–5 лет наблюдения [35].

В представленных исследованиях ритуксимаб и в меньшей степени МТ были предикторами снижения гуморального ответа у больных РА. Комбинированная терапия ГИБП + МТ (иФНО- α + МТ, тофацитиниб + МТ, тоцилозумаб + МТ, абатацепт + МТ, ритуксимаб + МТ) уменьшала иммунный ответ.

Заключение

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о достаточной иммуногенности ППВ23 у больных РА, находящихся на монотерапии различными ГИБП (иФНО α , ингибиторами рецептора ИЛ6, блокаторами костимуляции Т-лимфоцитов), тсБПВП, а также ГК в средних и низких дозах. МТ и комбинированная терапия ГИБП + МТ, тсБПВП + МТ у больных РА снижала пневмококковый ответ. Лечение ритуксимабом ухудшало функцию В-клеток в отношении гуморального ответа, следовательно, необходимо рекомендовать проведение вакцинации против возбудителя пневмококковой инфекции до начала введения данного препарата.

IgG АТ, вырабатываемые в ответ на введение ППВ23, обладали функциональной активностью даже у тех пациентов с РА, у которых антитела не определялись в достаточных защитных значениях (на терапии ГИБП) или были снижены (у пациентов, получающих МТ).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4845-4851. doi: 10.1007/s10067-021-05836-y
2. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):905-910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825
3. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 57(4):651–655. doi.org/10.1093/rheumatology/kex469
4. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagi-yama N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Aug 3;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799
5. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):387-397. doi: 10.5563/clinexprheumatol/3uj1ng
6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013;52:53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305
7. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, Brenol C, Carvalho HM, de Castro GRW, Costa IP, Cunha MFL, Duarte A, Fernandes V, Freire M, Louzada-Junior P, Macieira JC, Miranda JRS, Pereira IA, Pinheiro GRC, Stadler B, Toledo RA, Valim V, Descalzo MA, Pinto RMC, Laurindo I. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients with Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs—Data from the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935
8. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, Chen AS, Sawyerr G, Shapiro AB, Pope JE, Schulze-Koops H. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov;81(11):1491-1503. doi: 10.1136/ard-2022-222405
9. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson K D. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):243-256. doi: 10.1080/14760584.2021.1880328
10. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации / С.Н. Авдеев [и др.] // Профилактическая медицина. — 2023. — № 26 (9-2). — С. 3–23.
11. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — Изд. 2-е, дополненное. — М.: Группа МДВ, 2018. — 304 с.
12. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации / О.М. Драпкина [и др.]. — Мю: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. — 248 с.
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. ;Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.2020.79(1):39-52
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, Johnson SR, Imundo LF, Winthrop KL, Arasaratnam RJ, Baden LR, Berard R, Bridges SL Jr, Cheah JTL, Curtis JR, Ferguson PJ, Hakkarinen I, Onel KB, Schultz G, Sivaraman V, Smith BJ, Sparks JA, Vogel TP, Williams EA, Calabrese C, Cunha JS, Fontanarosa J, Gillispie-Taylor MC, Gkrouzman E, Iyer P, Lakin KS, Legge A, Lo MS, Lockwood MM, Sadun RE, Singh N, Sullivan N, Tam H, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatoid and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Jan 4. doi: 10.1002/acr.25045
15. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ 18.10.2021).
16. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, Kumararatne D, Harville TO, Hesterberg P, Koleilat M, McGhee S, Perez EE, Raasch J, Scherzer R, Schroeder H, Seroogy C, Huissoon A, Sorensen RU, Katial R. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
17. Park MA, Jenkins SM, Smith CY, Pyle RC, Sacco KA, Ryu E, Hagan JB, Joshi AY, Snyder MR, Abraham RS. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine*. 2021. 39:2850-2856
18. Broyde A, Arad U, Madar-Balakisirski N, Paran D, Kaufman I, Levartovsky D, Wigler I, Caspi D, Elkayam O. Long-term efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
19. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, Rynne M, Kelly C. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jul;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
20. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, Scanlon PD, Woodruff PG, Washko GR, Connett JE, Anthonisen NR, Bailey WC. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:499–505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC
21. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO 3rd. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
22. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
23. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007 Feb;34(2):272-9
24. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007;34:952–7
25. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, Kroon FP. Synergistic immu-

nosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*. 2008 Jun 25;26(27-28):3528-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.028

26. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Kitagawa K, Takahi K, Ozawa T, Hamada N, Nakajima K, Nagai H, Tamura N, Suenaga Y, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine*. 2015 Dec;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184

27. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658

28. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleiman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427

29. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014 May;24(3):511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743

30. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Takahi K, Yoshizawa S, Kawabe Y, Suenaga Y, Ozawa T, Hamada N, Komiya Y, Matsui T, Furukawa H, Oishi K. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 10;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3

31. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, Genovese MC. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 May 26;17:231. doi: 10.1186/s12891-016-1082-z

32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kellman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034

33. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Hwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):R111. doi: 10.1186/ar3047

34. Наумцева, М.С. Применение 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом / М.С. Наумцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2015. — № 14(4). — С. 67–73.

35. Буханова, Д.В. Иммуногенность и эффективность 23-валентной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом: результаты 5-летнего наблюдения / Д.В. Буханова [и др.] // Современная ревматология. — 2018. — № 12(4). — С. 85–88.

References

1. Potera J, Kambhatla S, Gauto-Mariotti E, Manadan A. Incidence, mortality, and national costs of hospital admissions for potentially preventable infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2021 Dec;40(12):4845-4851. doi: 10.1007/s10067-021-05836-y

2. Rutherford AI, Subesinghe S, Hyrich KL, Galloway JB. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):905-910. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825

3. Subesinghe S, Rutherford AI, Byng-Maddick R, Leanne Hyrich K, Benjamin Galloway J. Recurrent serious infections in patients with rheumatoid arthritis—results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 57(4):651–655. doi.org/10.1093/rheumatology/kex469

4. Wakabayashi A, Ishiguro T, Takaku Y, Miyahara Y, Kagiya N, Takayanagi N. Clinical characteristics and prognostic factors of pneumonia in patients with and without rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2018 Aug 3;13(8):e0201799. doi: 10.1371/journal.pone.0201799

5. Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, Bilia S, Alunno A, Puxeddu I. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):387-397. doi: 10.55563/clinexprheumatol/3uj1ng

6. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013;52:53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305

7. Cecconi M, Ranza R, Titton DC, Moraes JCB, Bertolo M, Bianchi W, Brenol C, Carvalho HM, de Castro GRW, Costa IP, Cunha MFL, Duarte A, Fernandes V, Freire M, Louzada-Junior P, Macieira JC, Miranda JRS, Pereira IA, Pinheiro GRC, Stadler B, Toledo RA, Valim V, Descalzo MA, Pinto RMC, Laurindo I. Incidence of Infectious Adverse Events in Patients With Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis on Biologic Drugs—Data From the Brazilian Registry for Biologics Monitoring. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(2):73–78. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000935

8. Balanescu AR, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, Chen AS, Sawyerr G, Shapiro AB, Pope JE, Schulze-Koops H. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov;81(11):1491-1503. doi: 10.1136/ard-2022-222405

9. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson K D. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar;20(3):243-256. doi: 10.1080/14760584.2021.1880328

10. Avdeev SN, Alyeva SN, Baranov AA, Bikmieva AV, Briko NI, Bulgakova VA, Vishneva EA, Gorelov AV, Demko IV, Dobrynina EA, Drapkina OM, Zhdanov KV, Zhestkov AV, Zajcev AA, Ignatova GL, Kozlov RS, Korshunov VA, Kostinov MP, Kulichenko TV, Lobzin JuV, Mazankova LN, Namazova-Baranova LS, Polibin RV, Rtishhev AJu, Selimzjanova LR, Sidorenko SV, Tatochenko VK, Tkacheva ON, Fedoseenko MV, Fel'dbljum IV, Harit SM, Chulanov VP, Shubin IV. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(9-2):3-23. (In Russ.). doi: 10.17116/profmed2023260923

11. Guidelines for Clinical Immunology in Respiratory Medicine. Ed. Kostinova MP, Chuchalina A G. 2nd edition, supplemented. M.: MDF Group, 2018. -304 p.

12. Immunization of adults. Methodological recommendations. Drapkina OM, Briko NI, Kostinov MP, and others of the Federal State Budgetary Institution "NMHC TPM" of the Ministry of Health of Russia:2020. — 248 p. ISBN: 978-5-6043991-3-2 <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43138571>
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.2020.79(1):39-52
14. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, Johnson SR, Imundo LF, Winthrop KL, Arasaratnam RJ, Baden LR, Berard R, Bridges SL Jr, Cheah JTL, Curtis JR, Ferguson PJ, Hakkarinen I, Onel KB, Schultz G, Sivaraman V, Smith BJ, Sparks JA, Vogel TP, Williams EA, Calabrese C, Cunha JS, Fontanarosa J, Gillispie-Taylor MC, Gkrouzman E, Iyer P, Lakin KS, Legge A, Lo MS, Lockwood MM, Sadun RE, Singh N, Sullivan N, Tam H, Turgunbaev M, Turner AS, Reston J. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Jan 4. doi: 10.1002/acr.25045
15. Clinical recommendations "Rheumatoid arthritis" (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (18.10.2021). ID: KP250.
16. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, Kumararatne D, Harville TO, Hesterberg P, Koleilat M, McGhee S, Perez EE, Raasch J, Scherzer R, Schroeder H, Seroogy C, Huissoon A, Sorensen RU, Katial R. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.002
17. Park MA, Jenkins SM, Smith CY, Pyle RC, Sacco KA, Ryu E, Hagan JB, Joshi AY, Snyder MR, Abraham RS. Pneumococcal serotype-specific cut-offs based on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccination in healthy adults. *Vaccine.* 2021. 39:2850-2856
18. Broyde A, Arad U, Madar-Balakirski N, Paran D, Kaufman I, Levartovsky D, Wigler I, Caspi D, Elkayam O. Long-term efficacy of an antipneumococcal polysaccharide vaccine among patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 2016 Feb;43(2):267-72. doi: 10.3899/jrheum.150397
19. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, Rynne M, Kelly C. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1289-91. doi: 10.1136/ard.2010.144451
20. Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ, Scanlon PD, Woodruff PG, Washko GR, Connett JE, Anthonisen NR, Bailey WC. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:499–505. doi: 10.1164/rccm.200903-0488OC
21. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, Gomez-Reino J, Soma K, Mebus C, Wilkinson B, Hodge J, Fan H, Wang T, Bingham CO 3rd. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):687-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207191
22. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2006 Jan;45(1):106-11. doi: 10.1093/rheumatology/kei193
23. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):272-9
24. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol.* 2007;34:952–7
25. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, Kroon FP. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine.* 2008 Jun 25;26(27-28):3528-33. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.028
26. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Kitagawa K, Takahi K, Ozawa T, Hamada N, Nakajima K, Nagai H, Tamura N, Suenaga Y, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine.* 2015 Dec;94(52):e2184. doi: 10.1097/MD.0000000000002184
27. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, Hidaka T, Oishi K. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug;72(8):1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658
28. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleiman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):818-22. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204427
29. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2014 May;24(3):511-6. doi: 10.3109/14397595.2013.843743
30. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Kozuru H, Jiuchi Y, Matsumura R, Suematsu E, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Izumi Y, Iwanaga N, Tsutani H, Saisyo K, Yamanaka T, Ohshima S, Mori N, Matsumori A, Takahi K, Yoshizawa S, Kawabe Y, Suenaga Y, Ozawa T, Hamada N, Komiya Y, Matsui T, Furukawa H, Oishi K. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2015 Dec 10;17:357. doi: 10.1186/s13075-015-0863-3
31. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, Curtis JR, Kelly S, Wong D, Genovese MC. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 May 26;17:231. doi: 10.1186/s12891-016-1082-z
32. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, Trzaskoma B, Martin F, Agarwal S, Kellman A. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):64-74. doi: 10.1002/art.25034
33. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, Zendjanchi K, Håwi G, Bokarewa MI. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R111. doi: 10.1186/ar3047

34. Naumtseva MS, Belov BS, Tarasova GM, Karateev DE, Luchikhina EL, Aleksandrova E.N., Novikov A.A. The Use of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2015;14(4):67-73. (In Russ.) doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-4-67-73

35. Bukhanova DV, Sergeeva MS, Belov BS, Tarasova GM, Cherkasova MV, Muraviev YA, Lukina GV, Demidova NV. Immunogenicity and efficiency of a 23-valent pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis: results of a 5-year follow up study. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):85-88. (In Russ.) doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-85-88.

Авторский коллектив:

Батожаргалова Баирма Цыгендамбаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-915-319-07-22, e-mail: bairma74@mail.ru

Сагатбаева Нургуль Аббаевна — заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н.; тел.: +7(701)500-04-25, e-mail: sagatbaeva.n@kaznmu.kz

Абдуллаева Гульбан Махаметжановна — доцент кафедры пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н.; тел.: +7(701)411-79-41, e-mail: abdullaeva.g@kaznmu.kz

Батырханов Шайхслам Килибаевич — профессор кафедры пропедевтики детских болезней Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, д.м.н.; e-mail: batyrhanov.sh@kaznmu.kz

Соловьева Ирина Леонидовна — заведующий кафедрой педиатрии Ульяновского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-951-096-73-23, e-mail: irsol126@mail.ru

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-963-782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

Шмитько Анна Дмитриевна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-926-374-45-25, e-mail: violadellanna@gmail.com



ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА COVID-19 И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА ДЕЛЬТА SARS-COV-2 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.А. Фомичева¹, Н.Н. Пименов¹, С.В. Комарова¹, А.В. Уртиков¹, Н.Н. Цапкова¹, А.А. Прошкина¹, С.Х.Р. де Силва¹, А.Е. Власенко², Д.А. Стрелкова¹, Г.В. Неклюдова^{1,3}, С.А. Рачина¹, С.Н. Авдеев¹, В.П. Чуланов^{1,4,5}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

³ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

⁵ Научно-технологический университет «Сириус», Сочи, Россия

Features of the covid-19 epidemic and characteristics of patients during the spread of the delta SARS-COV-2 in Russia

A.A. Fomicheva¹, N.N. Pimenov¹, S.V. Komarova¹, A.V. Urtikov¹, N.N. Tsapkova¹, A.A. Proshkina¹, S.H.R. de Silva¹, A.E. Vlasenko², D.A. Strelkova¹, G.V. Nekludova^{1,3}, S.A. Rachina¹, S.N. Avdeev¹, V.P. Chulanov^{1,4,5}

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

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Research Institute for Pulmonology, Moscow, Russia

⁴ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁵ Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia

Резюме

Цель: изучить проявления эпидемического процесса COVID-19 и клиничко-эпидемиологические характеристики взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией в период доминирования варианта Дельта SARS-COV-2 в Российской Федерации.

Материалы и методы: в исследование включены пациенты в возрасте ≥ 18 лет без учета вакцинального анамнеза с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 в период с 01.09.2021 по 30.11.2021 ($n = 2\,619\,298$) на территории 85 субъектов Российской Федерации.

Результаты: выделено 2 периода подъема и спада заболеваемости COVID-19 и смертности от инфекции во время распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в России: июнь – сентябрь и октябрь – декабрь 2021 г. (критерий Вальда – Вольфовица, $p < 0,05$). Медиана возраста заболевших составила 49 [36–63] лет, 61,1% – женщины. Среди заболевших наиболее высокая доля пациентов выявлена в возрастной группе 30–39 лет (21,0%), наименьшая – в группе 18–29 лет (12,1%) ($p < 0,05$). Доля пациентов с легким течением заболевания составила 75,4%, со среднетяжелым – 18,8%, с тяжелым – 3,3%, с крайне тяжелым – 2,5% ($p < 0,05$). Частота госпитализаций составила 23,7%, доля госпитализированных пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, – 12,9%, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких – 9,8%. Медиана периода от появления симптомов до

Abstract

Aim: To study the manifestations of the COVID-19 epidemic and the clinical and epidemiological characteristics of adult patients with a new coronavirus infection during the dominance of the Delta SARS-COV-2 in the Russian Federation.

Materials and Methods: Study included patients aged ≥ 18 years with a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19, detected in the period from 09/01/2021 to 11/30/2021 ($n = 2\,619\,298$) in 85 Russian regions.

Results: There were 2 periods of rise and decline in the COVID-19 incidence and mortality during the spread of the Delta SARS-CoV-2 in Russia: June–September and October–December 2021 (Wald – Wolfowitz criterion, $p < 0,05$). The median age of patients was 49 [36–63] years, 61,1% were women. Most of patients were 30–39 years old (21,0%), the lowest proportion was among 18–29 years old (12,1%) ($p < 0,05$). Proportion of patients with mild disease was 75,4%, moderate – 18,8%, severe – 3,3%, extremely severe – 2,5% ($p < 0,05$). Hospitalization rate was 23,7%, proportion of patients treated in the intensive care unit was 12,9%, and rate of invasive mechanical ventilation was 9,8%. The median period from the onset of symptoms to the diagnosis was 3 [1–6] days, the duration of the disease and hospitalization was 13,0 [10–16] and 12,0 [9–17] days, respectively. The median age of the deceased patients was 73 [65–82] years, of which 59,1% were women, 61,5% were persons ≥ 70 years old. The presence of one or more comorbidities was found in 73,9% of deceased patients (OR=17,1; 95% CI: 16,8–17,3).

диагноза заболевания составила 3 [1–6] дня, длительности заболевания и госпитализации — 13,0 [10–16] и 12,0 [9–17] дней соответственно. Медиана возраста умерших составила 73 [65–82] года, из них 59,1 % — женщины, 61,5 % — лица ≥ 70 лет. Наличие одного или более сопутствующего заболевания было установлено у 73,9 % умерших пациентов (ОШ=17,1; 95 % ДИ: 16,8–17,3).

Заключение: в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в России частота развития тяжелого и крайне тяжелого течения заболевания среди взрослых пациентов без учета вакцинального анамнеза составила 5,8 %. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний были ключевыми факторами риска неблагоприятных исходов COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, Дельта, эпидемиология, сопутствующие заболевания, госпитализация, заболеваемость, смертность.

Введение

В результате высокой генетической изменчивости SARS-CoV-2 в течение первых 3 лет пандемии COVID-19 возникло несколько вариантов, обладавших способностью к более быстрому распространению среди населения, а в ряде случаев — к развитию более тяжелого течения заболевания [1–4]. Штаммы вариантов Альфа, Бета, Гамма и Дельта SARS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, P.1 и B.1.617.2 по классификации PANGO соответственно), которые отнесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к группе «вариантов, вызывающих обеспокоенность» (VOC — variant of concern), впервые были обнаружены еще во второй половине 2020 г., но получили широкое распространение только в 2021 г. [5].

Вариант Дельта SARS-CoV-2 был выявлен в Индии в октябре 2020 г., однако резкий подъем заболеваемости COVID-19, вызванный данным вариантом вируса, начался только в марте 2021 г. [5, 6]. По данным Choudhary O.P. et al., основной причиной роста заболеваемости COVID-19 в марте — июне 2021 г. стало ослабление контроля и снятие ограничений на проведение массовых мероприятий в Индии, в том числе религиозного праздника Кумбха Мела, в котором с середины января до конца апреля приняли участие около 7 млн человек [7]. ВОЗ 4 апреля 2021 г. включила вариант Дельта в число вызывающих интерес (VOI — variant of interest), а 11 мая 2021 г. — в число VOC [5]. К этому времени вариант Дельта распространился за пределы Индии, что привело к интенсивному росту заболеваемости во многих странах, а в июле 2021 г. он стал доминирующим в большинстве стран [8].

Установлено, что вариант Дельта обладает более высокой аффинностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2) по сравнению с «диким» штаммом вируса и с вариантом Бета [9], а также на 40–60% более кон-

Conclusion: during the period of the spread of the Delta SARS-CoV-2 variant in Russia, the number of patients with severe and extremely severe disease among adult patients without taking into account the vaccine history was 5,8 %. Old age and the presence of concomitant diseases were key risk factors for adverse outcomes of COVID-19.

Key words: COVID-19, Delta, epidemiology, comorbidity, hospitalizations, incidence, case fatality rate.

тагиозен, чем вариант Альфа [10]. В результате проведения различных независимых исследований показано снижение нейтрализующей активности антител по отношению к варианту Дельта как у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, так и иммунизированных различными типами вакцин против COVID-19 [11–15].

В период распространения варианта Дельта во многих странах проводились кампании по вакцинапрофилактике COVID-19. В России вакцинация против COVID-19 была включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в декабре 2020 г. и начала проводиться среди групп риска, а с января 2021 г. — среди всего населения страны [16].

Согласно сведениям, представленным в международной базе данных нуклеотидных последовательностей GISAID, в апреле 2021 г. в России началось значимое увеличение количества изолятов, принадлежащих к варианту Дельта SARS-CoV-2, в мае его доля в структуре выделенных изолятов составляла более 50%, а с июля — более 90% [17]. Исследования, проведенные в отдельных российских регионах, показали, что распространение данного варианта привело к росту числа госпитализаций и неблагоприятных исходов заболевания [18–20]. С распространением варианта Дельта ассоциированы третий и четвертый подъемы заболеваемости COVID-19 в России, однако исследований по изучению клинико-эпидемиологических характеристик пациентов в этот период на всей территории Российской Федерации не проводилось.

Цель исследования — изучить проявления эпидемического процесса COVID-19 и клинико-эпидемиологические характеристики взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией в период доминирования варианта Дельта SARS-CoV-2 в России.

Материалы и методы исследования

Расчет и анализ показателей заболеваемости COVID-19 и смертности от новой коронавирусной инфекции в 2020 – 2021 гг. на территории РФ проводились на основании статистических данных, представленных на интернет-портале «стопкоронавирус.рф».

Определение границ между периодами осуществлялось на основе оценки статистической достоверности отличий между помесечными показателями заболеваемости COVID-19 с применением критерия Вальда – Вольфовица.

В исследование были включены 2 619 298 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 (код по МКБ-10 U07.1), которые были выявлены на территории 85 субъектов РФ в период с 01.09.2021 по 30.11.2021. Анонимизированные данные пациентов были получены из федерального регистра пациентов с COVID-19 (информационного ресурса учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)). В рамках исследования проводились оценка и сравнение комплекса демографических (пол, возраст) и клинико-эпидемиологических характеристик пациентов:

- тяжесть течения заболевания;
- частота госпитализаций;
- доля пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- доля пациентов, нуждавшихся в респираторной поддержке (искусственная вентиляция легких (ИВЛ));
- длительность течения заболевания (от постановки диагноза до исхода);
- длительность госпитализации;
- длительность периода от возникновения симптомов до выявления заболевания;
- наличие одного и более сопутствующих заболеваний;
- исходы заболевания (выздоровление или смерть).

Доли пациентов, проходивших лечение в ОРИТ и переведенных на ИВЛ, рассчитывались среди госпитализированных пациентов.

Вакцинальный статус пациентов и эпидемиологический анамнез в отношении COVID-19 и других инфекционных болезней в данной работе не учитывались. Тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с актуальной версией Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «IBM

SPSS V20.0». Для описания данных использовались следующие показатели: частоты, медианы, интерквартильные интервалы. Статистическая значимость отличий между переменными определялась с использованием критериев Манна – Уитни (количественные переменные) и χ^2 (категориальные переменные) при принятом уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для оценки влияния признака проводился расчет отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты исследования

На основании определения статистической значимости отличий между суммарными месячными показателями заболеваемости COVID-19 было установлено 2 периода подъема и спада (третий и четвертый с начала пандемии), ассоциированные с распространением варианта Дельта SARS-CoV-2 на территории РФ (рис. 1).

Третий период подъема и спада заболеваемости COVID-19 в РФ продлился 4 месяца: с июня по сентябрь 2021 г. включительно. Наиболее высокое значение показателя заболеваемости, зарегистрированное в третий период, наблюдалось в июле 2021 г. (516,1 на 100 000 населения). В августе 2021 г. наблюдалось снижение заболеваемости, минимальное значение показателя было зарегистрировано в сентябре 2021 г. (406,8 на 100 000 населения). В третий период пиковое значение показателя смертности, зарегистрированное в августе 2021 г. (16,9 на 100 000 населения), было смещено на 1 месяц относительно пика заболеваемости.

Длительность четвертого периода подъема и спада заболеваемости COVID-19 в РФ (октябрь – декабрь 2021 г.) составила 3 месяца. Максимальное значение показателя заболеваемости было зарегистрировано в ноябре 2021 г. (771,6 на 100 000 населения). В декабре 2021 г. наблюдалось снижение заболеваемости до 593,0 случаев на 100 000 населения. В ноябре 2021 г. было зарегистрировано максимальное значение показателя смертности в данный период (25,2 на 100 000 населения).

С первого по четвертый периоды распространения COVID-19 на территории РФ отмечалось возрастание показателя летальности: 1,7%, 2,6%, 3,5% и 3,4% соответственно.

Медиана возраста пациентов с COVID-19, выявленных в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в РФ, составила 49 [36 – 63] лет. Наибольшая доля пациентов была представлена возрастной группой 30 – 39 лет (21,0%), наименьшая – 18 – 29 лет (12,1%) (табл.).

Удельный вес женщин в структуре заболевших составил 61,1%, увеличиваясь от 57,8% в возрастной группе 18 – 29 лет до 68,7% в возрастной группе 70 лет и старше (рис. 2).

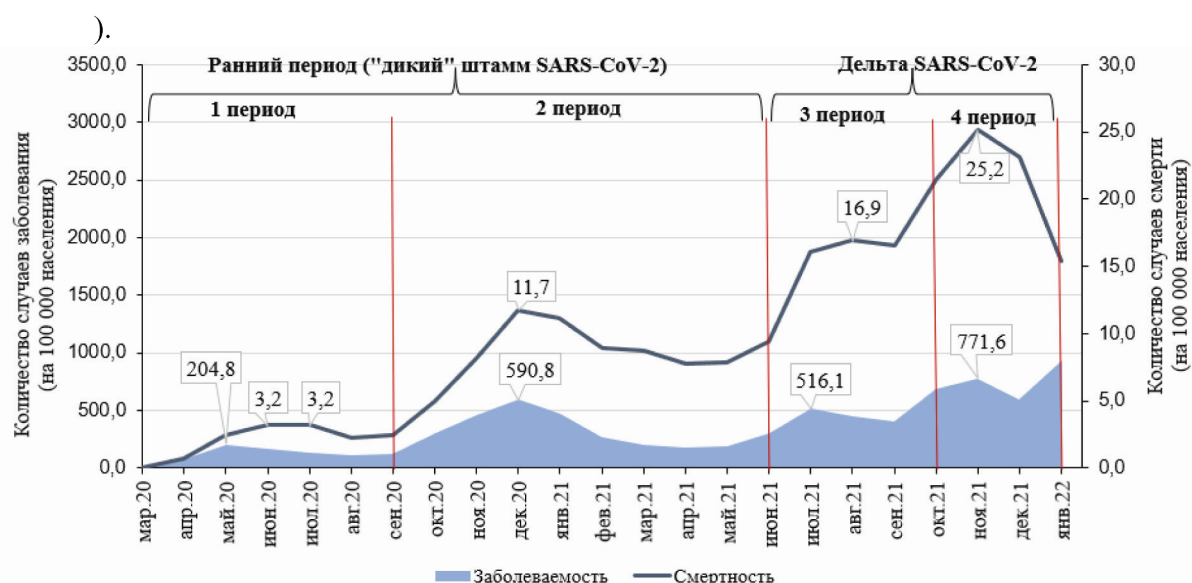


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19 в 2020 – 2021 гг. в Российской Федерации (критерий Вальда – Вольфовица, $p < 0,05$)

Таблица

Окончание таблицы

Характеристики пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации

Показатель	Значение
Пол (мужской/женский), %	38,9/61,1
Возраст заболевших, медиана, лет	49 [36 – 63]
Возрастные группы заболевших, %	
18 – 29 лет	12,1
30 – 39 лет	21,0
40 – 49 лет	18,2
50 – 59 лет	16,2
60 – 69 лет	18,3
≥70 лет	14,1
Тяжесть течения заболевания, %	
Легкая	75,4
Среднетяжелая	18,8
Тяжелая	3,3
Крайне тяжелая	2,5
Сопутствующие заболевания, %	
Сердечно-сосудистые	16,9
Эндокринные	12,8
Респираторные	4,8
Онкологические	2,1
Туберкулез	1,1
ВИЧ-инфекция	0,1
Другие	0,1
Длительность периода от проявления симптомов до установления диагноза, медиана, дней	4,6
	3,0 [1 – 6]

Показатель	Значение
Длительность заболевания (от установления диагноза до исхода), медиана, дней	13,0 [10 – 16]
Длительность госпитализации, дней	12,0 [9 – 17]
Частота госпитализаций, %	23,7
Пол госпитализированных (мужской / женский), %	37,9/62,1
Возраст госпитализированных, медиана, лет	64,0 [53 – 73]
Доля пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, %	12,9
Частота переводов на ИВЛ, %	9,8
Пол умерших (мужской/женский), %	40,9/59,1
Возраст умерших, медиана, лет	73 [65 – 82]

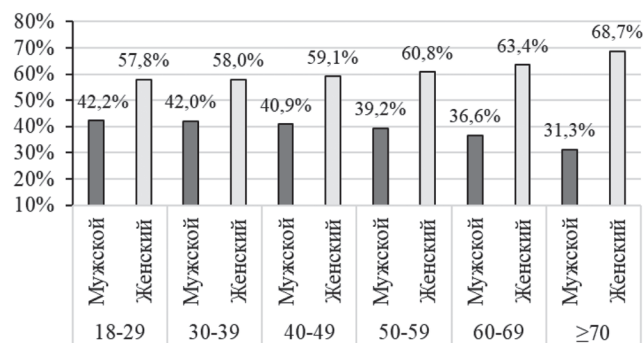


Рис. 2. Возрастно-половая структура пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий χ^2 , $p < 0,05$)

В анализируемый период у 75,4% пациентов заболевание протекало в легкой форме. Тяжелое и крайне тяжелое течение наблюдалось у 5,8% заболевших COVID-19 (см. табл.). Удельный вес пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания увеличивался с возрастом: от 0,3 и 0,1% соответственно в возрастной группе 18–29 лет до 10,6% и 10,2% в группе 70 лет и старше (рис. 3).

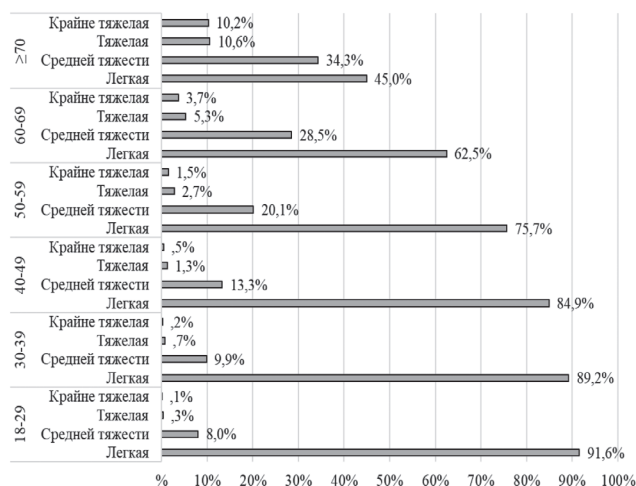


Рис. 3. Тяжесть течения COVID-19 в различных возрастных группах в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий χ^2 , $p < 0,05$)

У 16,9% пациентов имелось хотя бы одно сопутствующее заболевание. В их структуре преобладали заболевания сердечно-сосудистой (12,8%) и эндокринной (4,6%) систем (см. табл.).

На стационарном лечении находились 23,7% пациентов с COVID-19, из них 62,1% — женщины. Медиана возраста госпитализированных составила 64 [53–73] года, наибольший удельный вес приходился на возрастную группу 70 лет и старше (34,1%) (рис. 4).

Более чем у половины пациентов, проходивших лечение стационарно, заболевание протекало

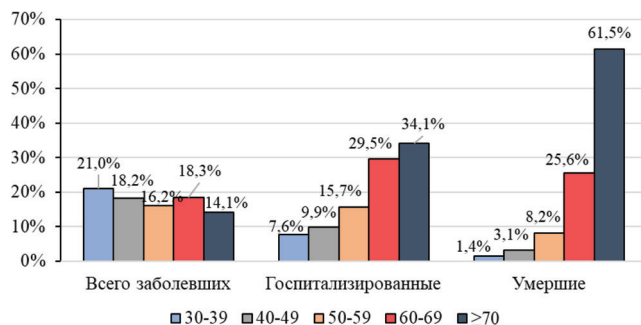


Рис. 4. Возрастная структура пациентов с COVID-19, госпитализированных и умерших пациентов, в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий χ^2 , $p < 0,05$)

в среднетяжелой форме (62,0%). У 72,8% госпитализированных пациентов имелось одно и более сопутствующее заболевание. Отношение шансов (ОШ) госпитализации у пациентов, имеющих одно сопутствующее заболевание и более, и пациентов, не имеющих сопутствующих заболеваний, составило 16,5 (95% ДИ: 16,4–16,7). Сердечно-сосудистые заболевания были у 41,4% пациентов, эндокринные — у 16,8%, респираторные — у 5,7%, онкологические — у 3,4%, ВИЧ-инфекция — у 0,3%, туберкулез — у 0,2%.

Удельный вес пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, составил 12,9%, из них 59,3% — женщины. Респираторная поддержка (ИВЛ) потребовалась 9,8% пациентов, 59,5% из которых женщины. Наибольшая доля пациентов, как проходивших лечение в ОРИТ, так и подключенных к аппарату ИВЛ, была представлена возрастной группой ≥ 70 лет (56,5% и 55,3% соответственно), наименьшая — 18–29 лет (по 0,4%). У 78,5% пациентов в ОРИТ и 79,9% пациентов на ИВЛ имелось одно и более сопутствующее заболевание (ОШ 3,9; 95% ДИ: 3,8–4,0 и ОШ 4,1; 95% ДИ: 4,0–4,2 соответственно). Пациенты с онкологическими и эндокринными заболеваниями чаще остальных проходили лечение в ОРИТ и нуждались в ИВЛ (23,0% и 18,3%; 22,8% и 18,2% соответственно).

Медиана возраста умерших пациентов составила 73 [65–82] года. Удельный вес возрастной группы 70 лет и старше в структуре летальных исходов составил 61,5%, в то время как доля пациентов 18–29 лет составила 0,3%. Среди умерших преобладали пациенты женского пола (59,1%). Однако в более молодых возрастных группах преобладали мужчины или различия были незначительны. Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 представлена на рисунке 5.

У 73,9% умерших имелось по меньшей мере одно сопутствующее заболевание. Наличие сопутствующих заболеваний увеличивало вероят-

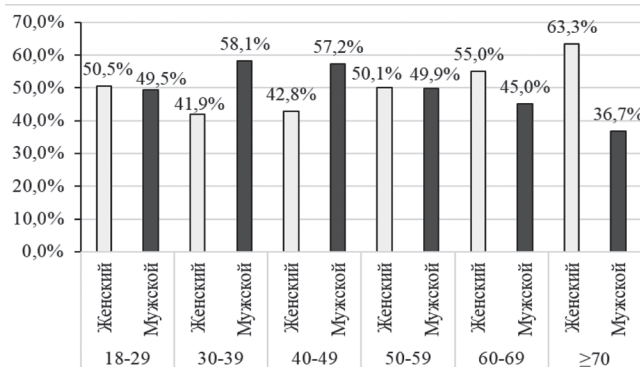


Рис. 5. Возрастно-половая структура умерших пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации (критерий χ^2 , $p < 0,05$)

ность наступления летального исхода COVID-19 (ОШ 17,1; 95% ДИ: 16,8 – 17,3). В структуре умерших 66,5% и 28,8% пациентов имели сердечно-сосудистые или эндокринные заболевания соответственно, 8,3% – респираторные заболевания, 6,1% – онкологические заболевания, 0,4% – ВИЧ-инфекцию и 0,2% – туберкулез.

Обсуждение

Распространение новых штаммов SARS-CoV-2, отнесенных к «вариантам, вызывающим обеспокоенность», обозначило новый этап пандемии COVID-19. В ряде стран в начале 2021 г. происходило снятие или ослабление ограничительных мероприятий, что в совокупности с появлением новых вариантов вируса, обладающих более высокой контагиозностью, привело к новым подъемам заболеваемости COVID-19 [7, 8].

В России во время распространения варианта Дельта SARS-CoV-2 наблюдались 2 периода подъема и спада заболеваемости COVID-19. Незначительный рост заболеваемости наблюдался в мае 2021 г. (на 2,5% по сравнению с апрелем 2021 г.), тогда как в июне рост стал более выраженным (на 66,0% по сравнению с маем 2021 г.). Рост заболеваемости мог быть обусловлен несоблюдением населением обязательных и рекомендованных мер профилактики COVID-19. Показатели смертности и летальности во время распространения варианта Дельта в РФ значительно превышали значения, зарегистрированные в ранний период эпидемии COVID-19. В анализируемый период, как и на раннем этапе эпидемии, наблюдалось смещение во времени динамики показателей смертности по сравнению с динамикой заболеваемости, что в определенной степени объясняется длительностью периода от установления диагноза до наступления исхода заболевания (10 – 16 дней). В то же время возможной причиной разницы между пиком заболеваемости и смертности могла стать задержка передачи сведений в информационный ресурс, а также трудности в установке причины смерти, что отмечалось в некоторых странах [21, 22].

На территории КНР рост заболеваемости COVID-19, ассоциированный с распространением варианта SARS-CoV-2 Дельта, так же, как и в РФ, начал регистрироваться в мае 2021 г. Первая из вспышек была зарегистрирована 21 мая 2021 г. в городе Гуанчжоу. Всего в период распространения варианта Дельта в регионах КНР наблюдалось по меньшей мере 13 вспышек COVID-19, которые сформировали 4 периода подъема и спада заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в стране в данный период [23].

Анализ характеристик пациентов с COVID-19, госпитализированных в одну из больниц г. Гуанч-

жоу с 21 мая по 18 июня 2021 г., показал, что в период распространения варианта Дельта удельный вес пациентов в возрасте ≥ 60 лет значительно не изменился по сравнению с периодом распространения «дикого» штамма вируса (32% и 33% соответственно), однако возросла доля лиц данной возрастной группы среди пациентов со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (33, 63 и 100% соответственно в период распространения варианта Дельта). В данный период в структуре пациентов преобладали лица женского пола (60%) и значительно снизилась доля лиц трудоспособного возраста (18 – 59 лет, с 65% до 51%) за счет прироста в возрастной группе до 18 лет. Медиана возраста госпитализированных пациентов составляла 47 лет (в период распространения «дикого» штамма – 49 лет) [24].

Согласно результатам нашего исследования, в структуре заболевших преобладали лица в возрасте 30 – 39 лет, что может быть связано с их наибольшей социальной активностью, однако отличия по данному показателю между разными возрастными группами были незначительными, что отражает небольшие отличия в риске инфицирования SARS-CoV-2. В то же время в возрастной структуре госпитализированных и умерших пациентов с COVID-19 наблюдалось значительное преобладание лиц старше 60 лет, что свидетельствует о более высоких рисках развития неблагоприятных исходов заболевания в данной группе.

Данные научных публикаций на уровне отдельных регионов РФ свидетельствуют об изменении возрастной структуры заболевших в период распространения варианта Дельта по сравнению с периодом распространения «дикого» штамма [25, 26]. В то же время анализ показателей заболеваемости на территории РФ в различные периоды эпидемии не показал статистически значимых различий между возрастными группами 15 – 64 лет и старше 65 лет [18].

Широкомасштабное исследование, проведенное в других странах, продемонстрировало изменение возрастной структуры пациентов с COVID-19 в период распространения варианта Дельта. В Японии доля пациентов в возрасте 20 – 49 лет увеличилась, тогда как доля пациентов в возрасте ≥ 65 лет значительно уменьшилась (с 22,6% в период распространения варианта Альфа до 6,7% в период распространения варианта Дельта) [27]. Аналогичные результаты были получены в Италии, где доля пациентов в данной возрастной группе снизилась с 17,7% до 9,6% [28]. В то же время в Индии не наблюдалось значимых изменений в возрастной структуре заболевших в период распространения варианта Дельта [29]. Смещение заболеваемости COVID-19 на более молодые группы могло быть связано с их большей мобильностью,

объемом ограничительных мероприятий, а также тем фактом, что пожилые люди являлись приоритетной группой для вакцинации против COVID-19.

Результаты исследования, проведенного в Москве, продемонстрировали снижение медианы возраста госпитализированных с COVID-19 пациентов в Москве в период распространения варианта Дельта [30]. Согласно результатам анализа клинических характеристик пациентов крупного госпиталя в Южной Индии, средний возраст госпитализированных пациентов в период распространения варианта Дельта не отличался значительно от первого подъема заболеваемости COVID-19 (52,5 года и 52,1 года соответственно) [31]. Аналогичные результаты были получены в результате исследования, проведенного в Китае (54,0 года и 52,0 года в периоды распространения дикого типа и варианта Дельта соответственно) [32].

В РФ в период распространения варианта Дельта пациенты переносили заболевание преимущественно в легкой форме (75,4%), совокупная доля тяжелых и крайне тяжелых форм составила 5,8%. Результаты других исследований, проведенных в отдельных регионах РФ, показали, что во время распространения варианта Дельта наблюдалось увеличение доли легких форм заболевания по сравнению с предыдущими периодами [25, 26], несмотря на имеющиеся данные о более высокой патогенности варианта Дельта по сравнению с «диким» штаммом вируса [19, 32]. Это, вероятно, объясняется накоплением в популяции доли лиц, имеющих постинфекционный, поствакцинальный или гибридный иммунитет к инфекции. В связи с введением в начале 2021 г. в РФ массовой вакцинации против COVID-19 количество вакцинированных составило более 37 млн человек к 1 сентября 2021 г. (27,0% населения РФ) [33].

В анализируемый период по сравнению с более ранними снизилась доля пациентов с сопутствующими заболеваниями, что также могло повлиять на структуру пациентов по тяжести течения COVID-19 и, вероятно, является следствием приоритизации вакцинации против новой коронавирусной инфекции в группах риска. Снижение доли пациентов с сопутствующими патологиями среди заболевших в целом и госпитализированных пациентов описано как в российских, так и в зарубежных исследованиях [26, 30, 32, 34]. Согласно результатам проведенного нами анализа, сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания оставались наиболее распространенными при COVID-19 и наблюдались у большинства госпитализированных и умерших пациентов, что указывает на сохранение рисков неблагоприятных исходов даже при снижении доли пациентов с сопутствующими заболеваниями в структуре заболевших.

Результаты исследования Л.С. Карповой и др. показали, что в период распространения варианта Дельта во всех федеральных округах (ФО) РФ наблюдалась тенденция к снижению частоты госпитализаций пациентов с COVID-19 (величина снижения показателя варьировала от 4,0 раз в Приволжском ФО до 1,3 раза в Северо-Кавказском ФО) [18]. В Индии в период распространения варианта Дельта частота госпитализаций снизилась на 13–41% по данным различных исследований [29, 31], а в Италии и Японии – незначительно увеличилась (на 2,2% и 4,8% соответственно) [28, 34]. Данные различия могут объясняться как более легким течением заболевания, так и изменениями в подходах к оказанию медицинской помощи. К примеру, значительное снижение частоты госпитализаций в Индии связано преимущественно с тем, что государство пересмотрело и выпустило ряд руководств по уходу за пациентами на дому или домашней изоляции, которые широко применялись на практике, а в Японии – ограничением коечного фонда [29, 34]. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 4 декабря 2020 г. № 1288н были внесены изменения в Приказ Министерства здравоохранения РФ от 19 марта 2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (вступили в силу с 26 декабря 2020 г.). Согласно новой версии документа, госпитализация пациентов из группы риска с легкой формой заболевания не являлась обязательной, кроме того, был предусмотрен алгоритм оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях пациентам со среднетяжелым или тяжелым течением заболевания, отказавшимся от госпитализации.

Медиана длительности периода с момента возникновения симптомов до постановки диагноза составляла в исследуемый период 3 [1–6] дня, что определяло риск распространения инфекции среди контактных при несоблюдении мер неспецифической профилактики. Данное обстоятельство усугубляется тем, что человек, инфицированный SARS-CoV-2, представляет наибольшую опасность для окружающих в конце инкубационного периода и первые дни после возникновения симптомов [35].

Анализ динамики заболеваемости COVID-19 и смертности от заболевания в РФ показал, что распространение варианта Дельта SARS-CoV-2, как в РФ, так и за рубежом, было ассоциировано с интенсивным ростом данных показателей. Это обусловлено влиянием многих факторов, включая следующие: возникновение варианта вируса с новыми свойствами, превосходящими предшествующие варианты по патогенности и контагиозности, недостаточный ох-

ват населения вакцинацией против COVID-19, ослабление противозидемических мероприятий.

В научных публикациях, посвященных клиническим и эпидемиологическим характеристикам пациентов с COVID-19 как в РФ, так и в других странах, наблюдались сопоставимые результаты по большинству из анализируемых параметров. Для периода распространения варианта Дельта характерно изменение структуры заболевших и госпитализированных со смещением в более молодые возрастные группы, преобладание легких форм инфекции, снижение доли пациентов с сопутствующими заболеваниями, но в то же время сохранение наиболее высокого риска развития неблагоприятных исходов у пациентов с сопутствующими заболеваниями и рост показателя летальности по сравнению с ранним периодом эпидемии. В то же время наблюдались различия в интенсивности изменений. Различия между странами могут объясняться в том числе различными подходами к тестированию на COVID-19, постановке диагноза, а также ресурсами системы здравоохранения и доступностью медицинской помощи для населения.

Преимуществом проведенного исследования является большой объем выборки и включение в исследование пациентов из всех субъектов Российской Федерации. Однако проведенный нами анализ основывался на данных зарегистрированных пациентов с COVID-19. В связи с этим можно допустить, что недооценен вклад в структуру пациентов с COVID-19, которые не были выявлены, что могло повлиять на динамику заболеваемости, распределение больных по возрастным группам, тяжести течения и другим параметрам.

Также следует отметить, что в данное исследование были включены пациенты без учета вакцинального и эпидемиологического анамнеза, что, с одной стороны, позволяет объективно отразить характеристики генеральной совокупности, но, с другой стороны, могло повлиять на ряд показателей, например, на структуру тяжести течения заболевания. Относительно невысокая доля тяжелых и крайне тяжелых форм инфекции могла наблюдаться в связи с более легким течением заболевания у пациентов, ранее вакцинированных против COVID-19 или ранее перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Заключение

Появление и последующее интенсивное распространение варианта Дельта SARS-CoV-2 свидетельствует о том, что возбудители новых инфекций в процессе эволюции могут становиться более контагиозными и вирулентными. Это приводит к более высоким показателям заболеваемости и летальности и создает угрозу перегрузки систем здравоохранения. Распространение варианта

Дельта SARS-CoV-2 было ассоциировано с двумя подъемами заболеваемости COVID-19 и смертности от данного заболевания среди населения России в 2021 г., причем показатели летальности, а также пиковые значения показателя смертности были значительно выше по сравнению с более ранним периодом эпидемии.

Более высокая частота тяжелых форм и неблагоприятных исходов COVID-19 наблюдалась среди лиц пожилого возраста и страдающих хроническими заболеваниями. Показано, что наличие одного и более сопутствующих заболеваний значительно увеличивало вероятность поступления в ОРИТ, ИВЛ и летального исхода.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта № 24-45-00060 Российского Научного Фонда (совместно с государственным фондом естественных наук Китая (NSFC), проект № 72361137562) «Теоретическое моделирование с целью наращивания потенциала систем реагирования на медицинские вызовы в Китае и России в контексте сложных сетей».

Литература

1. Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R., et al. SARS-CoV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2022. — Vol. 11. — P.781429.
2. Wolf J.M., Wolf L.M., Bello G.L., Maccari J.G., Nasi L.A. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022 // *Journal of medical virology.* — 2023. — T.95, №1. — P.e28366.
3. Singh D, Yi S.V. On the origin and evolution of SARS-CoV-2 // *Experimental & Molecular Medicine.* — 2021. — Vol. 53, №4. — P.537–547.
4. Magazine N., Zhang T., Wu Y., McGee M.C., Veggiani G., Huang W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein // *Viruses.* — 2022. — Vol. 14, №3. — P.640.
5. World Health Organization. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants [Интернет]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants> (дата обращения: 01.06.2023).
6. Yang W., Shaman J. COVID-19 pandemic dynamics in India, the SARS-CoV-2 Delta variant and implications for vaccination // *J R Soc Interface.* — 2022. — Vol. 19, №191. — P.20210900.
7. Choudhary O.P., Priyanka, Singh I., Rodriguez-Morales A.J. Second wave of COVID-19 in India: Dissection of the causes and lessons learnt // *Travel Med Infect Dis.* — 2021. — T.43. — P.102126.
8. McCrone J.T., Hill V., Bajaj S. et al. Context-specific emergence and growth of the SARS-CoV-2 Delta variant // *Nature.* — 2022. — Vol. 610. — P.154–160.
9. Mungmunpuntipantip R., Wiwantkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants // *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* — 2022. — Vol. 14, №2. — P.124–128.

10. Zhan Y., Yin H., Yin J.Y. B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies // *Int J Biol Sci.* — 2022. — Vol. 18, №5. — P.1844–1851.
11. Pidal P., Fernández J., Airola C., et al. Reduced neutralization against Delta, Gamma, Mu, and Omicron BA.1 variants of SARS-CoV-2 from previous non-Omicron infection // *Med Microbiol Immunol.* — 2023. — Vol. 212. — P.25–34.
12. Liu C., Ginn H.M., Dejnirattisai W., et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum // *Cell.* — 2021. — T.184, №16. — P.4220-4236.e13.
13. Gushchin V.A., Dolzhikova I.V., Shchetinin A.M., et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants // *Vaccines.* — 2021. — Vol. 9, №7. — P.779.
14. Gonzalez Lopez Ledesma M.M., Sanchez L., Ojeda D.S., et al. Longitudinal Study after Sputnik V Vaccination Shows Durable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Reduced Viral Variant Escape to Neutralization over Time // *mBio.* — 2022. — Vol. 13, №1. — P. e0344221.
15. Tada T., Zhou H., Samanovic M.I., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine-Elicited Antibodies // *Frontiers in Immunology.* — 2022. — Vol. 13. — P.797589.
16. Официальный сайт Президента РФ. Соповещение с членами Правительства, [Интернет], доступно: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/64886>
17. GISAIID. hCoV-19 Variants Dashboard [Интернет] Режим доступа: <https://gisaid.org/hcov-19-variants-dashboard/> (дата обращения: 01.06.2023).
18. Карпова, Л.С. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) / Л.С. Карпова [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2022. — Т. 21, № 2. — С.4–16.
19. Сизикова, Т.Е. Характеристики варианта дельта (B.1.617) вируса SARS-CoV-2 — доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России / Т.Е. Сизикова [и др.] // *Вестник войск РХБ защиты.* — 2021. — Т. 5, № 4. — С. 353–365.
20. Музыка, А.Д. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей, госпитализированных в инфекционное отделение в период доминирования различных геновариантов SARS-CoV-2 / А.Д. Музыка [и др.] // *Медицинский оппонент.* — 2022. — Т. 3, № 19. С. 22–30.
21. Carvalho C.A., Carvalho V.A., Campos M.A.G., et al. Delay in death reporting affects timely monitoring and modeling of the COVID-19 pandemic // *Cad Saude Publica.* — 2021. — Vol. 37, №7. — P. e00292320.
22. Nojiri S., Kawakami Y., Nakamoto D., Kuroki M., Nishizaki Y. Case fatality rate considering the lag time from the onset of COVID-19 infection to related death from 2020 to 2022 in Japan // *IJID Reg.* — 2023. — Т.8. — P.36–48.
23. Niu Y., Luo L., Yang S., et al. Comparison of epidemiological characteristics and transmissibility of different strains of COVID-19 based on the incidence data of all local outbreaks in China as of March 1, 2022 // *Frontiers in public health.* — 2022. — Vol. 10. — P. 949594.
24. Wang Y., Chen R., Hu F., et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China // *EClinicalMedicine.* — 2021. — Vol. 40. — P.101129.
25. Гладиллин, Г.П. Особенности течения COVID-19 в различные временные периоды / Г.П. Гладиллин [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* — 2022. — № 4. — С. 62.
26. Удовиченко, С.К. Эпидемические проявления COVID-19 в Волгоградской области в период 2020-2021 гг / С.К. Удовиченко [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* — 2021. — Т.18, № 4. — С. 30–37.
27. Miyashita K., Hozumi H., Furuhashi K., et al. Changes in the characteristics and outcomes of COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study // *Emerg Microbes Infect.* — 2023. — Vol. 12, №1. — P.2155250.
28. Loconsole D., Centrone F., Morcavallo C., et al. Changing Features of COVID-19: Characteristics of Infections with the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Alpha (B.1.1.7) Variants in Southern Italy // *Vaccines (Basel).* — 2021. — Т.9, №11. — P.1354.
29. Agarwala P., Bhargava A., Gahwai D.K., Negi S.S., Shukla P., Dayama S. Epidemiological Characteristics of the COVID-19 Pandemic During the First and Second Waves in Chhattisgarh, Central India: A Comparative Analysis // *Cureus.* — 2022. — Vol. 14, №4. — P. e24131.
30. Брико, Н.И. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2022. — Т. 99, № 3. — С. 287–299.
31. Kundavaram A.P.P., Selvan S., Raja V., et al. Retrospective study of comparison of clinical severity and outcome of hospitalised COVID-19 patients during the first and second waves of the pandemic in India // *BMJ open.* — 2022. — Т.12, №11. — P.e062724.
32. Hu Z., Huang X., Zhang J., Fu S., Ding D., Tao Z. Differences in Clinical Characteristics Between Delta Variant and Wild-Type SARS-CoV-2 Infected Patients // *Front Med (Lausanne).* — 2022. — Т.8. — P.792135.
33. Статистика вакцинации от коронавируса, [Интернет]. Режим доступа: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats> (дата обращения: 15.03.2024).
34. Inokuchi R., Jin X., Iwagami M., et al. Comparison of the Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Treated by a Hospital-at-Home Service in Japan during the Alpha and Delta Waves // *Journal of Clinical Medicine.* — 2022. — Vol. 11, №11. — P.3185.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Questions and answers on COVID-19: Basic facts [Интернет]. Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts> (дата обращения: 03.09.2023).

References

1. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022;11:781429. doi:10.3389/fcimb.2021.781429.
2. Wolf JM, Wolf LM, Bello GL, Maccari JG, Nasi LA. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022. *Journal of medical virology.* 2023;95(1):e28366. doi:10.1002/jmv.28366.
3. Singh D, Yi SV. On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Experimental & Molecular Medicine.* 2021;53(4):537–547. doi:10.1038/s12276-021-00604-z.
4. Magazine N, Zhang T, Wu Y, McGee MC, Veggiani G, Huang W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses.* 2022;14(3):640. doi:10.3390/v14030640.
5. World Health Organisation. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants [Internet]. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/his>

torical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants. Accessed: 1 Jun 2023.

6. Yang W, Shaman J. COVID-19 pandemic dynamics in India, the SARS-CoV-2 Delta variant and implications for vaccination. *J R Soc Interface*. 2022;19(191):20210900. doi:10.1098/rsif.2021.0900.

7. Choudhary OP, Priyanka, Singh I, Rodriguez-Morales AJ. Second wave of COVID-19 in India: Dissection of the causes and lessons learnt. *Travel Med Infect Dis*. 2021;43:102126. doi:10.1016/j.tmaid.2021.102126.

8. McCrone J.T., Hill V., Bajaj S. et al. Context-specific emergence and growth of the SARS-CoV-2 Delta variant. *Nature*. 2022;610:154–160. doi:10.1038/s41586-022-05200-3.

9. Mungmunpuntantip R, Wiwanitkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2022;14(2):124–128.

10. Zhan Y, Yin H, Yin JY. B.1.617.2 (Delta) Variant of SARS-CoV-2: features, transmission and potential strategies. *Int J Biol Sci*. 2022;18(5):1844–51. doi:10.7150/ijbs.66881.

11. Pidal P, Fernández J, Airola C, et al. Reduced neutralization against Delta, Gamma, Mu, and Omicron BA.1 variants of SARS-CoV-2 from previous non-Omicron infection. *Med Microbiol Immunol*. 2023;212:25–34. doi:10.1007/s00430-022-00753-6.

12. Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*. 2021;184(16):4220–4236.e13. doi:10.1016/j.cell.2021.06.020.

13. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 2021;9(7):779. doi:10.3390/vaccines9070779.

14. Gonzalez Lopez Ledesma MM, Sanchez L, Ojeda DS, et al. Longitudinal Study after Sputnik V Vaccination Shows Durable SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Reduced Viral Variant Escape to Neutralization over Time. *mBio*. 2022;13(1):e0344221. doi:10.1128/mbio.03442-21.

15. Tada T, Zhou H, Samanovic MI, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants by mRNA and Adenoviral Vector Vaccine-Elicited Antibodies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:797589. doi:10.3389/fimmu.2022.797589.

16. Oficial'nyj sajt Prezidenta RF. Soveshchanie s chlenami Pravitel'stva [Internet]. Available at: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/64886>. Accessed: 1 Jun 2023. (In Russ.)

17. GISAID. hCoV-19 Variants Dashboard [Internet]. Available at: <https://gisaid.org/hcov-19-variants-dashboard/>. Accessed: 1 Jun 2023.

18. Karpova LS, Stolyarov KA, Popovtseva NM, Stolyarova TP, Danilenko DM. Comparison of the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(2):4–16. (In Russ.) doi:10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16.

19. Sizikova TE, Lebedev VN, Kutaev DA, Borisevich SV. The Characteristics of the Delta Variant of SARS-CoV-2 Virus – the Dominant Agent of the Third and Forth Waves of Epidemic COVID-19 in Russia. *Journal of NBC Protection Corps*. 2021;5(4):353–365. (In Russ.) doi:10.35825/2587-5728-2021-5-4-353-365.

20. Muzyka AD, Shalbarova TV, Pogorelova OO et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 in children hospitalized in an infectious disease ward during the prevalence of different SARS-CoV-2 gene variants. *Meditinskiy opponent = Medical Opponent*. 2022; 3 (19): 22–30. (In Russ.)

21. Carvalho CA, Carvalho VA, Campos MAG, et al. Delay in death reporting affects timely monitoring and mod-

eling of the COVID-19 pandemic. *Cad Saude Publica*. 2021;37(7):e00292320. doi:10.1590/0102-311X00292320.

22. Nojiri S, Kawakami Y, Nakamoto D, Kuroki M, Nishizaki Y. Case fatality rate considering the lag time from the onset of COVID-19 infection to related death from 2020 to 2022 in Japan. *IJID Reg*. 2023;8:36–48. doi:10.1016/j.ijregi.2023.04.013.

23. Niu Y, Luo L, Yang S, Abudurusuli G, Wang X, Zhao Z, et al. Comparison of epidemiological characteristics and transmissibility of different strains of COVID-19 based on the incidence data of all local outbreaks in China as of March 1, 2022. *Front Public Health*. 2022;10:949594. doi:10.1098/rsif.2018.0670.

24. Wang Y, Chen R, Hu F, et al. Transmission, viral kinetics and clinical characteristics of the emergent SARS-CoV-2 Delta VOC in Guangzhou, China. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101129. doi:10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

25. Gladilin GP, Nikitina VV, Ivanenko IL, et al. Features of the course of COVID-19 in different time periods. Modern problems of science and education. 2022;4:62. (In Russ.) doi:10.17513/spno.31903.

26. Udovichenko SK, Nikitin DN, Zhukov KV, et al. Epidemic manifestations of COVID-19 in the Volgograd region during the 2020–2021 period. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2021;18(4):30–37. (In Russ.) doi:10.19163/1994-9480-2021-4(80)-30-37.

27. Miyashita K, Hozumi H, Furuhashi K, et al. Changes in the characteristics and outcomes of COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(1):2155250. doi:10.1080/22221751.2022.2155250.

28. Loconsole D, Centrone F, Morcavallo C, et al. Changing Features of COVID-19: Characteristics of Infections with the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Alpha (B.1.1.7) Variants in Southern Italy. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(11):1354. doi:10.3390/vaccines9111354.

29. Agarwala P, Bhargava A, Gahwai DK, Negi SS, Shukla P, Dayama S. Epidemiological Characteristics of the COVID-19 Pandemic During the First and Second Waves in Chhattisgarh, Central India: A Comparative Analysis. *Cureus*. 2022;14(4):e24131. doi:10.7759/cureus.24131.

30. Briko NI, Korshunov VA, Krasnova SV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(3):287–299. (In Russ.) doi:10.36233/0372-9311-272.

31. Kundavaram APP, Selvan S, Raja V, et al. Retrospective study of comparison of clinical severity and outcome of hospitalised COVID-19 patients during the first and second waves of the pandemic in India. *BMJ open*. 2022;12(11):e062724. doi:10.1136/bmjopen-2022-062724.

32. Hu Z, Huang X, Zhang J, Fu S, Ding D, Tao Z. Differences in Clinical Characteristics Between Delta Variant and Wild-Type SARS-CoV-2 Infected Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2022;8:792135. doi:10.3389/fmed.2021.792135.

33. Statistika vakcinacii ot koronavirusa [Internet]. Available at: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>. Accessed: 14 Mar 2024. (In Russ.)

34. Inokuchi R, Jin X, Iwagami M, et al. Comparison of the Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients Treated by a Hospital-at-Home Service in Japan during the Alpha and Delta Waves. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(11):3185. doi:10.3390/jcm11113185.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Questions and answers on COVID-19: Basic facts [Internet]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts>. Accessed: 3 Sep 2023.

Авторский коллектив:

Фомичева Анастасия Александровна — младший научный сотрудник Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: 8(499)245-33-89, e-mail: anastasia.fomichova@yandex.ru

Пименов Николай Николаевич — начальник отдела Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), к.м.н.; тел.: 8(499)245-33-89, e-mail: n.pimenov@mail.ru

Комарова Светлана Васильевна — специалист Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: 8(499)245-33-89, e-mail: komarova.056@yandex.ru

Уртиков Александр Валерьевич — главный специалист Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: 8(499) 245-33-89, e-mail: urtikovav@mail.ru

Цапкова Наталья Николаевна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины института общественного здравоохранения Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), к.м.н.; тел.: 8(499)248-30-00, e-mail: tsapkova.natali@yandex.ru

Прошкина Анна Александровна — аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: +7-915-469-27-71 e-mail: proshkina_a_a@staff.sechenov.ru

Де Силва Саттамбиге Хешан Рагуса — студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: +7-926-402-33-39, e-mail: heshanradeeshadesilva@gmail.com

Власенко Анна Егоровна — ведущий специалист центра доказательной медицины и биостатистики Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-961-716-52-60, e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Стрелкова Дарья Александровна — ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); тел.: 8(495)609-14-00, e-mail: dashastrelkova@gmail.com

Неклюдова Галина Васильевна — доцент кафедры пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(495)465-53-84, e-mail: nekludova_gala@mail.ru

Рачина Светлана Александровна — заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор Российской академии наук; тел.: 8(495)434-53-00, e-mail: rachina_s_a@staff.sechenov.ru

Авдеев Сергей Николаевич — заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор, академик Российской академии наук; тел.: 8(495)708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Чуланов Владимир Петрович — профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета); заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; отдела биотехнологии Научно-технологического университета «Сириус», д.м.н.; тел.: 8(495)688-41-85; e-mail: vladimir@chulanov.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ И РЕВАКЦИНАЦИЙ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

К.К. Тихомирова^{1,2}, С.М. Харит^{1,2}, А.Г. Асатрян³, И.Л. Левченко³

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

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

³Городская поликлиника № 88, Санкт-Петербург, Россия

The effectiveness of vaccination and booster vaccinations against new coronavirus infection in real practice

K.K. Tikhomirova^{1,2}, S.M. Kharit^{1,2}, A.Z. Asatryan³, I.L. Levchenko³

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

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

³City Polyclinic № 88, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Пандемия, вызванная новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), была крупнейшей за последнее столетие, после «испанки». Одной из важных стратегий в борьбе с COVID-19 стала вакцинация. Несмотря на то, что в мае 2023 г. ВОЗ объявила об окончании пандемии, вопрос о том, как будет развиваться эпидемическая ситуация (сезонные волны, новые вспышки или постепенное исчезновение), остается неясным ввиду высокой изменчивости возбудителя, что определяет и изменения рекомендации по дальнейшей тактике иммунизации.

Цель: сравнить клиническую эффективность первичной вакцинации, а также 1–3 ревакцинаций против новой коронавирусной инфекции у лиц разного возраста и состояния здоровья.

Материалы и методы: клиническое наблюдение за 1159 людьми в возрасте от 19 до 92 лет (74,8 % — женщины) с оценкой частоты и тяжести подтвержденной коронавирусной инфекции до вакцинации и в течение 2 лет после проведения прививок в сопоставлении с состоянием здоровья и возрастом привитых; лабораторное обследование — исследование назофарингеального мазка с использованием ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) на SARS-CoV-2; статистическая обработка данных.

Результаты: из 1159 человек заболело до проведения прививок 255 человек (22,0 %), из них среди 684 здоровых — 154 человека (22,5 %), а среди лиц, имеющих хроническую патологию, 101 из 475 (21,2). Установлено, что до введения вакцин люди 40–59 лет болели достоверно чаще по сравнению с группой 60 лет и старше (30,4 % и 18,3 %, соответственно, $p=0,015$). С 11.12.2020 1106 из 1159 человек вакцинированы против новой коронавирусной инфекции, из них аденовекторными вакцинами 1056 человек и на основе других технологических платформ 50 человек. Ревакцинации проведены только аденовекторной вакциной: 1-я ревакцинация — 780, 2-я ревакцинация — 249 и 3-я ревакцинация — 35 лицам. После проведения прививок во всех группах выявлено достоверное снижение числа заболевших: после первичной вакцинации заболело 129 (11,7 %) привитых, после 1 ревакцинации 44 из 780 (5,6 %), повторной ревакцинации 5 из 284 (1,7 %). В группе людей,

Abstract

The pandemic caused by the new coronavirus disease (COVID-19) was the largest in the last century since the Spanish Flu. One of the important strategies in the fight against COVID-19 has been vaccination. Although the end of the pandemic was declared in May 2023, the question of how the epidemic situation will spread (seasonal waves, new disease or gradual disappearance) remains unclear due to the high variability of the pathogen, which determines and changes recommendations in further immunization tactics.

Purpose of the study: to compare the clinical effectiveness of the first vaccination, as well as 1–3 revaccinations against a new coronavirus infection in people of different ages and health conditions.

Research methods: clinical observation of 1159 people aged 19 to 92 years (74,8 % women), assessing the frequency and severity of confirmed coronavirus infection before vaccination and for 2 years after vaccination in comparison with health status and age of those vaccinated; laboratory examination — examination of a nasopharyngeal smear using real-time PCR (Real-time PCR) for SARS-CoV-2; statistical data processing.

Results: out of 1159 people, 255 people (22.0 %) fell ill before vaccinations, of which 154 people (22.5 %) were among 684 healthy people, and 101 out of 475 (21.2 %) were among people with chronic pathology. It was found that before the introduction of vaccinations, people 40–59 years old were significantly more likely to get sick compared to the group 60 years old and older (30,4 % and 18,3 %, respectively, $p=0,015$). Since December 11, 2020, 1106 out of 1159 people have been vaccinated against the new coronavirus infection, of which with adenovector vaccines (1056 people) and based on other technological platforms (50 people). Revaccinations were carried out only with adenovector vaccine: 1 revaccination — 780, 2 revaccination — 249 and 3 revaccination — 35 persons. After vaccination, a significant decrease in the number of sick people was revealed in all groups: after primary vaccination, 129 (11,7 %) vaccinated people got sick, after 1 revaccination 44 out of 780 (5,6 %), after repeated revaccination 5 out of 284 (1,7 %). In the group of people with chronic pathology, a significant decrease in morbidity was also noted after the first revaccination: out of 366 revac-

имеющих хроническую патологию, также отмечено достоверное снижение заболеваемости после первой ревакцинации: из 366 ревакцинированных заболело 24 человека (6,5 %) и повторной ревакцинации 3 из 159 (1,8 %), по сравнению с первичным комплексом прививок 61 из 467 привитых (13,0 %), ($p < 0,001$).

Заключение: при отсутствии вакцинации лица среднего возраста — группа наибольшего риска по развитию коронавирусной инфекции. Установлено достоверное снижение частоты заболеваний с увеличением числа сделанных прививок. Так, среди получивших первичный вакцинальный комплекс 1106 человек заболело 129 (11,7 %), после комплекса вакцинация и первая ревакцинация — 44 из 780 (5,6 %), в группе получивших 2 и 3 ревакцинации заболело 5 из 284 привитых (1,7 %) ($P_{x2} < 0,001$).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID 19, вакцинация, SARS-CoV-2.

Введение

Новая коронавирусная инфекция остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения [1]. За годы пандемии были применены методы первичной и вторичной профилактики, направленные на снижение заболеваемости и смертности, а также новые средства терапии (противовирусные препараты, сыворотки, моноклональные антитела) [2]. Было разработано более 300 вакцин, основанных на различных принципах: традиционных (инактивированные и аттенуированные коронавирусы, рекомбинантные субъединичные белки), а также достаточно новые для массовой вакцинации — с использованием реплицирующихся и нереплицирующихся вирусных векторов, на основе мРНК, ДНК [3]. Массовое применение вакцин начиналось практически сразу после II или III фазы исследования после утверждения национальными регулирующими органами страны-производителя. Вакцинация от новой коронавирусной инфекции в нашей стране активно начата 5.12.2020, а с 6.12.2021 иммунизация уже включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям [4]. По данным анализа, проведенного в Санкт-Петербурге в 2021 г., установлено, что у привитых людей кумулятивная инцидентность новой коронавирусной инфекцией в 9 раз ниже по сравнению с невакцинированными, а риск развития форм заболевания, требующих лечения в условиях стационара, и летальный исход также статистически значимо ниже у привитых по сравнению с непривитыми [5].

По состоянию на 01.03.2024 в Российской Федерации против новой коронавирусной инфекции было вакцинировано 89 081 596 человек, при этом 79 702 396 получили полный курс вакцинации. Однако только четверть привитых (20 829 310) ревакцинирована [6]. Вероятно, одной из причин является то, что в 2023 г. число зарегистрированных

заболевших снизилось по сравнению с 2022 г. (по данным Роспотребнадзора за 2022 г. — 12 048 431 случай, а за 2023 г. — 2 067 704). Это обусловлено рядом факторов: изменением патогенности и инвазивности возбудителя, что привело к менее тяжелым формам заболевания, меньшей обращаемости к врачам, снижением диагностики, а также созданной в предшествующие годы иммунной прослойкой за счет переболевших и привитых.

Conclusion: In the absence of vaccination, middle-aged people are the highest risk group for developing coronavirus infection. A significant decrease in the incidence of diseases with an increase in the number of vaccinations has been established. Thus, among 1106 people who received the primary vaccine complex, 129 (11,7 %) fell ill; after the complex vaccination and the first revaccination — 44 out of 780 (5,6 %), in the group who received 2 and 3 revaccinations, 5 out of 284 vaccinated people fell ill (1,7 %) ($P_{x2} < 0,001$).

Key words: new coronavirus infection, COVID 19, vaccination, SARS-CoV-2.

заболевших снизилось по сравнению с 2022 г. (по данным Роспотребнадзора за 2022 г. — 12 048 431 случай, а за 2023 г. — 2 067 704). Это обусловлено рядом факторов: изменением патогенности и инвазивности возбудителя, что привело к менее тяжелым формам заболевания, меньшей обращаемости к врачам, снижением диагностики, а также созданной в предшествующие годы иммунной прослойкой за счет переболевших и привитых. Стали высказываться мнения, что вакцинация уже не актуальна. Однако заболевание не исчезло, так с 12.02.2024 по 18.02.2024 зарегистрировано 28 257 новых случаев [7–9]. Надзор за респираторными вирусными инфекциями, проводимый во всем мире, подтверждает, что коронавирусная инфекция встраивается в структуру сезонных возбудителей, следовательно, остается важным решением вопроса о необходимости прививок, как первичной вакцинации, так и ревакцинации.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность первичной вакцинации против новой коронавирусной инфекции и комплекса вакцинации с 1–3 ревакцинациями у лиц разного возраста и состояния здоровья.

Материалы и методы исследования

Для реализации цели методом простой случайной выборки ретроспективно проведено наблюдение за 1159 людьми 19–92 лет (средний возраст 52 года (Q1; Q3 — 37,5; 66), проживающих в городе Санкт-Петербурге, 1106 из которых были привиты против новой коронавирусной инфекции. Вакцинация проводилась в период с 11.12.2020 по 13.12.2022, первая ревакцинация — с 07.02.2021 по 13.12.2022, а вторая и третья ревакцинации с 25.04.2021 по 14.10.2022. Независимые переменные включали социально-демографические факторы, состояние здоровья и статус вакцинации. Первичная вакцинация 1106 лицам проводилась

комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V») и векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV, — «Спутник Лайт 2» (всего 1056 человек). Также 50 человек привиты вакциной на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19 («ЭпиВак Корона») или инактивированной цельновиральной концентрированной очищенной вакциной («КовиВак»). Все ревакцинации были проведены комбинированными векторными вакцинами.

На основании клинического наблюдения и ретроспективного изучения амбулаторных медицинских карт формы № 025/у проведена оценка состояния здоровья привитых и заболеваемости коронавирусной инфекцией до и после прививки в период с декабря 2020 г. по декабрь 2022 г. Диагноз коронавирусной инфекции верифицирован при обследовании методом ПЦР на SARS-CoV2. Образцами для исследований служили назофарингеальные мазки, взятые у пациентов при проявлении острой респираторной инфекции. Исследования выполнялись с использованием ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) и набора «Интифика SARS-CoV-2» (производитель ООО «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург) на амплификаторе CFX96 (Biorad, США). Учет результатов ПЦР в режиме реального времени проводился согласно инструкции производителя. Положительным считался образец, в котором минимум по 2 каналам детекции специфичного сигнала амплификация характеризовалась пороговыми циклами (Cq) менее или равными значениям, указанным в инструкции набора «Интифика SARS-CoV-2» для данного канала.

Данные проанализированы стандартными статистическими методами с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты исследования

Вакцинация против коронавирусной инфекции 1159 человек в возрасте от 19 до 92 лет, средний возраст 52 года (Q1 — Q3 37,5; 66), началась, как указано ранее, с декабря 2020 г. в период циркуляции исходного «уханьского» штамма коронавируса и проводилась до декабря 2021 г., т.е. в период последовательной смены вариантов, в том числе в период циркуляции варианта Дельта. Ревакцинации осуществляли с 2021 по 2022 г., в момент начала циркуляции штамма Омикрон и весь период его преобладания, когда, по данным многочисленных исследований, происходило достаточно быстрое снижение эффективности вакцин, что определило практику повторных ревакцинаций. По возрасту

привитые были разделены на 3 группы: молодого (до 39 лет), среднего (40 — 59) и старшего (60 лет и старше) возраста. По роду занятий 29,5% (n = 342) указали, что являются сотрудниками сферы здравоохранения (табл. 1).

Таблица 1

Социальные характеристики участников

Показатели	Категории	Абс.	%
Пол	Женский	867	74,8
	Мужской	292	25,2
Профессия	Медицинский персонал	342	29,5
	Не связан с медициной	817	70,5
Возраст	До 39 лет	344	29,7
	40 — 59 лет	386	33,3
	60 лет и старше	429	37

По состоянию здоровья 684 из 1159 человек считали себя практически здоровыми, 475 имели ранее выявленные различные хронические заболевания (табл. 2), в том числе выделенные в годы пандемии факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (сердечно-сосудистые заболевания, онкологические и эндокринные).

Таблица 2

Состояние здоровья (наличие фоновых заболеваний) у включенных в исследование лиц

Состояние здоровья	Абс.	%
Здоров	684	59,0
Имеет хроническое заболевание, в том числе:	475	41,0
хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	115	10,0
хронические заболевания дыхательной системы	18	1,6
хронические заболевания эндокринной системы	26	2,2
перенесенное онкологическое заболевание	6	0,5
сочетанная хроническая патология	174	15,0
другое	136	11,7

До проведения вакцинации коронавирусную инфекцию перенесли 255 из 1159 человек (22,0%), при этом достоверно чаще болели лица среднего возраста по сравнению с группой 60 лет и старше (табл. 3). Несмотря на то, что лица в возрасте старше 60 лет являются группой риска по тяжелому течению коронавирусной инфекции, уровень заболеваемости у них был меньше, чем у социально активной работающей группы взрослых средних лет. Аналогичная тенденция описана в целом по стране по данным Государственного доклада

«О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 г.» [8]. Наличие профессионального риска (медицинские работники) существенно не повлияло на заболеваемость, как и наличие хронических заболеваний в анамнезе (см. табл. 3).

Вакцинировано против коронавирусной инфекции 1106 (95,4%) человек, остальные по разным причинам отказались от вакцинации. Первичную вакцинацию обследуемые получили аденовекторными вакцинами 1056 человек («Спутник V» — 824), «Спутник Лайт» — 232) и 50 человек другими вакцинами: «КовиВак» (n = 22), «ЭпиВак Корона» (n = 28). Ревакцинация у всех ранее привитых осуществлялась только векторными вакцинами на основе аденовируса. Однократно ревакцинировано 780 из 1106 привитых первично (70,5%), 2 ревакцинации получили 249 из 1106 (22,5%), или 31,9% от ранее получивших 1 ревакцинацию, и только 35 человек имели 3-ю ревакцинацию (3,16% от первично привитых или 14,1% от тех, кто получал 2-ю ревакцинацию).

Среди пациентов с хроническими заболеваниями вакцинировано 467 из 475 человек (98,3%), получили первую ревакцинацию 366 (77,1%), вторую ревакцинацию — 159 (33,4%).

После проведенной вакцинации заболело коронавирусной инфекцией, доказанной методом ПЦР, в 2021–2022 гг. всего 178 из 1106 человек (16,1%), что достоверно отличается от частоты заболеваний до вакцинации (255 из 1159 — 22,0% $Px2<0,001$), а также от числа заболевших — 23 среди 53 человек, отказавшихся от прививок (43,4% $Px2<0,001$). При оценке заболеваемости в зависимости от числа сделанных прививок отмечается достоверное снижение частоты заболеваний с увеличением числа прививок. Так, среди получивших первичный вакцинальный комплекс 1106 человек заболело 129 (11,7%), после комплекса вакцинация

и первая ревакцинация — 44 из 780 (5,6%), в группе, получивших 2 и 3 ревакцинации заболело 5 из 284 привитых (1,7%) ($Px2<0,001$).

Анализ заболеваемости в разных возрастных группах и у лиц, имеющих профессиональные риски (медицинские работники) в зависимости от полученных прививок, также демонстрирует существенное снижение заболеваемости после второй ревакцинации (табл. 4).

При оценке потребности в госпитализации оказалось, что среди заболевших до вакцинации таких было 14 из 255 человек (5,5%), из них 5 (35,7%) были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); у заболевших после вакцинации госпитализация потребовалась 13 из 178 человек (7,3%), однако из них никто не лечился в отделении ОРИТ.

При оценке заболеваемости коронавирусной инфекцией лиц с хронической патологией показано, что ревакцинация также достоверно способствует снижению заболеваемости (табл. 5). До проведения прививок среди лиц, имеющих хроническую патологию, заболело коронавирусной инфекцией, доказанной методом ПЦР, 101 из 475 человек (21,2%), что достоверно отличается от частоты заболеваний среди получивших вакцинацию (61 из 467 — 13,0% $Px2<0,001$). После первой ревакцинации заболело в 2 раза меньше людей, чем среди тех, кто имел только первичный вакцинальный комплекс: 24 из 366 (6,5%, $p<0,005$), а в группе ревакцинированных повторно заболело в 6 раз меньше людей, чем среди тех, кто имел первичную вакцинацию и одну ревакцинацию, — 3 из 159 (1,8%, $Px2<0,001$).

Обсуждение

В Российской Федерации, как и в целом в мире, в 2020–2022 гг. циркулирующие штаммы коронавируса вируса менялись. В 2020 г. до проведения

Таблица 3

Характеристика людей, заболевших до вакцинации

Категория	Группа (всего 1159)	Болез COVID-19 до вакцинации (n = 255 чел), абс. (%)
Возраст	18–39 лет (n = 318 чел.)	72 (22,6)
	40–59 лет (n = 359 чел.)	109 (30,4)*
	60 лет и старше (n = 405 чел.)	74 (18,3)*
Состояние здоровья	Здоров (n = 684 чел.)	154 (22,5)
	Имеет хроническое заболевание (n = 475 чел.)	101 (21,2)
Профессиональная деятельность	Медицинская профессия (n = 318)	69 (21,7)
	Немедицинская профессия (n = 766)	186 (24,2)

* $p = 0,015$, χ^2 , статистически значимая разница.

Таблица 4

**Заболеваемость COVID-19 людей разных возрастных групп и профессиональной деятельности
в зависимости от числа проведенных прививок**

Категория	Группа	Не болел COVID-19 (n = 651 чел.), абс. (%)	Болел COVID-19 после V (n = 129 чел.), абс. (%)	Болел COVID-19 после RV1 (n = 44 чел.), абс. (%)	Болел COVID-19 после RV2 (n = 4 чел.), абс. (%)	Болел COVID-19 после RV3 (n = 1 чел.), абс. (%)
Возраст	18 – 39 лет (318 чел.)	191 (60,1)	45 (14,6)	9 (2,8)	1 (0,3)	0
	40 – 59 лет (359 чел.)	194 (54,0)	41 (11,4)	13 (3,6)	1 (0,3)	1 (0,3)
	60 лет и старше (405 чел.)	266 (65,7)	43 (10,6)	22 (5,4)	2 (0,5)	0
Профессиональная деятельность	Медицинская профессия (n = 318)	199 (62,6)	199 (62,6)	14 (4,4)	0	
	Немедицинская профессия (n = 766)	199 (62,6)	93 (12,2)	30 (3,9)	4 (0,6)	1 (0,1)

Таблица 5

Характеристика статуса вакцинации у лиц с хронической патологией

Категории	№	Заболевал	
		Абс.	%
Получил первичный комплекс	467	61*	13,0
Получил первую ревакцинацию	366	24*	6,5
Получил вторую ревакцинацию	159	3*	1,8

* $p < 0,001$, χ^2 , статистически значимая разница;
 $p < 0,005$, χ^2 , статистически значимая разница.

вакцинации преобладал исходный «уханьский» штамм коронавируса, в 2021 г. — штамм Дельта, в этот период времени большая часть включенных в исследование получили первичную вакцинацию, а ревакцинации проведены в конце 2021 г. и в 2022 г., в это время циркулировали варианты вируса Омикрон. Систематические обзоры и метаанализы, проведенные 2022–2023 гг. [10–12], выявили, что риск повторного заражения, начиная с июля — августа 2022 г., когда начали циркулировать новые варианты Омикрон (BQ.1 и XBB), был значительно выше, чем при предыдущих штаммах COVID-19, как у лиц ранее болевших, так и у ранее привитых и ревакцинированных [13]. Заболевание протекало легче, но заболевших было больше. В этот период обсуждался вопрос эффективности повторных ревакцинаций препаратами на основе исходных вариантов вируса, в частности, необходимость ревакцинаций каждые 6 месяцев для достаточно большой группы людей, а также важность смены антигена вакцины. В марте 2023 г. стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (SAGE) на основании степени риска тяжелого течения COVID 19 и смерти, несмотря на отсутствие пока новых вариантов вакцин, подтвердила важность повторных иммуни-

заций «старыми» вакцинами людей с факторами риска, выделив группы высокой, средней и низкой приоритетности [14].

Проведенное исследование показывает, что действительно даже при смене возбудителя для снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией необходимы вакцинация и ревакцинации. Согласно полученным результатам, заболеваемость привитых людей в тот же эпидемиологический период времени в 2,8 раза меньше, чем у непривитых, а у получивших 2-ю и 3-ю ревакцинацию — в 4 раза ниже, чем у людей, получивших только вакцинацию, и в 2 раза ниже, чем у тех, кто получил первую ревакцинацию. Особенно это актуально для тех, кто имеет хроническое заболевание. Так, у людей с хронической патологией, получивших первичную вакцинацию и две ревакцинации, отмечается снижение заболеваемости в 6,1 раза по сравнению с теми, кто был привит только первичным комплексом прививок. Кроме того, никто из привитых не потребовал лечения в условиях ОРИТ при развитии новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то, что тяжесть течения, смертность и серьезные исходы среди лиц старше 60 лет были одной из ведущих проблем в мире, заражение этих людей во многом обусловле-

но контактом с родственниками среднего возраста. Это необходимо учитывать при разработке показаний к ревакцинации против коронавирусной инфекции в будущем — прививать не только тех, кто болеет тяжелее, но и тех, кто может быть источником инфекции, в частности, медицинских работников. К этому же выводу пришли в сентябре 2023 г. эксперты SAGE, пересматривая свою позицию по перспективам вакцинации против коронавирусной инфекции и рекомендуя проводить ревакцинацию лицам высокого приоритета. Это пожилые люди; молодые люди с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем; люди с иммунодефицитными состояниями, включая детей в возрасте 6 месяцев и старше; беременные; а также медицинские работники, работающие с коронавирусной инфекцией [15].

Заключение

Заболеваемость коронавирусной инфекцией до проведения вакцинации была достоверно выше в группе 40–59 лет, чем в группе лиц 60 лет и старше (30,4–18,3%) ($p=0,015$); не отличалась у лиц с профессиональным риском или с хронической патологией от группы не имеющих указанных факторов риска.

Первичная вакцинация в 1,8–3 раза снижает частоту развития заболеваний, введение 1 ревакцинирующей дозы вакцины достоверно (в 4 раза) снижает частоту заболеваний по сравнению с первичной вакцинацией, а вторая ревакцинация — в 6 раз по сравнению с первичной вакцинацией или в 2 раза по сравнению с комплексом «Вакцинация и первая ревакцинация». Это характерно как в целом для популяции, так и для пациентов с хроническими заболеваниями и медицинских работников.

В перспективе с учетом того, что коронавирус будет, скорее всего, встраиваться в группу сезонных вирусов, рассматривая тактику вакцинации, целесообразно ранее не привитым проводить вакцинацию и 1 ревакцинацию, а группам риска — поддерживать уровень защиты ежегодными ревакцинациями, как при профилактике сезонного гриппа.

Литература

1. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19. COVID-19 epidemiological update — 17 May 2024, Edition 167 [cited 2024 Apr 22] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А.А. Андреев [и др.]. — СПб.: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. — 260 с. — ISBN 978-5-94277-103-4. — EDN QFKFPF.
3. World Health Organization. WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape [cited 2024 Apr 22] Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
4. 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» [Update 20.12.2021 № 66435; cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://base.garant.ru/403258640/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33>
5. Дарьина, М. Г. Оценка эффективности иммунизации населения Санкт-Петербурга против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / М.Г. Дарьина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2022. — Т. 21, № 5. — С. 21–28. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-5-21-28>
6. Статистика вакцинации от коронавируса [cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад, [update 2022 June 01; cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад, [update 2023 June 01; cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=GD-SEB.pdf&goto=/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>
9. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по данным ФКУН РосНИПЧИ «Микроб» [cited 2024 May 02] Available from: https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php
10. Chenchula S, Karunakaran P., Sharma S., Chavan M Current Evidence on Efficacy of COVID-19 Booster Dose Vaccination against the Omicron Variant: A Systematic Review // *Med. Virol.* 2022;94:2969–2976. doi: 10.1002/jmv.27697.
11. Nguyen NN, Nguyen YN, Hoang VT, Million M, Gautret P. SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2023 Apr 14;15(4):967. doi: 10.3390/v15040967. PMID: 37112949; PMCID: PMC10145185.
12. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2023 Mar 11;401(10379):833-842. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36930674; PMCID: PMC9998097.
13. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, Kosugi Y, Pan L, Zahradnik J; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun;23(6):655-656. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00278-5. Epub 2023 May 3. PMID: 37148902; PMCID: PMC10156138
14. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. [updated 2023 March 28; cited 2024 Apr 22] Available from: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>
15. Weekly epidemiological record 24 NOVEMBER 2023, No 47, 2023, 98, 599–620 [cited 2024 May 03] Available from: <http://www.who.int/wer> [Internet].

References

1. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19. COVID-19 epidemiological update — 17 May 2024, Edition 167 [cited 2024 Apr 22] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Infection caused by SARS-CoV-2/. A. Andreenko, YU. V. Andrejchuk, V. G. Arsent'ev [i dr.]; S. M. Kirov Military Medical Academy; 2023 (in Russian)
3. World Health Organization. WHO COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape [cited 2024 Apr 22] Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
4. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n "Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok, kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam i porjadka provedeniya profilakticheskikh privivok" [Update 20.12.2021 № 66435; cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://base.garant.ru/403258640/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33>
5. Dar'ina M. G. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2022; 21.5: 21-28 (in Russian).
6. Statistika vakcinacii ot koronavirusa [cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>
7. O Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad, [update 2022 June 01; cited 2024 Apr. 22] Available from: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xvl5dss0l7vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoj-Federatsii-v-2021-godu.pdf
8. O Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad [update 2023 June 01; cited 2024 Apr. 22] Available from: <https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=GD-SEB.pdf&goto=/upload/iblock/b50/t4kqksh4b12a2iwnha-29922vu7naki5/GD-SEB.pdf>
9. Jepidemiologicheskaja obstanovka i rasprostranenie COVID-19 v mire po dannym FKUN RosNIPChI «Mikrob» [cited 2024 May 02] Available from: https://www.rosпотребнадзор.ru/region/korono_virus/epid.php
10. Chenchula S. Karunakaran P., Sharma S., Chavan M. Current Evidence on Efficacy of COVID-19 Booster Dose Vaccination against the Omicron Variant: A Systematic Review // *Med. Virol.* 2022;94:2969 – 2976. doi: 10.1002/jmv.27697.
11. Nguyen NN, Nguyen YN, Hoang VT, Million M, Gautret P. SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2023 Apr 14;15(4):967. doi: 10.3390/v15040967. PMID: 37112949; PMCID: PMC10145185.
12. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2023 Mar 11;401(10379):833-842. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36930674; PMCID: PMC9998097.
13. Yamasoba D, Uriu K, Plianchaisuk A, Kosugi Y, Pan L, Zahradnik J; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; Ito J, Sato K. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 omicron XBB.1.16 variant. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun;23(6):655-656. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00278-5. Epub 2023 May 3. PMID: 37148902; PMCID: PMC10156138
14. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. [updated 2023 March 28; cited 2024 Apr 22] Available from: <https://www.who.int/news/item/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>
15. Weekly epidemiological record 24 NOVEMBER 2023, No 47, 2023, 98, 599 – 620 [cited 2024 May 03] Available from: <http://www.who.int/wer> [Internet].

Авторский коллектив:

Тихомирова Ксения Кирилловна — аспирант отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; старший медицинский лаборант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: tihksen@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель научно-исследовательского отдела 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

Асатрян Асмик Жораевна — врач-инфекционист Городской поликлиники № 88; тел.: 8(812)750-92-46, e-mail: aga_6183@mail.ru

Левченко Ирина Леонидовна — главный врач Городской поликлиники № 88; тел.: 8(812)750-92-46, e-mail: p88@zdrav.spb.ru



НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.О. Никифорова¹, В.А. Грешнякова^{1,2}, А.А. Жирков¹, Л.А. Алексеева¹

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

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

Lipid and carbohydrate metabolism disturbances in children with chronic hepatitis C

A.O. Nikiforova¹, V.A. Greshnyakova^{1,2}, A.A. Zhirkov¹, L.A. Alekseeva¹

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

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

Резюме

Цель: изучить состояние липидного и углеводного обменов, состава тела, структуры паренхимы печени у детей с хроническим гепатитом С.

Материалы и методы: 63 ребенка с ХГС, обследованных в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней в 2022–2023 гг. (антропометрия, лабораторное обследование, биоимпедансный анализ состава тела, эластография печени с оценкой стеатоза).

Результаты: отклонения показателей липидного обмена были выявлены у 1/3 детей с хроническим гепатитом С даже при нормальном и низком индексе массы тела. У 54% детей с ХГС обнаружены признаки формирования инсулинорезистентности (HOMA-IR>3,2). У трети пациентов с резистентностью к инсулину выявлен стеатоз печени, что значительно превышает частоту регистрации стеатоза среди детей без инсулинорезистентности. Имеется тенденция к увеличению частоты инсулинорезистентности пропорционально прогрессированию стадии фиброза печени. Не обнаружено связи между генотипом вируса гепатита и нарушениями липидного и углеводного обменов.

Выводы. В результате воздействия вируса гепатита С у детей с хроническим гепатитом С повышается риск формирования инсулинорезистентности, что может являться одним из патогенетических механизмов развития стеатоза печени, повышая риск формирования выраженного фиброза печени и неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С у детей, стеатоз печени, фиброз печени, инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена, нарушения углеводного обмена.

Abstract

Aim. To study the state of lipid and carbohydrate metabolism, body composition, liver parenchyma structure in children with chronic hepatitis C (CHC).

Materials and methods. 63 children with CHC examined at DNACIB in 2022–2023 (anthropometry, laboratory examination, bioimpedance analysis (BIA) of body composition, liver elastography with evaluation of steatosis).

Results. Abnormalities of lipid metabolism were detected in 1/3 of children with CHC even with normal and low body mass index (BMI). Signs of insulin resistance (HOMA-IR>3,2) were found in 54% of children with CHC. One third of patients with insulin resistance have liver steatosis, which significantly exceeds the frequency of steatosis registration among children without insulin resistance. There was a tendency for the frequency of insulin resistance to increase in proportion to the progression of the stage of liver fibrosis. No association between hepatitis virus genotype and disorders of lipid and carbohydrate metabolism was found.

Conclusion. As a result of hepatitis C virus exposure in children with CHC, the risk of insulin resistance formation increases, which may be one of the pathogenetic mechanisms of liver steatosis development, increasing the risk of severe liver fibrosis formation and unfavorable outcome of the disease.

Key words: chronic viral hepatitis C in children, liver steatosis, liver fibrosis, insulin resistance, lipid metabolism disturbances, carbohydrate metabolism disturbances.

Введение

Хронический вирусный гепатит С (ХГС), несмотря на внедрение высокоэффективной терапии препаратами прямого противовирусного действия, остается одной из основных глобальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 58 млн

человек в мире инфицированы вирусом гепатита С, 3,2 млн из них — дети [1]. При этом цифры, приводимые ВОЗ, очевидно, являются лишь «верхушкой айсберга», т.к. порядка 75% людей, живущих с этим заболеванием, не знают о своем диагнозе и не получают соответствующей медицинской помощи, а также являются потенциальным источ-

ником инфекции для других людей [2]. Согласно данным крупного систематического обзора и мета-анализа, проведенного Melikoki V. et al., серо-распространенность гепатита С среди детей без идентифицируемых факторов риска колеблется в зависимости от региона: от 0,34% в Европе до 3,02% в Африке. Опираясь на данные этого исследования, в среднем 0,87% детей в мире имеют антитела к вирусу гепатита С — то есть инфицированы либо перенесли инфекцию ранее [3]. У детей и подростков заболевание имеет относительно благоприятное течение со скудной клинической симптоматикой. Частота формирования жизнеугрожающих состояний, в частности, цирроза печени, в детской когорте не превышает 1–2% [4–8]. Однако не зря гепатит С назван «тихой эпидемией» и «ласковым убийцей». При отсутствии своевременной терапии у 32% людей, инфицированных вирусом гепатита С в раннем детстве, формируется цирроз печени в молодом активном возрасте — к 35 годам, 4% пациентов к этому возрасту нуждаются в трансплантации печени, а 3% погибают от осложнений, связанных с заболеванием [9, 10]. Помимо повреждения печени, вирус гепатита С способен индуцировать и внепеченочные проявления, в том числе нарушения липидного и углеводного обменов, развитие стеатоза печени, аутоиммунные заболевания [11]. Все эти нарушения отягощают течение гепатита и значимо повышают скорость его прогрессирования и риск неблагоприятных исходов. Также отягощает течение гепатита и сопутствующее нарушение жирового и липидного обменов, имеющее другие причины.

Еще одной «тихой эпидемией», все шире распространяющейся среди населения земного шара, является «эпидемия» ожирения. По данным масштабного исследования, которое проводилось ВОЗ и включало 130 млн человек, распространенность детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1% в 1975 г. до 6% (50 млн) среди девочек и 8% (75 млн) среди мальчиков в 2016 г. Совокупная численность страдающих ожирением в возрасте 5–19 лет выросла в глобальном масштабе более чем в 10 раз, с 11 млн в 1975 г. до 124 млн в 2016 г. Помимо детей с уже сформировавшимся ожирением, 213 млн имеют избыточный вес, находясь «на пороге» ожирения [12]. В то же время из-за эпидемии сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения растет частота заболеваемости метаболическим синдромом. Метаболический синдром состоит из группы метаболических нарушений, включая резистентность к инсулину, атерогенную дислипидемию, центральное ожирение и гипертонию [12, 13].

По данным различных исследователей, имеются различия в нарушениях углеводного и липидного обменов у пациентов, инфицированных

различными генотипами вируса гепатита С. Так, 1 и 2 генотипы оказывают влияние на метаболический профиль пациента, в то время как развитие стеатоза печени в большей степени коррелирует с 3 генотипом вируса. Жировая дистрофия печени при инфицировании пациента не 3 генотипом вируса может быть ассоциирована с развитием инсулинорезистентности, выраженной дислипидемии и ожирения [14, 15].

Доказана связь между метаболическими нарушениями, развитием стеатоза, фиброза печени и снижением эффективности противовирусной терапии ХГС [16]. То есть, несмотря на колоссальную эффективность этих препаратов, у пациентов с сопутствующими нарушениями излечение может быть не достигнуто. Это ставит под угрозу стратегический план ВОЗ, обозначившей цель по элиминации вирусного гепатита С как угрозы общественному здравоохранению к 2030 г. [17].

Помимо снижения эффективности противовирусной терапии, до сегодняшнего дня нет четкого понимания, позволяет ли элиминация вируса из организма пациента достичь нормализации вирус-индуцированных нарушений углеводного и липидного обменов. Другими словами, неясно — позволяет противовирусная терапия гепатита С полностью вылечить пациента или после курса терапии мы решаем лишь эпидемиологическую проблему (человек перестает быть источником инфекции), но не проблему с его здоровьем. После успешного курса противовирусной терапии было отмечено снижение инсулинорезистентности и, как следствие, уменьшение степени стеатоза [16]. Однако были получены противоречивые данные о показателях липидного обмена пациентов. В ряде исследований приводились данные обследования после терапии препаратами прямого противовирусного действия о возможном повышении холестерина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов [11]. В других же исследованиях докладывают об отсутствии изменений данных параметров [18, 19]. В когорте детского населения этот вопрос и вовсе не изучен.

Таким образом, изучение липидного и углеводного обменов во взаимосвязи с вирусом гепатита С у детей является чрезвычайно актуальной задачей, т.к. позволит уточнить масштабы проблемы и в дальнейшем предложить способы ее своевременного устранения.

Цель исследования — изучить состояние липидного и углеводного обменов, состава тела, структуры паренхимы печени у детей с ХГС.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamнестические особенности ХГС у детей, сопровождающегося нарушениями липидного и углеводного обменов.
2. Охарактеризовать параметры липидного и углеводного обменов при ХГС у детей.
3. Оценить частоту встречаемости и степень выраженности стеатоза печени при ХГС у детей с использованием инструментальных методов диагностики.
4. Определить прогностические критерии течения ХГС у детей с учетом нарушений липидного и углеводного обменов.
5. Усовершенствовать тактику ведения детей с ХГС и нарушениями липидного и углеводного обменов.

Материалы и методы исследования

Исследуемую группу составили 63 ребенка с ХГС в возрасте от 3 до 17 лет, проходивших обследование на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (г. Санкт-Петербург) в 2022–2023 гг. Средний возраст обследованных 11,3 лет. В структуре гендерного распределения доли лиц женского (55,5%) и мужского (44,5) пола были практически равными.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее измерение антропометрических показателей и расчет индекса массы тела (ИМТ), биоимпедансный анализ состава тела, определение уровней триглицеридов, ЛПВП, холестерина, глюкозы, инсулина в сыворотке крови, расчет индекса НОМА-IR, УЗИ брюшной полости и эластографию печени с определением степени стеатоза. Кроме того, всем детям было проведено молекулярно-биологическое исследование крови — полимеразная цепная реакция с определением наличия РНК вируса гепатита С в крови и уточнением его генотипа.

Сбор крови, УЗИ органов брюшной полости, эластография печени и биоимпедансный анализ состава тела проводились в одинаковых для всех условиях — утром, строго натощак.

Индекс НОМА-IR рассчитывается как произведение концентраций глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкЕд/мл), деленное на 22,5. Данный индекс является наиболее распространенным способом оценки инсулинорезистентности [20].

Определение уровня инсулина, полимеразная цепная реакция с определением наличия РНК вируса гепатита С в крови и уточнением его генотипа проводилось с использованием реагентов компании АО «Вектор-Бест».

УЗИ брюшной полости выполнялось на аппарате Toshiba Aplio 500. В ходе обследования изу-

чались размеры долей печени, структура и эхогенность паренхимы печени и поджелудочной железы, размеры и состояние желчного пузыря и селезенки.

Всем детям для определения степени выраженности фиброза и стеатоза печени была проведена эластография печени на аппарате Fibroscan 530 фирмы EchoSens. Степень выраженности фиброза и стеатоза оценивалась по результатам серии 18–20 исследований («толчков»). Полученный результат выражался в килопаскалях (кПа) и децибел-милливаттах (dB/m) соответственно, позволял оценить стадию фиброза от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (фиброз 4 степени, то есть цирроз) по системе METAVIR и стеатоза от S0 (отсутствие стеатоза) до S3 (выраженный стеатоз). Оценка стеатоза печени проведена датчиками M+ или XL+ 68,3% пациентов. Трактовка полученных результатов проводилась в соответствии с международными рекомендациями и инструкцией, прилагаемой к аппарату.

Всем детям был проведен биоимпедансный анализ обменных процессов и состава тела на аппарате ABC-02 «МЕДАСС». Метод основан на измерении электрической проводимости различных тканей тела. Полученные показатели позволяют рассчитать характеристики состава тела, такие как жировая, безжировая, клеточная, скелетно-мышечная масса, объем и распределение воды в организме. В конце исследования строится диаграмма, на которой наглядно отражаются все показатели проведенного исследования, а также индивидуальные нормы, рассчитанные для конкретного пациента.

Критериями включения в исследование являлся возраст старше 3 и младше 18 лет, подтвержденная данными амбулаторной карты длительность течения гепатита С не менее 6 месяцев, положительный результат полимеразной цепной реакции (обнаружение РНК вируса в крови), отсутствие диагностированной ранее эндокринной патологии (по данным амбулаторной карты) и письменное согласие пациента или его законного представителя (для детей до 14 лет) на участие в исследовании.

Результаты исследования

Практически все дети, вошедшие в исследование, были инфицированы перинатально — то есть длительность заболевания у них соответствовала возрасту. Исключение составил один ребенок 15 лет, длительность заболевания у которого неизвестна, родители здоровы, гепатит С диагностирован при плановом обследовании в возрасте 14 лет.

Абсолютное большинство пациентов (71,4%) имели нормальный вес с ИМТ в пределах референсных для возраста значений, у 4,8% пациентов отмечался дефицит массы тела со снижением

ИМТ. Лишь у небольшой части пациентов отмечалось повышение ИМТ: у 9,5% определен избыток массы тела, у 14,3% — ожирение.

У трети пациентов с ХГС выявлены отклонения показателей липидного обмена (28,6%). При этом большинство детей с нарушениями липидного обмена имели нормальный ИМТ (77,8%).

При генотипировании выявлено, что 34,9% пациентов инфицированы 3 генотипом вируса, 63,1% — не 3: 52,4% — 1, 11,1%, — 2, у 1,6% пациентов генотип установить не удалось. Среди пациентов с не 3 генотипом повышение уровня триглицеридов отмечалось в 19,5% случаев, повышение уровня холестерина — в 12,2%, снижение ЛПВП — 12,2%. В группе детей с 3 генотипом вируса повышенный уровень триглицеридов зарегистрирован у 13,6% пациентов, повышение уровня холестерина — у 4,5%, снижение ЛПВП — у 4,5% (рис. 1). Вопреки литературным данным, нами не было получено убедительных данных о взаимосвязи липидных нарушений с генотипом вируса ($p > 0,05$; $\chi^2 1,316$). Корреляции между выраженностью отклонений в липидном профиле и возрастом, длительностью заболевания обнаружено не было. Статистически значимой связи с половой принадлежностью также не обнаружено.

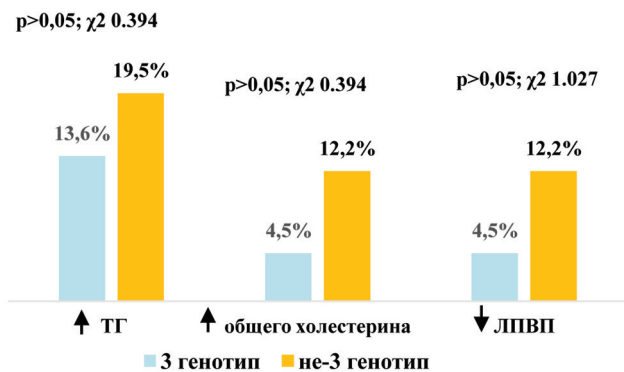


Рис. 1. Нарушения липидного обмена в зависимости от генотипа

По результатам исследования получены данные, свидетельствующие о высоком проценте инсулинорезистентности в когорте детей с ХГС. У 54% детей НОМА-IR $> 3,2$ что является достоверным признаком формирования инсулинорезистентности. При анализе взаимосвязи углеводного обмена с генотипом вируса установлено, что в группе детей с 3 генотипом вируса повышение уровня инсулина зарегистрировано в 13,6% случаев, а индекс НОМА-IR $> 3,2$ — у 50% пациентов. У пациентов с не 3 генотипом повышение уровня инсулина встречалось в 3 раза чаще — в 36,6% случаев, а индекс НОМА-IR $> 3,2$ более чем у половины детей (56%) (рис. 2). Риск формирования инсулинорезистентности имеют все дети с ХГС, независимо от генотипа вируса. На

данной выборке пациентов значимую корреляцию между генотипом вируса и нарушениями углеводного обмена установить не удалось, однако увеличение объема выборки при дальнейшем изучении, вероятно, позволит выявить статистически значимые различия.

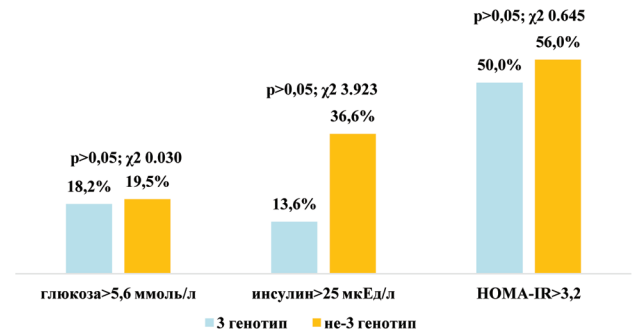


Рис. 2. Нарушения углеводного обмена в зависимости от генотипа

У трети пациентов (28,6%) с резистентностью к инсулину выявлен стеатоз печени, что значительно превышает частоту регистрации стеатоза среди детей без инсулинорезистентности (3,6%). Таким образом, у детей с инсулинорезистентностью достоверно чаще выявлялся стеатоз печени ($p < 0,05$; $\chi^2 6,746$).

При оценке взаимосвязи частоты формирования стеатоза печени у пациентов с различными генотипами вируса гепатита С установлено, что в группе детей с 3 генотипом вируса стеатоз диагностирован в 4,5% случаев, в то время как у пациентов с не 3 генотипом частота формирования стеатоза составила 25%. Нами была установлена корреляция между 1 и 2 генотипом вируса гепатита С и частотой формирования стеатоза печени на данной выборке пациентов ($p > 0,05$; $\chi^2 4,069$), вопреки литературным данным международных исследований взрослой популяции с ХГС, что, вероятно, обусловлено метаболическими нарушениями [15,16].

Имеется тенденция к увеличению частоты инсулинорезистентности пропорционально прогрессированию стадии фиброза печени. В группе пациентов без фиброза (F(0)) практически каждый второй (47,6%) имел симптомы инсулинорезистентности, в группе с фиброзом печени F(I) — 2/3 пациентов (64,7%), а среди детей с фиброзом печени F(II) — абсолютное большинство (75%) (рис. 3). Статистически значимой связи между частотой формирования фиброза печени и индексом НОМА-IR $> 3,2$ не было выявлено ($p > 0,05$; $\chi^2 1,272$). Обращает на себя особое внимание высокая частота инсулинорезистентности даже у пациентов без фиброза печени, что говорит о раннем формировании внепеченочных проявлений ХГС у детей.

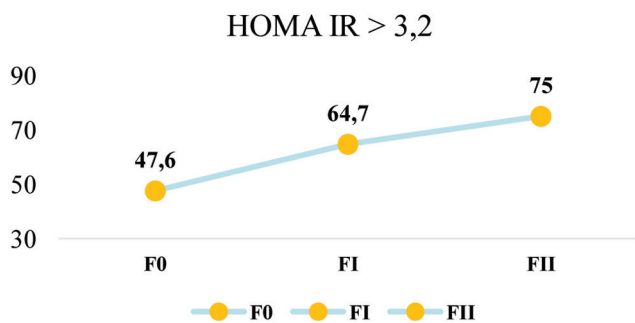


Рис. 3. Частота повышения индекса HOMA-IR у пациентов с различными стадиями фиброза печени при ХГС

По данным биоимпедансного анализа состава тела, у 35% обследованных была повышена доля жировой массы. При этом не обнаружено корреляции между избытком массы тела и повышением доли жира — 82% детей с отклонениями, по данным биоимпеданса, имели нормальный ИМТ. Значимых различий между частотой отклонений по результатам биоимпедансного анализа в зависимости от половой принадлежности не обнаружено. Абсолютное число (91%) пациентов с повышением процента жировой массы — дети подросткового возраста (10–14 лет), что свидетельствует о дополнительном влиянии внешних факторов (образа жизни, стиля питания) на жировой обмен. Таким образом, установлено, что биоимпедансный анализ позволяет обнаружить нарушения липидного обмена с избытком жировой массы даже у пациентов, не имеющих признаков ожирения по результатам антропометрии.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования было определено, что метаболические нарушения у пациентов с ХГС возможны при нормальной или даже недостаточной массе тела. С учетом отсутствия каких-либо других факторов, способствующих формированию патологии у данной группы детей, изменения метаболического профиля, вероятно, связаны с внепеченочным действием вируса гепатита С. Обнаружена и особенность детской когорты — вопреки литературным данным по взрослым пациентам, у детей с ХГС корреляции метаболических нарушений с генотипом вируса не выявлено [14, 15].

Обнаруженная в ходе исследования высокая частота инсулинорезистентности подтверждает литературные данные и является серьезной проблемой, способствующей формированию выраженного стеатоза и фиброза печени при отсутствии лечения, что оказывает влияние на исход заболевания [21]. По данным исследования Oliveira et al. было доказано, что распространенность ре-

зистентности к инсулину у пациентов с ХГС была значительно выше среди пациентов без ожирения и диабета, что указывает на роль вируса гепатита С как фактора, вызывающего инсулинорезистентность независимо от сопутствующих соматических факторов [22]. Лонгитюдное исследование, проведенное Mehta et al., показало, что у пациентов с ХГС риск развития сахарного диабета 2 типа в 11,5 раза выше по сравнению с общей популяцией. Более того, в двух независимых мета-анализах была подтверждена положительная корреляция между вирусом гепатита С и инсулинорезистентностью [23]. При ХГС инсулинорезистентность способствует поддержанию фиброзно-воспалительного процесса в печени и коррелирует со стадией фиброза [16, 24]. По результатам анализа показателей углеводного обмена исследуемой группы детей нами была выявлена значимая корреляция между инсулинорезистентностью и формированием стеатоза печени. Более того, прослеживается тенденция к увеличению частоты инсулинорезистентности пропорционально прогрессированию стадии фиброза печени.

Для большинства пациентов с ХГС (40–86%) характерно формирование стеатоза печени [14]. Считается, что стеатоз у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С 3 генотипа, строго связан с цитопатическим действием вируса, поэтому стеатоз в этих условиях считается вирусным. В то же время у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С не 3 генотипа, стеатоз в основном связан с факторами «хозяина», такими как индекс массы тела (ИМТ), висцеральное ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет 2 типа, и это называется метаболическим стеатозом [15, 25]. Однако вразрез с данными общемировых исследований нами установлена корреляция между 1 и 2 генотипом вируса гепатита С и частотой формирования стеатоза на детской когорте пациентов.

Заключение

По результатам исследования обнаружены значительные отличия в течении ХГС в детской популяции в сравнении со взрослой. Вразрез с литературными данными по взрослым пациентам, у детей с ХГС не выявлена корреляция генотипа вируса ни с метаболическими нарушениями, ни с частотой формирования стеатоза печени.

В то же время обнаруженная в ходе исследования инсулинорезистентность у детей с гепатитом С коррелирует с формированием стеатоза печени. Очевидно, что инсулинорезистентность может рассматриваться как один из патогенетических механизмов развития стеатоза печени. В свою очередь, стеатоз повышает риск формирования выраженного фиброза печени и неблагоприятного исхода заболевания. Ввиду малого воз-

раста пациентов стеатоз может присутствовать и без сопутствующих метаболических факторов риска. Несмотря на отсутствие признаков ожирения, данные отклонения могут оказывать влияние на жизнедеятельность и нуждаются в коррекции.

По результатам проведенного исследования представляется целесообразным включать расширенный биохимический анализ крови с определением показателей липидного и углеводного обменов, биоимпедансный анализ состава тела в комплекс рутинных обследований пациентов с ХГС для своевременной диагностики и коррекции метаболических нарушений. Кроме того, необходимо проведение эластографии печени с оценкой стеатоза (САР) всем детям с ХГС для своевременной диагностики с целью коррекции тактики ведения пациентов для снижения риска неблагоприятного течения заболевания.

Литература

1. Hepatitis C/WHO [Internet]. [cited 2023 March 17]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Diagnosing hepatitis C/ American Liver Foundation. [Internet]. [cited 2023 March 17]. Available from: <https://liverfoundation.org/liver-diseases/viral-hepatitis/hepatitis-c/diagnosing-hepatitis-c/>
3. Melikoki, V. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis/ V. Melikoki, G. Kourlaba, I. Kanavaki [et al.]// J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2021. — Vol. 72. — № 6. — P. 140-148. doi: 10.1097/MPG.0000000000003099.
4. Bortolotti, F. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease/F. Bortolotti, G. Verucchi, C. Camma [et al.]// Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1900–1907. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
5. European Paediatric Hepatitis, C.V.N. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin. Infect. Dis. 2005, 41, 45–51. doi: 10.1086/430601
6. Jara, P.; Resti, M.; Hierro, L.; Giacchino, R.; Barbera, C.; Zancan, L.; Crivellaro, C.; Sokal, E.; Azzari, C.; Guido, M.; et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin. Infect. Dis. 2003, 36, 275–280. doi: 10.1086/345908
7. Pokorska-S'piewak, M.; Kowalik-Mikołajewska, B.; Aniszewska, M.; Pluta, M.; Walewska-Zielecka, B.; Marczyńska, M. Determinants of liver disease progression in children with chronic hepatitis C virus infection. Pol. J. Pathol. 2015, 66, 368–375. doi: 10.5114/pjp.2015.57248
8. Guido, M.; Bortolotti, F.; Leandro, G.; Jara, P.; Hierro, L.; Larrauri, J.; Barbera, C.; Giacchino, R.; Zancan, L.; Balli, F.; et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: Is it only a matter of time? Am. J. Gastroenterol. 2003, 98, 660–663. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07293.x
9. Modin, L.; Arshad, A.; Wilkes, B.; Benselin, J.; Lloyd, C.; Irving, W.L.; Kelly, D.A. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. J. Hepatol. 2019, 70, 371–378. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.013
10. Хронический гепатит С / К.В. Жданова [и др.] // Руководство по инфекционным болезням в 2 кн. / под ред. акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. — Кн. 2. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — С. 203–211.
11. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan;51(2):216-230. doi: 10.1111/apt.15575
12. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
13. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jun;128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
14. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. Int J Mol Sci. 2016 May 25;17(6):803. doi: 10.3390/ijms17060803.
15. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза / К.В. Жданов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2018. — № 1 (61). — С. 216-221. — doi: 10.17816/brmma12326
16. Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Yu ML, Wang SC. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. Biomedicines. 2021 Oct 17;9(10):1491. doi: 10.3390/biomedicines9101491.
17. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. / Всемирная организация здравоохранения [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>
18. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamura M, Tanaka J. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):1012-1022. doi: 10.1111/apt.14554
19. Влияние противовирусной терапии на снижение риска развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С / А.Ф. Новикова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 132–138. — doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-132-138
20. Васюкова О.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки / О.В. Васюкова, А.В. Витебская // Проблемы Эндокринологии. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 8–12. — doi: 10.14341/probl20095538-12
21. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6–13. — doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
22. Oliveira LP, de Jesus RP, Boulhosa RS, Onofre T, Mendes CM, Vinas L, Waitzberg DL, Lemaire DC, Cavalcante LN, Lyra AC, Lyra LG. Factors Associated with Insulin Resistance in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection without Obesity or Type 2 Diabetes. J Am Coll Nutr. 2016 Jul;35(5):436-42. doi: 10.1080/07315724.2015.1072756.
23. Alzahrani N. Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. Microbiol Immunol. 2022 Oct;66(10):453-459. doi: 10.1111/1348-0421.13023.
24. Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 1 (9). — С. 36–42. — doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-36-42

25. Неинвазивная диагностика стеатоза печени у пациентов с ХГС / К.В. Жданов [и др.] // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций: Материалы Всероссийской ежегодной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 05–06 декабря 2022 года. — СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. — С. 42–52. — ISBN: 978-5-6046956-4-7

References

- Hepatitis C/WHO [Internet]. [cited 2023 March 17]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Diagnosing hepatitis C/ American Liver Foundation. [Internet]. [cited 2023 March 17]. Available from: <https://liverfoundation.org/liver-diseases/viral-hepatitis/hepatitis-c/diagnosing-hepatitis-c/>
- Melikoki, V. Seroprevalence of Hepatitis C in Children Without Identifiable Risk-Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis/ V. Melikoki, G. Kourlaba, I. Kanavaki [et al.]// J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2021. — Vol. 72. — № 6. — P. 140-148. doi: 10.1097/MPG.0000000000003099.
- Bortolotti, F. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease/F. Bortolotti, G. Verucchi, C. Camma [et al.]// Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1900–1907. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.082
- European Paediatric Hepatitis, C.V.N. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin. Infect. Dis. 2005, 41, 45–51. doi: 10.1086/430601
- Jara, P.; Resti, M.; Hierro, L.; Giacchino, R.; Barbera, C.; Zancan, L.; Crivellaro, C.; Sokal, E.; Azzari, C.; Guido, M.; et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. Clin. Infect. Dis. 2003, 36, 275–280. doi: 10.1086/345908
- Pokorska-Spiwak, M.; Kowalik-Mikolajewska, B.; Aniszewska, M.; Pluta, M.; Walewska-Zielecka, B.; Marczyńska, M. Determinants of liver disease progression in children with chronic hepatitis C virus infection. Pol. J. Pathol. 2015, 66, 368–375. doi: 10.5114/pjp.2015.57248
- Guido, M.; Bortolotti, F.; Leandro, G.; Jara, P.; Hierro, L.; Larrauri, J.; Barbera, C.; Giacchino, R.; Zancan, L.; Balli, F.; et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: Is it only a matter of time? Am. J. Gastroenterol. 2003, 98, 660–663. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07293.x
- Modin, L.; Arshad, A.; Wilkes, B.; Benselin, J.; Lloyd, C.; Irving, W.L.; Kelly, D.A. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people. J. Hepatol. 2019, 70, 371–378. doi: 10.1016/j.jhep.2018.11.013
- Xronicheskij gepatit S/K.V. Zhdanova, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, D.M. Shaxmanov// Rukovodstvo po infekcionny'm boleznyam/ pod red. akad. RAMN prof. Yu.V. Lobzina i prof. K.V. Zhdanova. — V 2 kn. — Kn.2. — SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2011. — S. 203-211.
- Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan;51(2):216-230. doi: 10.1111/apt.15575
- Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. Lancet. 2017 Dec 16;390(10113):2627-2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Jun;128:40-50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, Restivo L, Marrone A, Giordano M, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. Int J Mol Sci. 2016 May 25;17(6):803. doi: 10.3390/ijms17060803.
- Khronicheskii gepatit S i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni. Osnovnye aspekty patogeneza/ Zhdanov K.V., Karyakin S.S., Kozlov K.V. [i dr.]// Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. — 2018. — № 1 (61). — S. 216-221.
- Siphepho PY, Liu YT, Shabangu CS, Huang JF, Huang CF, Yeh ML, Yu ML, Wang SC. The Impact of Steatosis on Chronic Hepatitis C Progression and Response to Antiviral Treatments. Biomedicines. 2021 Oct 17;9(10):1491. doi: 10.3390/biomedicines9101491.
- Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. [Internet]. [cited 2022 Jul 18]. Available from: <https://www.who.int/ru/publications/i/item/9789240053779>
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamura M, Tanaka J. Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):1012-1022. doi: 10.1111/apt.14554
- Vliyanie protivovirusnoi terapii na snizhenie riska razvitiya metabolicheskogo sindroma u bol'nykh khronicheskimi gepatitom S / A. F. Novikova, D. A. Kokorev, D. Yu. Konstantinov, L. L. Popova // Zhurnal infektologii. — 2023. — T. 15, № 2. — S. 132-138. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-132-138
- Vasyukova O.V. Insulinorezistentnost' pri ozhireнии u detej: spornost' ocenki/ O.V. Vasyukova, A.V. Vitebskaya// Problemy' Endokrinologii. — 2009. — T. 55, №3. — S. 8-12. doi: 10.14341/probl20095538-12
- Eliminatsiya HCV-infektsii: istoriya s prodolzheniem / K. V. Zhdanov, K. V. Kozlov, V. S. Sukachev [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2018. — T. 10, № 4. — S. 6-13. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
- Oliveira LP, de Jesus RP, Boulhosa RS, Onofre T, Mendes CM, Vinas L, Waitzberg DL, Lemaire DC, Cavalcante LN, Lyra AC, Lyra LG. Factors Associated with Insulin Resistance in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection without Obesity or Type 2 Diabetes. J Am Coll Nutr. 2016 Jul;35(5):436-42. doi: 10.1080/07315724.2015.1072756.
- Alzahrani N. Hepatitis C virus, insulin resistance, and diabetes: A review. Microbiol Immunol. 2022 Oct;66(10):453-459. doi: 10.1111/1348-0421.13023.
- Zhdanov, K.V. Gepatit S i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni u patsientov s VICH-infektsiei / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev // VICH-infektsiya i immunosupressii. — 2017. — № 1 (9). — S. 36–42. doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-36-42
- Neinvazivnaya diagnostika steatoza pecheni u patsientov s KhGS / K. V. Zhdanov, M. V. Yaremenko, K. V. Kozlov [i dr.] // Nereshennyye voprosy etiotropnoi terapii aktual'nykh infektsii : Materialy Vserossiiskoi ezhegodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, Sankt-Peterburg, 05–06 dekabrya 2022 goda. — Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya obshchestvennaya organizatsiya «Chelovek i ego zdorov'e», 2022. — S. 42-52. ISBN: 978-5-6046956-4-7

Авторский коллектив:

Никифорова Александра Олеговна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-967-343-90-59, 8(812)234-34-16, e-mail: alexa-nikiforova@mail.ru

Грешнякова Вера Александровна — руководитель научно-исследовательского отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, к.м.н.; тел.: +7-981-763-82-03, e-mail: veramamaeva@gmail.com;

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Алексеева Лудия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru



ПОКАЗАТЕЛИ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ И ОКСИГЕНАЦИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Е.С. Панько¹, С.В. Жаворонок², А.М. Соловчук³, С.В. Панько⁴

¹ Брестская областная клиническая больница, Брест, Республика Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

³ Брестский государственный технический университет, Брест, Республика Беларусь

⁴ Брестский государственный университет им. А.С. Пушкина, Брест, Республика Беларусь

Respiratory muscle strength and oxygenation as predictors of length of hospital stay in patients with COVID-19

E.S. Pan'ko¹, S.V. Zhavoronok², A.M. Solovchuk³, S.V. Pan'ko⁴

¹ Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

³ Brest State Technical University, Brest, Republic of Belarus

⁴ Brest State University named after A.S. Pushkin, Brest, Republic of Belarus

Резюме

Цель: исследовать возможности применения показателей вентиляции и газообмена для прогнозирования длительности лечения острой фазы COVID-19.

Материалы и методы: анализ проведен с использованием базы данных 384 случайно отобранных с декабря 2021 г. по май 2022 г. пациентов в возрасте 61 ± 16 лет с подтвержденным диагнозом острой фазы COVID-19. Кроме стандартных клинико-лабораторных обследований и исследования суррогатного индекса оксигенации (SpO_2/FiO_2), индекса ROX ($(SpO_2/FiO_2)/$ частота дыхания), в 1-е сутки ($2,2 \pm 0,2$) выполнялась спирометрия максимального давления вдоха (MIP) и выдоха (MEP) с использованием портативного прибора MicroRPM (CareFusion, UK).

После оценки значимости ($p < 0,05$) корреляции между каждым показателем и длительностью госпитализации пациентов мы использовали построение моделей логистической регрессии (STATISTICA 10) с описанием рабочих характеристик (ROC) и определением площади под ними (AUC) для анализа прогностических возможностей показателей силы дыхательных мышц и/или гипоксии.

Результаты: наименьшей чувствительностью и специфичностью обладали модели, построенные с использованием показателей силы дыхательных мышц MIP ($Ч = 54\%$ и $С = 70\%$) и MEP ($Ч = 73\%$ и $С = 47\%$), а также их комбинации MIP&MEP ($Ч = 65\%$, $С = 58\%$). Во всех 3 моделях AUC составили 0,6. Модели, построенные на маркерах гипоксии, обладали большими ($p < 0,05$) классификационными возможностями (AUC 0,7) по сравнению с тремя предыдущими, причем модель с использованием интегрального показателя ROX обладала большей ($p < 0,05$) чувствительностью ($Ч = 58\%$ и $С = 78\%$), а модель с суррогатным индексом оксигенации специфичностью ($Ч = 48\%$ и $С = 88\%$). Комплексная модель, основанная на сочетании 2 интегральных индексов гипоксии, а также маркере силы диафрагмы ($SpO_2/FiO_2 + MIP \cdot ROX + MIP$), имела наилучшие показатели чувствительности (67%) и специфичности (84%), а площадь под ROC составила 0,8.

Abstract

The aim was to analyze the prognostic value of ventilation/ gas exchange dissociation markers to predict the treatment length in patients with the acute phase of COVID-19.

Materials and methods: The analysis was performed using a database of 384 randomly selected patients from December 2021 to May 2022 with a confirmed diagnosis of the acute phase of COVID-19, aged 61 ± 16 years. Spirometry of maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) was performed on $2,2 \pm 0,2$ day of hospitalization with a portable MicroRPM device (CareFusion, UK) and measurement of surrogate oxygenation index (SpO_2/FiO_2), ROX index (SpO_2/FiO_2 /respiratory rate) was carried out in all patients. Log-regression models were used (STATISTICA 10) to determine cutoff values for these functional variables and their ability to predict the patients length of hospital stay from the date of examination (≤ 7 vs > 7 days).

Results: The lowest sensitivity (SE) and specificity (SP) were shown in models using only the respiratory muscle strength markers MIP (SE=54 %, SP=70 %) and MEP (SE=73 %, SP=47 %), that were the same in the combination of MIP and MEP (SE=65 %, SP=58 %). The areas under ROC were equal to 0.6 in all three models. The models based on hypoxia markers had a higher classification power (AUC 0,7) compared to the previous three, and the sensitivity value was higher in the model using the ROX index (SE = 58 % and SP = 78 %), but the specificity was better in the surrogate oxygenation index model (SE = 48 % and SP = 88 %). A complex model based on a combination of the two integral hypoxia indices, as well as a diaphragm strength marker ($SpO_2/FiO_2 + MIP \cdot ROX + MIP$) had the best sensitivity (67 %) and specificity (84 %), and the area under ROC reached 0.8.

Conclusion: Indicators of respiratory muscle strength and oxygenation are suitable markers for combined models and algorithms for predicting hospital length of stay in COVID-19 patients.

Заключение: показатели функции внешнего дыхания с определенными пороговыми значениями силы дыхательных мышц и оксигенации являются подходящими маркерами для построения комплексных моделей и алгоритмов прогнозирования длительности лечения и стратификации госпитализированных пациентов в острую фазу COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, спирометрия, максимальное давление вдоха и выдоха, слабость дыхательных мышц, пульсоксиметрия, соотношение SpO_2/FiO_2 , ROX, прогнозирование исхода.

Введение

В ходе пандемии COVID-19 предложено большое количество клиничко-демографических факторов риска (возраст, пол, ожирение, сопутствующие заболевания, кашель, слабость и др. [1]), рентгенологических предикторов (степень, шкала, % поражения легких по КТ) и биологических маркеров (лимфопения, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов [2], IL-6, CRP, D-димеры, КК, LDH, пируват, с использованием которых разработаны и апробированы многочисленные шкалы, алгоритмы/калькуляторы и модели с использованием искусственного интеллекта [3, 4] для оценки тяжести (сегрегации/стратификации) и прогноза исходов инфекционного процесса у пациентов с SARS-CoV-2. Оценка пациентов с респираторными симптомами или подозрением на CoV-2-инфекцию при сортировке является важной, но сложной задачей [5]. Изменения частоты дыхания, температуры и насыщение кислородом (сатурации) при поступлении в стационар не всегда коррелируют с тяжестью пациентов, а кажущиеся стабильные состояния могут скрывать серьезное поражение легких с нарастающей гипоксической дыхательной недостаточностью (ГДН), временно компенсируемой функциональными резервами дыхательной системы («тихая гипоксия»). Эти проблемы широко наблюдались среди пациентов с COVID-19, для которых отсутствие надежных прогностических инструментов ограничивало роль сортировки [5]. Феномен «тихой гипоксии» возникает у 20–40% пациентов с COVID-19 и определяется как состояние, при котором уровень насыщения крови кислородом ниже ожидаемого (~50–80%, при ожидаемом $\geq 95\%$) [6], однако пациент не испытывает каких-либо затруднений дыхания [7]. Относительно хорошо сохранившаяся податливость легких и функция дыхательной помпы, даже при значительном поражении легких, могут объяснить очевидную клиническую компенсацию, наблюдаемую при первом контакте с пациентами [8], у которых впоследствии внезапно возникает гипоксическая острая дыхательная недостаточность (ГОДН). На госпитальном этапе возникла также потребность внедрения методов доступной, про-

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, spirometry, maximal respiratory pressures, SpO_2/FiO_2 ratio, ROX index, predictive model, algorithm.

стой, быстрой и надежной оценки/мониторинга эффективности кислородотерапии, проводимой у большого количества пациентов вне отделений интенсивной терапии в условиях ограниченной доступности либо отсутствия инвазивной газометрии артериальной крови (PaO_2/FiO_2). Интегральные показатели и даже алгоритмы/модели оценки эффективности газообмена (пульсоксиметрия SpO_2 и ее производные SpO_2/FiO_2 , ROX) широко применялись во время пандемии. Однако работы по тестированию состояния функции дыхательной помпы у COVID-19 пациентов практически отсутствуют, несмотря на то, что нейромиеопатический механизм развития слабости мышц детально описан, а концепция [9] роли снижения их резерва для развития угрожающих жизни состояний в острую фазу, как и осложнений в отдаленных периодах SARS из-за вентиляционно-перфузионного (V/Q) дисбаланса, является общепринятой и имеет многочисленные подтверждения [10].

Цель исследования — анализ возможностей применения показателей вентиляции и газообмена для прогнозирования длительности лечения острой фазы COVID-19.

Материалы и методы исследования

Анализ проводился с использованием базы данных 384 случайно выбранных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших лечение в период с декабря 2021 г. по май 2022 г., которым в начале госпитализации ($2,2 \pm 0,2$ дня), помимо стандартных клиничко-лабораторных исследований, проводились спирометрические исследования с применением портативного устройства MicroRPM (CareFusion, Великобритания). В среднем больные госпитализированы на 7-е сутки (7 ± 4) от появления первых признаков COVID-19, а измерения силы дыхательных мышц и показателей оксигенации проводились на 9-е сутки (9 ± 5) от начала заболевания.

Перед проведением спирометрии устанавливалась скорость потока увлажненной воздушно-кислородной смеси через маску и/или назальные канюли (1–15 л/мин), при которой достигался

максимальный уровень SpO_2 по данным пульсоксиметрии, а также измерялась частота дыханий пациента в минуту (ЧД) на подобранном потоке. Затем выполнялись спирометрические исследования максимального давления вдоха (МІР) и выдоха (МЕР) согласно инструкции к MicroRPM. Калькуляция суррогатного индекса оксигенации (SpO_2/FiO_2) с использованием формулы $FiO_2 = (21 + 3 \cdot \text{поток кислорода (л/мин)}/100)$ [11], а также индекса $ROX = SpO_2/FiO_2/ЧД$, производилась автоматически при внесении полученных измерений каждого пациента в базу данных. Стратификация больных по группам тяжести проводилась с использованием пороговых значений неинвазивных функциональных показателей, указанных в Приказе МЗ РБ № 841 от 22.06.2022 «Об организации оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19». К группе средней тяжести относились пациенты с $ЧД \leq 22$, $SpO_2 \geq 94\%$, $АДс > 90$ мм рт. ст., $АДд \geq 60$ мм рт. ст., с тяжелым течением имели показатели $ЧД 23 - 29$, $SpO_2 93 - 89\%$, $АДс 90 - 81$ мм рт. ст., $АДд < 60$, крайняя степень тяжести определялась при $ЧД \geq 30$, $SpO_2 \leq 88\%$, $АДс < 80$ мм рт. ст.

Непрерывные переменные представлены как средние $\pm$ стандартное отклонение, а их сравне-

ние между группами тяжести COVID-19 проводилось с использованием t-критерия. Частоты и проценты сравнивались с использованием t-критерия Стьюдента для относительных величин и критерия χ^2 . Результаты определения корреляций между переменными отражались коэффициентом $r = -/+$. Статистическую значимость во всех тестах принимали при $p < 0,05$. Анализ возможностей показателей оксигенации и/или силы дыхательных мышц прогнозировать длительность госпитализации пациентов (≤ 7 против > 7 суток после проведения тестов) проведен с использованием моделей лог-регрессии с биномиальным распределением (STATISTICA 10), построением кривых операционных характеристик (ROC) и определением площади под ними (AUC). Сравнение чувствительности и специфичности в различных моделях проводилось при пороговых значениях показателей, соответствующих максимальному значению индекса Юдена.

Результаты исследования

Пациенты, имевшие тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, превосходили по возрасту и частоте различных сопутствующих соматических заболеваний группу пациентов средней тяжести (табл.1). Выраженные различия между группами

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов и показатели оксигенации и силы дыхательных мышц по группам тяжести

Показатель	Когорта в целом n = 384	Средней тяжести n = 263	Тяжелая n = 72	Крайне тяжелая n = 49	p		
Группа тяжести		1	2	3	$p_{1-2} =$	$p_{1-3} =$	$p_{2-3} =$
Возраст	61 $\pm$ 16	59 $\pm$ 16	64 $\pm$ 13	66 $\pm$ 15	0,007*	0,005*	0,573
Пол мужской	41%	38%	39%	57%		0,046*	
ИМТ	29 $\pm$ 6	29 $\pm$ 6	30 $\pm$ 6	32 $\pm$ 6	0,082	0,006*	0,107
Сердечно-сосудистые болезни	69%	65%	75%	82%		0,031*	
Болезни легких	9%	7%	13%	12%		0,252	
Болезни другие	28%	25%	31%	45%		0,014*	
Болезни сопутствующие, всего	76%	71%	82%	92%		0,002*	
SpO_2	95 $\pm$ 4	97 $\pm$ 2	93 $\pm$ 3	91 $\pm$ 5	0,000*	0,000*	0,000*
SpO_2/FiO_2	390 $\pm$ 110	460 $\pm$ 17	279 $\pm$ 15	177 $\pm$ 49	0,000*	0,000*	0,000*
ROX	20 $\pm$ 6,7	24 $\pm$ 2,6	13,2 1,5	7,9 $\pm$ 2,6	0,000*	0,000*	0,000*
МЕР (см вод. ст.)	65 $\pm$ 25	68 $\pm$ 24	59 $\pm$ 24	55 $\pm$ 28	0,004*	0,001*	0,454
МІР (см вод. ст.)	48 $\pm$ 23	52 $\pm$ 22	42 $\pm$ 23	36 $\pm$ 21	0,001*	0,000*	0,109
Длительность госпитализации (сутки)	11 $\pm$ 7	10 $\pm$ 6	15 $\pm$ 6	17 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,086
Длительность госпитализации после теста (сутки)	9 $\pm$ 6	8 $\pm$ 5	12 $\pm$ 6	14 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,167
Длительность болезни (сутки)	18 $\pm$ 8	16 $\pm$ 7	23 $\pm$ 7	24 $\pm$ 7	0,000*	0,000*	0,175

* – статистически значимые различия показателя между группами тяжести.

отмечены по проценту сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и совокупной частоте таких патологий, как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и различные онкологические заболевания. Средний индекс массы тела был выше у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 ($31,9 \pm 0,5,9$) по сравнению с группой средней тяжести ($28,8 \pm 0,5,6$). Средняя продолжительность 1 случая заболевания в когорте составила около 3 недель (18 ± 8) и достоверно различалась между группой средней тяжести и группами больных с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания.

Показатели пульсоксиметрии и ее производных достоверно различались во всех группах (см. табл. 1). Средние показатели силы диафрагмы (MIP) и экспираторных мышц (MEP) были достоверно выше в среднетяжелой группе по сравнению с другими группами тяжести. Продолжительность госпитализации в целом и после проведения теста также различалась только между первой и двумя последующими группами, но с явной тенденцией к увеличению в зависимости от тяжести.

Корреляционный анализ функциональных показателей и продолжительности госпитализации выявил достоверную обратную связь всех 5 переменных как с общей продолжительностью пребывания в стационаре, так и с продолжительностью лечения с момента измерения этих показателей, причем коэффициенты корреляции показателей SpO_2/FiO_2 ($r = -0,40$) и ROX ($r = -0,41$) с длительностью лечения после проведения тестов значительно ($p < 0,05$) превосходили аналогичные коэффициенты обратной связи параметров мышечной силы (MIP, $r = -0,20$ и MEP, $r = -0,24$) и SpO_2 ($r = -0,29$). Построение лог-регрессионных моделей на основе различных показателей вентиляционного компонента и газообмена с использованием выбранных пороговых значений (табл. 2) выявило, что наименьшую специфичность и чувствительность име-

ют модели, построенные только на маркерах силы дыхательных мышц (M1 и M2).

Комбинация MIP и MEP (M3) несколько сбалансировала соотношение чувствительности (65%) и специфичности (58%), но не изменила классификационные качества (AUC 0,6) (рис. 1). Модели, построенные на отдельных интегральных маркерах гипоксии (M4, рис. 2 и M5, рис. 3), показали, что они обладают лучшей ($p > 0,05$) прогностической силой (AUC 0,7) по сравнению с моделями M1, M2 и M3, при этом соотношение чувствительности и специфичности более сбалансировано в модели M4 с использованием ROX. В комплексной модели с SpO_2/FiO_2 и MIP (M6) отмечался рост чувствительности ($p > 0,05$) по сравнению с M5, где использовались только показатели SpO_2/FiO_2 , хотя увеличения AUC не отмечалось. В комбинированной модели с двумя интегральными маркерами гипоксии, каждый из которых объединен с предиктором силы диафрагмы (M7), наблюдалось не только увеличение чувствительности, но и значительное расширение площади под ROC (рис. 4). Поскольку включение в модель M8 дополнительного показателя MEP не увеличило ее прогностическую силу по сравнению с M7, то при построении алгоритма стратификации всей когорты пациентов по типу респираторной дисфункции были применены пороговые значения 2 показателей оксигенации SpO_2/FiO_2 , ROX и показатель силы мышц диафрагмы MIP (табл. 3). Определены 4 функциональных типа острой фазы COVID-19, косвенно отражающие разную степень и направление V/Q-диссоциации. Первый функциональный тип — когда показатели силы диафрагмы и оксигенации выше пороговых значений; второй — все показатели ниже критических значений; третий — показатель мышечной силы диафрагмы ниже, а оксигенации выше порогов; четвертый — маркер силы диафрагмы выше, а оксигенации ниже пороговых значений. Практически все функциональные типы

Таблица 2

Основные показатели классификационных возможностей моделей лог-регрессии

Показатель/модель	Модель №	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Индекс Юдена
MEP	M1	73	47	0,6	0,30
MIP	M2	54	70	0,6	0,24
MIP&MEP	M3	65	58	0,6	0,23
ROX	M4	58	78	0,7	0,36
SpO_2/FiO_2	M5	48	88	0,7	0,36
SpO_2/FiO_2 + MIP	M6	62	87	0,7	0,48
SpO_2/FiO_2 + MIP & ROX + MIP	M7	67	84	0,8	0,51
SpO_2/FiO_2 + MIP & ROX + MIP & MEP	M8	66	84	0,8	0,50

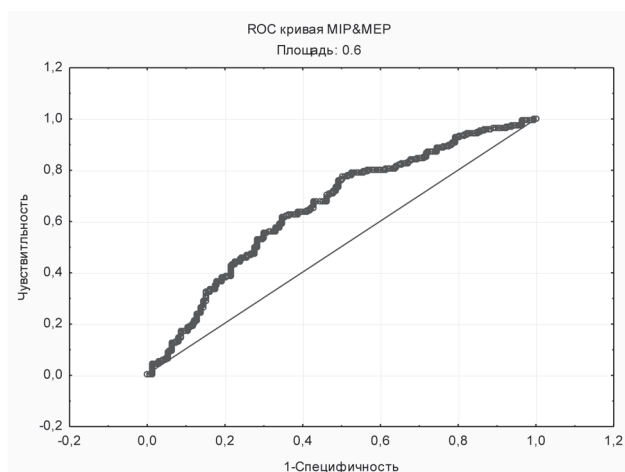


Рис. 1. Кривая операционных характеристик M3 с порогом MEP <60 см вод. ст. $\geq$ и MIP <40 см вод. ст. $\geq$

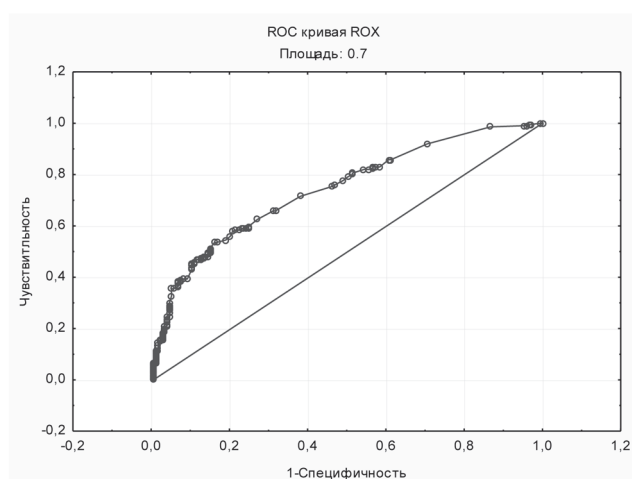


Рис. 2. Кривая операционных характеристик M4 с порогом ROX <15 $\geq$

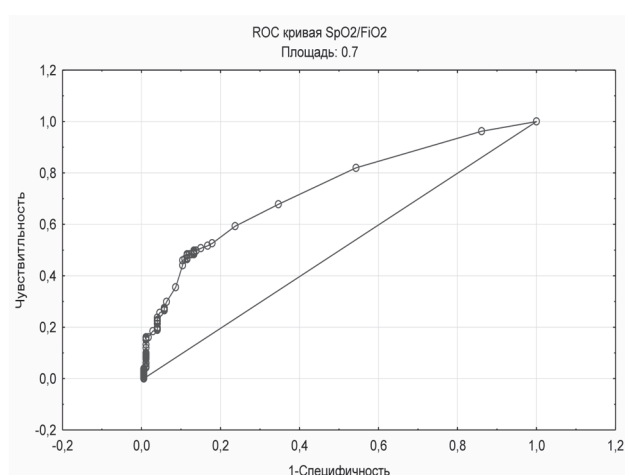


Рис. 3. Кривая операционных характеристик M5 с порогом SpO₂/FiO₂ <315 $\geq$

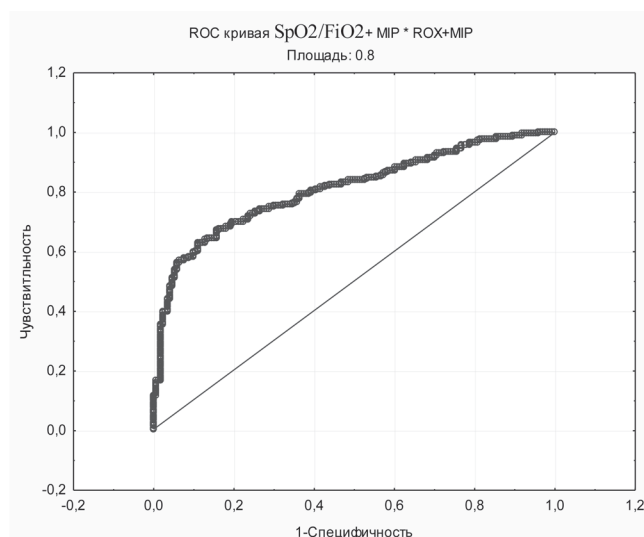


Рис. 4. Кривая операционных характеристик M7 с порогом SpO₂/FiO₂ <280 $\geq$, ROX <13 $\geq$ при MIP <40 $\geq$ см вод. ст.

отличались по частоте (%) благоприятного исхода, что подтверждает возможность использования показателей силы дыхательных мышц и оксигенации для прогнозирования длительности госпитализации в острую фазу COVID-19.

Обсуждение

Острая респираторная недостаточность возникает в случае, когда: дыхательная система критически теряет функцию газообмена вследствие поражения паренхимы легкого и/или постоянного снижения производительности дыхательной помпы из-за прогрессирующей слабости дыхательных мышц, преодолевающих нарастающее сопротивление эластического компонента патологически изменяющейся легочной ткани и резистивного компонента грудной клетки. SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему человека, часто прогрессируя до пневмонии и потенциально приводя к летальному исходу у восприимчивых групп населения [12]. Дыхательная недостаточность возникает, когда дыхательная система не справляется с оксигенацией (гипоксемическая, PaO₂ <60 мм рт. ст.) или выведением углекислого газа (гиперкапническая, PaCO₂ >50 мм рт. ст.) из-за дисфункции/поражения легких и/или слабости респираторной мышечной помпы (диафрагмы) [13]. Поэтому изначально наше исследование было направлено на разработку методов оценки и моделей прогноза развития острой фазы инфекционного процесса, вызванного CoV-2, основанных на патофизиологических изменениях функции внешнего дыхания, а именно на характерных для SARS особенностях вентиляционно-перфузионного дисба-

ланса. Понимание патомеханизма мышечной слабости важно не столько в контексте объяснения симптоматики повреждения скелетных мышц (симптоматической или тихой миопатии) в острую фазу COVID-19, проявляющейся слабостью, утомляемостью и болезненностью, сколько в оценке уязвимости и влияния степени нарушения функции дыхательных мышц на исход ГДН острой фазы. Мышечная дисфункция патогенетически связана с прямым инфицированием мышечных клеток, снижением синтеза мышечного белка вследствие гипоксемии, а также гипервоспалительным состоянием, нарушениями регуляции РАС, поражением периферической нервной системы. Эти патомеханизмы приводят к диссоциации нейромышечных связей [14], ослаблению функции дыхательной мускулатуры, что на фоне малоподвижности способствует развитию ГОДН в респираторный дистресс-синдром, который способствует нарушениям метаболизма и атрофии мышц, разгоняя порочный круг SARS. Вскрытие умерших пациентов с COVID-19 показало повышенную экспрессию ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) и генов, вызывающих фиброз в мышечных образцах диафрагмы [15]. Это косвенно подтверждает факт, что на ранних стадиях инфекционного процесса у части пациентов возникает SARS-CoV-2-индуцированная миопатия диафрагмы — «скрытая миопатия», эскалирующая ГОДН, с некомпенсированным респираторным ацидозом, вызванным повышенной продукцией молочной кислоты и ее производных. Дыхательная дисфункция при мышечной дистрофии диафрагмы проявляется признаками гиповентиляции и ограничения дыхания [16, 24], изменением торакоабдоминального градиента давления, гиперкапнией, гипоксемией, одышкой, нарушением регуляции дыхания, неэффективным кашлем [13]. Для оценки функциональных нарушений используют различные показатели спирометрии, в том числе силу дыхательных мышц (MIP и MEP), а также вы-

раженность гипоксемии (SpO_2 , SpO_2/FiO_2 и ROX) и одышки (ЧД). Отношение насыщения кислородом тканей к доле кислорода во вдыхаемом воздухе является потенциальным предиктором неблагоприятного исхода даже без учета временных показателей, что указывает на отсутствие необходимости стандартизации периодичности и временного лага между замерами нужных для калькуляции SpO_2/FiO_2 параметров [17]. Во время пандемии подтверждена положительная корреляция показателей PaO_2/FiO_2 и SpO_2/FiO_2 (чувствительность и специфичность 70–80%) у пациентов с SARS и ОГДН при пороговых значениях SpO_2/FiO_2 285 и 323, соответствующих значениям PaO_2/FiO_2 200 и 300. Установлено что эти показатели могут использоваться взаимозаменяемо независимо от способа кислородной поддержки COVID-19 пациентов с ОГДН [18]. Построение модели лог-регрессии M5, с пороговым значением SpO_2/FiO_2 , равным 315, подтвердило эффективность применения данного суррогатного маркера гипоксемии для прогнозирования длительности сроков госпитализации пациентов даже при одноразовом его измерении в начальный период госпитализации. Многочисленные исследования во время пандемии подтвердили также прогностическую ценность ROX для оценки тяжести дыхательной недостаточности при поступлении, прогноза эффективности использования высокопоточной назальной неинвазивной кислородотерапии (ВПНК) и необходимости искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [16, 19]. ROX, измеренный в первые 4 ч после начала ВПНК, продемонстрировал хорошую классификационную способность (чувствительность 66%, специфичность 83% и AUC 0,75) в качестве маркера риска интубации при пороговом значении 5,37 [20]. Выбор нами порогового значения $ROX = 13$ был эмпирическим с учетом нижней границы 95% доверительного интервала для этого показателя в группе пациентов, у которых сроки лече-

Таблица 3

Функциональные типы острой фазы COVID-19

Показатель	SpO_2/FiO_2	ROX	MIP, см вод.ст.	Благоприятный исход (излечение ≤ 7 суток), % (n)	p
1 тип N = 182	≥ 280	≥ 15	≥ 40	61% (n = 111)	$p_{1-2} < 0,05 *$ $p_{1-3} > 0,05$
2 тип N = 70	< 315	< 15	< 40	13% (n = 9)	$p_{2-3} < 0,05 *$ $p_{2-4} < 0,05 *$
3 тип N = 89	≥ 280	≥ 15	< 40	51% (n = 45)	$p_{3-4} < 0,05 *$
4 тип N = 43	< 315	< 15	≥ 40	33% (n = 14)	$p_{1-4} < 0,05 *$

* — статистически значимые различия показателя между указанными типами.

ния были ≤ 7 суток. В нашей модели с ROX (M4) прогностические свойства были немного меньшими (чувствительность 58%, специфичность 78% и AUC 0,7) по сравнению с приведенным исследованием, что объясняется разницей в структуре когорт и различиями моделей по сути прогностических целей. Также имеется сравнительное исследование показателей ROX, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, которое установило, что $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ иногда имеет лучшую корреляцию с отношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, чем показатель ROX [21] из-за выраженного варьирования частоты дыханий у пациентов с COVID-19, вызванного феноменом тихой гипоксемии. Некоторые исследования, наоборот, отдают предпочтение использованию индикатора ROX при сортировке пациентов с COVID-19 с обширным патологическим процессом в легких и диспноэ [22]. При этом значения ROX четко коррелируют с показателями газометрии крови и обширностью патологических изменений в легких на КТ [23], что важно для оценки рисков у пациентов, у которых пока или уже нет явлений скрытой гипоксемии. С другой стороны, маркер $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$, помимо ранней оценки степени гипоксемии, помогает оценке пациентов в критическом состоянии [24] или с высоким риском клинического ухудшения, но с низким исходным подозрением на инфекционное заболевание. В целом, показатели оксигенации $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и ROX представляют собой удачное сочетание точности, неинвазивности и скорости, что особенно полезно в ситуациях, когда анализатор газов крови недоступен. Показатель ROX включает в себя частоту дыханий и дополняет показатель МІР, повышая классификационные качества построенных моделей. Берлинские критерии оценки тяжести острого респираторного дистресс-синдрома включают клиническую картину, газометрию ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), рентгенографическую инфильтрацию легких, более высокие настройки искусственной вентиляции и полиорганную недостаточность. Для оценки нейромиопатии, индуцированной SARS-CoV-2, и диагностики «тихой гипоксемии» у реконвалесцентов с COVID-19 предлагается использовать нагрузочный тест 6-минутной ходьбы в сочетании с пульсоксиметрией [25]. Однако выполнение такой физической нагрузки проблематично у больных с SARS, как и электронейромиографии [26]. Поэтому роль нагрузочной пробы в раннем периоде может выполнять повторное спирометрическое исследование показателей силы респираторных мышц. В описанных нами комплексных моделях (M7 и M8) «роль» $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ выполняет суррогатный индекс оксигенации $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и ROX, а роль позитивного давления конца выдоха — спирометрические показатели МІР и МЕР. Эти 2 предиктора имеют преимущества по сравнению с традиционной спирометрией, так как они не являются относительными

показателями эффективности работы дыхательных мышц, а непосредственно измеряют их силу в сантиметрах водного столба. Однако в нашем исследовании предиктор МЕР (M8) оказался мало значим при построении комплексных моделей, сочетающих маркеры гипоксии и вентиляции, в отличие от МІР. Достаточные классификационные свойства модели M7 позволили разработать алгоритм сегрегации пациентов на функциональные типы с использованием пороговых значений 2 показателей оксигенации $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ и ROX в сочетании с показателем силы мышц диафрагмы МІР. Различия в частоте благоприятного исхода между определенными функциональными типами продемонстрировали возможность применения показателей силы дыхательных мышц и оксигенации для прогнозирования длительности госпитализации пациентов в острую фазу COVID-19.

Таким образом, проведенный анализ показателей функции дыхания у госпитализированных пациентов в острую фазу COVID-19 подтвердил целесообразность использования маркеров силы дыхательной мускулатуры и оксигенации для построения комплексных моделей (нейронных сетей) прогнозирования длительности лечения и создания алгоритмов стратификации больных.

Заключение

Интегральные показатели оксигенации ROX и $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ имеют более выраженную обратную корреляцию со сроками стационарного лечения больных COVID-19 по сравнению с маркерами силы дыхательных мышц МЕР и МІР. Комплексные модели, сочетающие маркеры силы респираторных мышц и оксигенации обладают достаточными классификационными возможностями для прогнозирования длительности госпитализации пациентов в острую фазу COVID-19. Функциональные типы острой фазы COVID-19, отражающие выраженность диссоциации вентиляции и газообмена, могут быть использованы для построения алгоритмов стратификации госпитализированных больных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Литература

1. Yamada G, Hayakawa K, Matsunaga N et al. Predicting respiratory failure for COVID-19 patients in Japan: a simple clinical score for evaluating the need for hospitalisation. *Epidemiology and Infection*. 2021; 149, e175, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001837>.
2. Garcia-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, Aguilar-Soto M, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One*.

2021;16(4):e0248357. Published 2021 Apr 5. doi:10.1371/journal.pone.0248357.

3. Каронова, Т.А. Использование искусственного интеллекта у больных с новой коронавирусной инфекцией для прогнозирования течения заболевания в условиях инфекционного стационара / Т.А. Каронова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 60–66. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>.

4. Касьяненко, К.В. Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К.В. Касьяненко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 14–25. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>.

5. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.14848.

7. Levitan R. Pulse oximetry as a biomarker for early identification and hospitalization of COVID-19 pneumonia. *Acad Emerg Med*. 2020;27(8):785–786.

8. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):752-754. doi:10.1016/S2213-2600(20)30279-4.

9. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206

10. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020.

11. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>

12. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11. — DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.

13. Scala R, Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147):180008. doi:10.1183/16000617.0008-2018].1

14. Власенко, А.И. Взаимосвязь между вирусом SARS-CoV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями / А.И. Власенко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 65–72. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-65-72>

15. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID 19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.

16. Панько, Е.С. Предикторы длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного COVID-19 / Е.С. Панько [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 1. — С. 86–92. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>

17. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4.

18. Babu S, Abhilash KP, Kandasamy S, Gowri M. Association between SpO₂/FiO₂ Ratio and PaO₂/FiO₂ Ratio in Different Modes of Oxygen Supplementation. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(9):1001-1005. doi:10.5005/jp-journals-10071-23977

19. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, et al. Admission SpO₂ and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021;50:106-110. doi:10.1016/j.ajem.2021.07.049

20. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intens Care Med*. 2020 Oct;46(10):1924–1926.

21. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO₂/FiO₂ ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med*. 2022;96:117-119. doi:10.1016/j.ejim.2021.12.015

22. Xu J, Yang X, Huang C, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:607821. Published 2020 Dec 8. doi:10.3389/fmed.2020.607821

23. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan.14848

24. Koyauchi T, Yasui H, Enomoto N, et al. Pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen (SpO₂/FiO₂) ratio 24 hours after high-flow nasal cannula (HFNC) initiation is a good predictor of HFNC therapy in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620906327. doi:10.1177/1753466620906327

25. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

26. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433

References

1. Yamada G, Hayakawa K, Matsunaga N et al. Predicting respiratory failure for COVID-19 patients in Japan: a simple clinical score for evaluating the need for hospitalisation. *Epidemiology and Infection*. 2021; 149, e175, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268821001837>.

2. Garcia-Gordillo JA, Camiro-Zúñiga A, -Soto M, et al. COVID-IRS: A novel predictive score for risk of invasive mechanical ventilation in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(4):e0248357. Published 2021 Apr 5. doi:10.1371/journal.pone.0248357.

3. Karonova T.L., Korsakov I.N., Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Chernikova A.T., Vashukova M.A., Smolnikova M.A., Gusev D.A., Konradi A.O., Shlyakhto E.V. An artificial intelligence approach for prognosis of COVID-19 course in hospitalized patients. *Journal Infectology*. 2023;15(3):60-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-3-60-66>

4. Kas'janenko K.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Lapikov I.I., Belikov V.V. SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence. *Journal Infectology*. 2022;14(5):14-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-14-25>

5. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs*. 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and

possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1.14848.

7. Levitan R. Pulse oximetry as a biomarker for early identification and hospitalization of COVID-19 pneumonia. *Acad Emerg Med.* 2020;27(8):785–786.

8. Camporota L, Vasques F, Sanderson B, Barrett NA, Gattinoni L. Identification of pathophysiological patterns for triage and respiratory support in COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):752-754. doi:10.1016/S2213-2600(20)30279-4.

9. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206 9Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-20206

10. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020.

11. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>

12. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *J Infectologii.* 2020;12(2): 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. (in Russian).

13. Scala R, Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev.* 2018;27(147):180008. doi: 10.1183/16000617.0008-2018.].1

14. Vlasenko A.I., Portik O.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Isabekova P.Sh., Skripchenko N.V., Alekseeva T.M. Relationship between SARS-COV-2 And autoimmune neurological diseases. *Journal Infectology.* 2022;14(2):65-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-65-72>

15. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.

16. Pan'ko E.S., Zhavoronok S.V., Solovchuk A.M., Pan'ko S.S., Pan'ko S.V. Predictors of length of hospital stay in patients

with acute COVID-19. *Journal Infectology.* 2023;15(1):86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-86-92>

17. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO₂/FiO₂ serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4.

18. Babu S, Abhilash KP, Kandasamy S, Gowri M. Association between SpO₂/FiO₂ Ratio and PaO₂/FiO₂ Ratio in Different Modes of Oxygen Supplementation. *Indian J Crit Care Med.* 2021;25(9):1001-1005. doi:10.5005/jp-journals-10071-23977

19. Mukhtar A, Rady A, Hasanin A, et al. Admission SpO₂ and ROX index predict outcome in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;50:106-110. doi:10.1016/j.ajem.2021.07.049

20. Zucman N, Mullaert J, Roux D, Roca O, Ricard JD, Contributors Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intens Care Med.* 2020 Oct;46(10):1924–1926.

21. Zaccagnini G, Berni A, Pieralli F. Correlation of non-invasive oxygenation parameters with paO₂/FiO₂ ratio in patients with COVID-19 associated ARDS. *Eur J Intern Med.* 2022;96:117-119. doi:10.1016/j.ejim.2021.12.015

22. Xu J, Yang X, Huang C, et al. A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:607821. Published 2020 Dec 8. doi:10.3389/fmed.2020.607821

23. Zaboli A, Ausserhofer D, Pfeifer N, et al. The ROX index can be a useful tool for the triage evaluation of COVID-19 patients with dyspnoea. *J Adv Nurs.* 2021;77(8):3361-3369. doi:10.1111/jan.14848

24. Koyachi T, Yasui H, Enomoto N, et al. Pulse oximetric saturation to fraction of inspired oxygen (SpO₂/FIO₂) ratio 24 hours after high-flow nasal cannula (HFNC) initiation is a good predictor of HFNC therapy in patients with acute exacerbation of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620906327. doi:10.1177/1753466620906327

25. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

26. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433

Авторский коллектив:

Панько Екатерина Сергеевна — врач Брестской областной клинической больницы; тел: + 375(29)727-66-09, e-mail: panko.yekaterina@gmail.com

Жаворонок Сергей Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел: + 375(29)6553387, e-mail: zhavoronok.s@mail.ru

Соловчук Александр Михайлович — аспирант кафедры интеллектуальных информационных технологий Брестского государственного технического университета; e-mail: solovchuk_aleksandr@mail.ru

Панько Сергей Владимирович — заведующий кафедрой анатомии, физиологии и безопасности человека Брестского государственного университета им. А. С. Пушкина, д.м.н., профессор; тел: + 375(162)21-70-40, e-mail: medicine@brsu.brest.by



ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ

О.В. Самодова, Т.А. Гордиенко, Л.В. Иванова, Е.А. Кригер

Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Systemic meningococcal infection in children of the Arkhangelsk region: predictors of unfavorable course and outcome during different periods of observation

O.V. Samodova, T.A. Gordienko, L.V. Ivanova, E.A. Krieger

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Генерализованная менингококковая инфекция сохраняет ведущие позиции среди причин смерти детей от инфекционных заболеваний.

Цель: выявление предикторов летального исхода у пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в течение 2 периодов наблюдения: 1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.

Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование с включением данных 143 детей в возрасте от 1,5 мес. до 17 лет, проживающих в Архангельской области и перенесших генерализованную менингококковую инфекцию. Исследование включало 2 периода: 1991–2011 гг. (N=93) и 2012–2022 гг. (N=50). Проводилось сравнение 2 групп — выздоровевших и умерших пациентов.

Результаты: при направлении в стационар диагноз менингококковой инфекции или бактериального менингита был установлен в 25,5 % случаев в группе умерших, в группе выздоровевших — в 57,3 %. Более половины пациентов с неблагоприятным исходом заболевания не были госпитализированы в стационар после первого осмотра медицинским работником, в отличие от выздоровевших пациентов, из которых 68,8 % пациентов после осмотра сразу были направлены в стационар. Большая часть выздоровевших пациентов (82,3 %) были доставлены в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи. В группе умерших в 74,5 % случаев лечение было начато в медицинских организациях 1–2 уровня по причине удаленности от специализированной помощи. За весь период наблюдения вероятность летального исхода была выше у детей первого года жизни, при наличии септического шока, лейкопении, в случаях, потребовавших повторного вызова медицинского работника, при стартовой терапии в непрофильных медицинских организациях.

Заключение: необходимость повторного обращения за медицинской помощью, иной направительный диагноз, задержка с оказанием специализированной медицинской помощи и необходимость эвакуации — все эти факторы повышают вероятность летального исхода и являются обоснованием целесообразности специфической профилактики менингококковой инфекции.

Ключевые слова: генерализованная менингококковая инфекция, дети, исход заболевания, медицинская помощь.

Abstract

Invasive meningococcal infection remains a leading cause of death among infectious diseases in children.

Aim. to investigate predictors of death in patients with invasive meningococcal infection during two periods of observation: 1991–2011 and 2012–2022.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted including 143 children aged 1,5 months to 17 years old, living in the Arkhangelsk region and having had invasive meningococcal infection. The study included two periods: 1991–2011 (N=93) and 2012–2022 (N=50). Groups of recovered and deceased patients were compared.

Results. When admitted to the hospital meningococcal infection or bacterial meningitis was diagnosed in 25,5 % of cases among deceased patients, and in 57,3 % among survivors. More than half of the patients with a fatal outcome were not referred to the hospital after the first examination by a medical professional, unlike the recovered patients, of whom 68,8 % were immediately referred to the hospital after examination. The majority of the recovered patients (82.3 %) were transported to medical facilities providing specialized medical care. In the deceased group, treatment was initiated in non-specialized medical facilities in 74,5 % of cases due to the distance from the regional center, where specialized care is provided. Throughout the observation period, the probability of death was higher in infants, patients with of septic shock, leukopenia, in cases requiring repeated visits by medical professional, and during initial therapy in non-specialized medical organizations.

Conclusion. The need to repeatedly seek healthcare, a different referral diagnosis, delays in receiving specialized medical care and the necessity for evacuation to the regional center for specialized care, all increase the probability of death and justify the advisability of specific prevention of meningococcal infection.

Key words: Systemic meningococcal infection, children, outcome of the disease, medical care

Введение

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ), вызываемая *Neisseria meningitidis*, сохраняет ведущие позиции среди причин смертности детей от инфекционных заболеваний [1] и до настоящего времени остается одной из важных проблем общественного здравоохранения [2]. Ежегодно в мире регистрируется от 500 тыс. до 1,2 млн случаев ГМИ [3, 4]. Непредсказуемый характер, быстрое прогрессирование клинических симптомов, высокий риск неблагоприятных исходов, несмотря на повсеместное снижение заболеваемости [5], определяют необходимость своевременной диагностики инфекции и оказания неотложной помощи [6]. Распознавание ГМИ во многом зависит от знаний, компетенций и даже интуиции клиницистов [7], которые, учитывая спорадический характер заболевания, часто не имеют предшествующего опыта диагностики ГМИ [1], тем более что на догоспитальном этапе пациента с ГМИ осматривает не инфекционист, а врач первичного звена здравоохранения или скорой медицинской помощи, для которых «клинический портрет» менингококковой инфекции — это лихорадка в сочетании с геморрагической сыпью и менингеальными симптомами [3, 8]. Действительно до появления характерной сыпи клиническая диагностика ГМИ чрезвычайно сложна, особенно при отсутствии возможности динамического наблюдения и оценки лабораторных данных на догоспитальном этапе [1]. Фактор времени при ГМИ имеет большое значение, даже при подозрении на ГМИ необходима экстренная госпитализация пациента в стационар с возможностью оказания специализированной медицинской помощи [6]. Важным моментом является и своевременное обращение родителей за медицинской помощью, которые при отсутствии в первые часы ГМИ других проявлений болезни, кроме лихорадки, и не имея предшествующего опыта серьезных заболеваний у ребенка, могут связывать гипертермию с неопасной респираторной вирусной инфекцией и не обращаться своевременно за медицинской помощью [7].

В настоящее время оказание медицинской помощи пациентам с ГМИ проводится в соответствии с порядком [9] и на основе клинических рекомендаций [6]. Подходы к оказанию медицинской помощи пациентам с ГМИ (как диагностика, так и лечение) значительно изменились в сравнении в предыдущими десятилетиями, когда в качестве специфических методов диагностики использовали преимущественно бактериологическое исследование ликвора и крови, в качестве вспомогательного — бактериоскопию, а также метод встречного иммуноэлектрофореза и реакцию пассивной гемагглютинации [10, 11]. Специфич-

ность и чувствительность этих методов значительно ниже, чем полимеразной цепной реакции [12], которая в районах Архангельской области используется сравнительно недавно. Основными антибактериальными препаратами для лечения ГМИ в предыдущие десятилетия были бензилпенициллин, левомицетина сукцинат, а с 1998 г. — цефтриаксон [10]. Согласно рекомендациям по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции от 23.12.1998 г. (Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 375), пациентам с ГМИ на дому следовало ввести разовую дозу пенициллина, а при тяжелой менингококцемии — левомицетина-сукцината, а также преднизолон (0,5 — 1,0 мг/кг), при наличии признаков менингита — лазикс, по показаниям — противосудорожные средства [10]. Однако внутримышечное введение препаратов, в том числе антибиотиков, на догоспитальном этапе малоэффективно и нецелесообразно [13].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, в настоящее время препаратами выбора и стартовой эмпирической терапии ГМИ у взрослых и детей старше 1 месяца являются цефалоспорины 3-го поколения, которые вводятся в максимальной возрастной дозе при наличии сосудистого доступа и налаженной инфузионной терапии, учитывая высокий риск развития гемодинамических нарушений [6, 14].

Таким образом, множество предикторов — индивидуальных, социальных, организационных, а также изменение подходов к терапии ГМИ в совокупности влияют на исход заболевания. Оценка и анализ их влияния позволяют определить пути оптимизации медицинской помощи пациентам с ГМИ.

Цель исследования — выявление предикторов летального исхода у пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в течение 2 периодов наблюдения: 1991 — 2011 гг. и 2012 — 2022 гг.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с включением 143 случаев ГМИ, зарегистрированных у детей, проживающих в Архангельской области, в период с 1991 по 2022 г. Данные о пациентах собирались из медицинских документов (медицинских карт стационарного больного (форма 003/у), карт вызова скорой помощи (форма 110/у) 1991 — 2022 гг. В базу данных были введены следующие переменные: возраст, время обращения за медицинской помощью и госпитализации от начала заболевания, направительный диагноз, профиль учреждения, в которое был госпитализирован больной, наличие сыпи, её характер, время появления, клиническая фор-

ма менингококковой инфекции (МИ). Исследование включает 2 периода: 1991–2011 гг. (N=93) и 2012–2022 гг. (N=50). Данные за 2012–2022 гг. (сплошная выборка) собирались в рамках мультицентрового ретроспективного исследования по изучению клинико-эпидемиологических особенностей и исходов ГМИ у детей и подростков на различных территориях Российской Федерации [15]. Данные за 1991–2011 гг. были собраны ранее.

Верификация этиологии МИ проводилась с использованием культуральных, серологических (реакция агглютинации латекса (РАЛ)) и молекулярно-генетических (полимеразно-цепная реакция (ПЦР)) методов исследования. В 1991–2011 гг. использовали преимущественно культуральный метод диагностики. Диагноз МИ был подтвержден выделением *Neisseria meningitidis*, антигенов или нуклеиновых кислот у 80 пациентов (56%), из них в 25% случаев без уточнения серогруппы возбудителя по разным причинам — выделение нетипируемого возбудителя или отсутствие технической возможности лаборатории определения серогрупповой принадлежности менингококка. При отрицательном результате бактериологического исследования и/или лабораторной верификации возбудителя и исключения других заболеваний в 44% случаев диагноз ГМИ (менингококцемии или смешанной формы) был поставлен на основании характерных клинико-лабораторных данных [6].

При представлении результатов исследования качественные данные представлены в виде абсолютных чисел с указанием процентных долей, количественные — в виде медианы с указанием первого и третьего квартилей. Для сравнения процентных долей использовали тест χ^2 Пирсона, для сравнения медиан — критерий Манна — Уитни. Для оценки факторов, связанных с летальным исходом, рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). ОШ позволяет количественно оценить вероятность летального исхода в группах с определёнными характеристиками. Графический метод Каплан — Майера использовался для построения кривых выживаемости, отражающих долю выздоровевших пациентов, в зависимости от времени, прошедшего от обращения за медицинской помощью. Кривые выживаемости были построены для периодов наблюдения (1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.) и разных клинических форм ГМИ. Для сравнения выживаемости в указанных группах использовался метод Манталя — Хензеля.

Расчеты проводились с помощью пакета статистических программ SPSS (версия 24; IBM, США).

Результаты исследования

Медиана возраста детей, включенных в исследование 1991–2022 гг., составила 16 (9; 36) меся-

цев и не различалась в разные периоды (табл. 1). Умершие были младше — 11 (5; 22) месяцев, чем пациенты с благоприятным исходом — 22 (11; 56) месяца (табл. 2).

Характеристики пациентов с ГМИ практически не различались по периодам исследования (1991–2011 гг. и 2012–2022 гг.), за исключением времени обращения за медицинской помощью, сроков госпитализации и времени появления сыпи, возможно, по причине большей настороженности и информированности родителей и медицинских работников. В последнее десятилетие (2012–2022 гг.) у большей части пациентов сыпь была замечена в 1-е сутки, так же, как и обращение за медицинской помощью — в 88% случаев оно происходило в 1-е сутки болезни (см. табл. 1).

Больше различий было отмечено при сравнении характеристик умерших и пациентов, выписанных из стационара с благоприятным исходом (см. табл. 2). В течение всего изучаемого периода (с 1991 по 2022 г.) при направлении в стационар диагноз МИ или бактериального менингита был установлен в 46,8% случаев, в группе умерших — в 25,5% случаев, в группе выздоровевших — у 57,3% пациентов ($p<0,001$) (см. табл. 2). Более половины пациентов с неблагоприятным исходом ГМИ (55,3%) не были госпитализированы в стационар после первого осмотра медицинским работником, в отличие от выздоровевших пациентов, из которых 68,8% пациентов после осмотра сразу были направлены в стационар ($p=0,006$). Большая часть выздоровевших пациентов (82,3%) были доставлены в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи. В группе умерших в 74,5% случаях лечение было начато в медицинских организациях первого уровня (фельдшерско-акушерский пункт, участковая больница) по причине удаленности от специализированной помощи. В целом, 34 человека (23,8%), у которых стартовая терапия ГМИ была начата в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в дальнейшем были эвакуированы санитарным транспортом в медицинские организации для получения специализированной помощи. У 18 (52,9%) детей из этой группы заболевание закончилось летальным исходом.

За весь период наблюдения 1991–2022 гг. вероятность летального исхода была выше у детей первого года жизни при наличии септического шока, лейкопении, в случаях, потребовавших повторного вызова медицинского работника, и при стартовой терапии в непрофильных медицинских организациях (табл. 3).

При сравнении кривых выживаемости в период 2012–2022 гг. доля пациентов с ГМИ, выписанных из стационара, была значительно выше, а про-

Таблица 1

Характеристики пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в зависимости от периода исследования, N=143

Характеристики	Период 1991 – 2011 гг. N = 93 (100%)	Период 2012 – 2022 гг. N = 50 (100%)	Значение p
Возраст (мес.)	15 (7; 30) ¹	19 (11; 75) ¹	0,348 ²
Направительный диагноз «Менингококковая инфекция/менингит»			
Да	40 (43,0%)	27 (54,0%)	0,209 ³
Другой	53 (57,0%)	23 (46,0%)	
Обращение за медицинской помощью			
В 1-й день	63 (67,7%)	44 (88,0%)	0,008 ³
После 1-го дня	30 (32,3%)	6 (12,0%)	
Госпитализация в стационар			
После первого осмотра	56 (60,2)	31 (62,0%)	0,835 ³
Два и более осмотров до госпитализации	37 (39,8%)	19 (38,0%)	
Сроки госпитализации в стационар от начала болезни			
До 24 ч	40 (43,0%)	43 (86,0%)	<0,001 ³
24 – 48 ч	42 (45,2%)	7 (14,0%)	
Позднее 48 ч	11 (11,8%)	0	
Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи			
Да	61 (65,6%)	30 (60,0%)	0,507 ³
Нет	32 (34,4%)	20 (40,0%)	
Наличие сыпи			
Да	78 (83,9%)	43 (86,0%)	0,737 ³
Нет	15 (16,1%)	7 (14,0)	
День появления сыпи			
1-е сутки	42 (53,8%)	40 (93,0%)	<0,001 ³
Позже 1-х суток	36 (46,2%)	3 (7,0%)	
Характер сыпи			
Геморрагическая	51 (65,4%)	31 (72,1%)	0,323 ³
Смешанная	27 (34,6%)	12 (27,9%)	
Клиническая форма			
Менингококцемия	38 (40,9%)	20 (40%)	0,334 ³
Смешанная	40 (43%)	26 (52%)	
Менингит	15 (16,1%)	4 (8%)	

¹ – медиана, первый и третий квартили;² – критерий Манна – Уитни;³ – тест χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Характеристики пациентов с генерализованной менингококковой инфекцией в зависимости от исхода заболевания, N=143

Характеристики	Выздоровевшие N = 96 (100%)	Умершие N = 47 (100%)	Значение p
Возраст (мес.)	22 (11; 56) ¹	11 (5; 22) ¹	0,005 ²
<i>Направительный диагноз «Менингококковая инфекция/менингит»</i>			
Да	55 (57,3%)	12 (25,5%)	<0,001 ³
Другой	41 (42,7%)	35 (74,5%)	

Окончание таблицы 2

Характеристики	Выздоровевшие N = 96 (100%)	Умершие N = 47 (100%)	Значение p
Обращение за медицинской помощью			
В 1-й день	69 (71,9%)	38 (80,9%)	0,245
После 1-го дня	27 (28,1%)	9 (19,1%)	
Госпитализация в стационар			
После первого осмотра	66 (68,8%)	21 (44,7%)	0,006
2 и более осмотров до госпитализации	30 (32,3%)	26 (55,3%)	
Сроки госпитализации в стационар от начала болезни			
До 24 ч	58 (60,4%)	25 (53,2%)	0,070
24 – 48 ч	28 (29,2%)	21 (44,7%)	
Позднее 48 ч	10 (10,4%)	1 (2,1%)	
Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи			
Да	79 (82,3%)	12 (25,5%)	<0,001 ³
Нет	17 (17,7%)	35 (74,5)	
Наличие сыпи			
Да	78 (81,2%)	43 (91,5%)	0,111
Нет	18 (18,8%)	4 (8,5%)	
День появления сыпи			
1-е сутки	58 (74,4%)	24 (55,8%)	0,037
Позже 1-х суток	20 (25,6%)	19 (44,2%)	
Характер сыпи			
Геморрагическая	49 (62,8%)	36 (78,3)	0,074
Смешанная	29 (37,2%)	10 (21,7%)	
Клиническая форма			
Менингококцемия	20 (20,8)	38 (80,9%)	<0,001 ³
Смешанная	58 (60,4%)	8 (17,0%)	
Менингит	18 (18,8%)	1 (2,1%)	

¹ медиана, первый и третий квартили;² критерий Манна – Уитни;³ тест χ^2 Пирсона.

Таблица 3

Факторы, связанные с летальным исходом при генерализованной менингококковой инфекции

Характеристики	Летальный исход (1991 – 2011 гг.) ОШ, 95% ДИ 47/96	Летальный исход (2012 – 2022 гг.) ОШ, 95% ДИ 10/50	Летальный исход (все с летальным исходом), ОШ, 95% ДИ 57/143
<i>Пол</i>			
Женский	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Мужской	0,73 (0,31; 1,71)	1,66 (0,41; 6,78)	1,00 (0,50; 2,04)
<i>Возраст</i>			
<12 мес.	2,75 (0,83; 9,14)	Все до 12 мес.	5,38 (1,77; 16,30)
≥12 мес.	Группа сравнения		Группа сравнения
<i>Септический шок</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	41,54 (5,32; 324,35)	1,35 (0,33; 5,55)	8,75 (3,19; 24,04)
<i>Лейкопения</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	12,25 (3,78; 39,69)	5,00 (0,27; 91,52)	10,58 (3,78; 29,61)

Характеристики	Летальный исход (1991 – 2011 гг.) ОШ, 95% ДИ 47/96	Летальный исход (2012 – 2022 гг.) ОШ, 95% ДИ 10/50	Летальный исход (все с летальным исходом), ОШ, 95% ДИ 57/143
<i>Повторный вызов медицинского работника</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	4,01 (1,66; 9,70)	1,11 (0,27; 4,59)	2,72 (1,33; 5,59)
<i>Эвакуация в специализированное учреждение</i>			
Нет	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
Да	9,57 (2,49; 36,72)	0,65 (0,15; 2,95)	2,18 (0,99; 4,81)
<i>Инфузионная терапия на догоспитальном этапе</i>			
Нет	5,00 (0,58; 42,49)	Всем не проводилась	7,05 (0,89; 55,64)
Да	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения
<i>Госпитализация в медицинские организации с возможностью оказания специализированной медицинской помощи</i>			
Нет	5,41 (2,18; 12,40)	0,58 (0,13; 2,58)	2,79 (1,36; 5,73)
Да	Группа сравнения	Группа сравнения	Группа сравнения

должительность госпитализации короче (рис. 1), $p=0,016$.

За весь период наблюдения доля выздоровевших пациентов с менингококксемией была значительно меньше в сравнении со смешанной формой и изолированным менингитом, $p<0,001$ (рис. 2).

Обсуждение

Представлены результаты ретроспективного анализа данных 143 детей в возрасте от 1,5 мес. до 17 лет, проживающих в Архангельской области и перенесших генерализованную менингококковую инфекцию в период 1991 – 2022 гг.

Проведено сопоставление 2 временных периодов – 1991 – 2011 гг. и 2012 – 2022 гг., а также сравнение 2 групп – выздоровевших и умерших пациентов с целью оценки влияния различных факторов на исход заболевания.

Медиана возраста детей в период 2012 – 2022 гг. была несколько выше, но разница не статистически значима. Тем не менее, все случаи летальных исходов в этот период, в отличие от предыдущего 1991 – 2011 гг., наступили только у детей первого года жизни, что подтверждает факт о наиболее высоком бремени ГМИ для детей раннего возраста по причине исчезновения материнских антител, незрелости иммунной системы [16, 17]. По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами при ЦНИИ эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в Российской Федерации (РФ), в 2022 г. в возрастной группе детей до 5 лет показатель смертности при ГМИ превысил средний показатель смертности в 4,5 раза и составил 0,32 на 100 тыс. контингента, показатель заболеваемости ГМИ в возрастной группе 0 – 4 года – 2,07

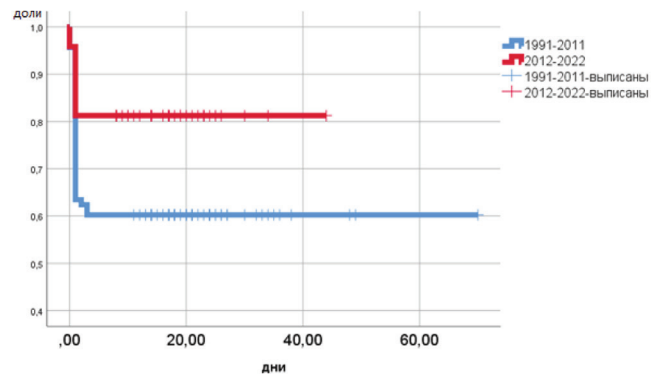


Рис. 1. Кривая выживаемости пациентов в зависимости от периода регистрации генерализованной менингококковой инфекции, синий цвет – 1991 – 2011 гг. (N = 93), красный цвет – 2012 – 2022 гг. (N = 50)

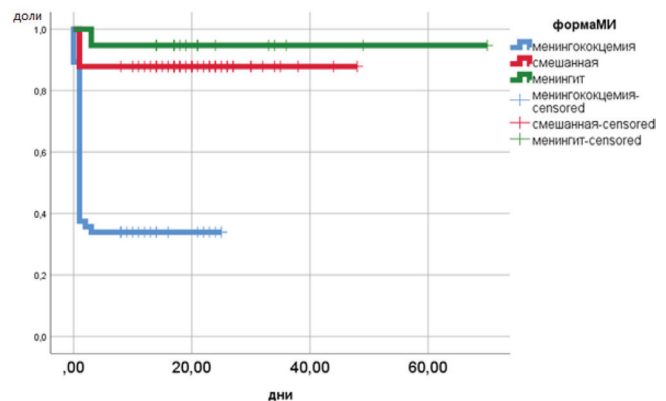


Рис. 2. Кривая выживаемости пациентов в зависимости от клинической формы генерализованной менингококковой инфекции, 1991 – 2022 гг., N = 143, синий цвет – менингококксемия, красный цвет – смешанная форма, зеленый – менингит

на 100 тыс. контингента был выше, чем общий показатель заболеваемости ГМИ в РФ, который составил 0,44/100 000 [18]. Хотя заболеваемость ГМИ варьирует в зависимости от региона и времени, в Европе по данным обзора Baloch A. et al. — аналогичные показатели, у детей в возрасте 1–4 лет заболеваемость — 2,0/100 000, у детей до 1 года — 7,2/100 000 данной возрастной группы, в общей популяции 0,57/100,000 [5].

Выборка за период 2012–2022 гг. сплошная, что позволяет оценить уровень летальности, который составил 20%, все умершие — дети первого года жизни. В РФ в 2022 г. показатель летальности у детей до 1 года составил 24% [18], по данным других авторов, летальность при ГМИ, кроме прочих факторов, зависит от возраста и серотипа и варьирует от 4–15% [19, 20] до 20% и выше [21, 22]. Хотя у лиц 65 лет и старше в РФ в 2022 г. отмечен еще более высокий уровень летальности при ГМИ — 41%, вероятно, обусловленный наличием коморбидной патологии в данной возрастной группе [18].

Инфекционные заболевания составляют до 50% в структуре показаний для экстренной консультации врача первичного звена [7], однако, в отличие от других инфекций, распознавание МИ в первые 4–12 ч представляет большие трудности по причине преобладания неспецифических симптомов (лихорадки, вялости), которые могут иметь место и при самоограничивающихся вирусных инфекциях [4], встречающихся в клинической практике врача чаще, чем ГМИ, этим можно объяснить и необходимость повторного вызова медицинского работника, и направление в стационар с иным диагнозом, а в некоторых случаях (12,0–32,3%) и обращение родителей за медицинской помощью не в первый день заболевания. Наши данные сопоставимы с результатами исследования Thompson M.J. et al., которые, оценивая динамику развития симптомов при ГМИ, отмечают, что после первого осмотра врача только 51% пациентов с ГМИ были направлены в стационар [1].

Важным моментом, влияющим на исход ГМИ, является экстренная госпитализация в стационар с возможностью оказания специализированной помощи. Территориальные особенности Архангельской области, превосходящей по площади Францию и Испанию, протяжённостью с севера на юг — 600 км, с востока на запад — 700 км [23], низкая плотность населения, удаленность от специализированных медицинских организаций многочисленных фельдшерско-акушерских пунктов, врачебных амбулаторий и участковых больниц, где проводят диагностику и начинают оказывать первичную медицинскую помощь пациенту с ГМИ фельдшер и/или врач первичного звена здравоохранения [24], все эти факторы влияют на исход болезни, учитывая, что временное окно клиниче-

ской диагностики ГМИ, особенно фульминантной ее формы, может быть довольно узким, а летальный исход наступить в течение 24–48 ч от начала болезни [1]. Госпитализация в непрофильный стационар, необходимость эвакуации санитарным транспортом — значимые предикторы, повлиявшие на исход ГМИ.

Сравнение данных 2 периодов 1991–2011 гг. и 2012–2022 гг. демонстрирует тенденцию (при отсутствии статистической значимости, вероятно, ввиду небольшого объема выборки) к уменьшению вероятности летального исхода за последние 10 лет (2011–2022 гг.) при наличии септического шока, лейкопении в случае повторного обращения за медицинской помощью, а также уменьшение общего числа летальных исходов при ГМИ, что может косвенно свидетельствовать об эффективности изменения тактики терапии ГМИ в целом, а также проведения организационно-методических мероприятий в области, включающих выездные семинары в районы области, мастер-классы и конференции с анализом ошибок диагностики и ведения пациентов с ГМИ, внедрение и использование в районах области «Алгоритма оказания неотложной помощи детям с генерализованной менингококковой инфекцией» в 2013–2014 гг., использование интерактивных методов при обучении студентов и врачей диагностике и лечению ГМИ, обучающей электронной программы «Кейс-измеритель для оценки компетенций врача по диагностике и лечению менингококковой инфекции у детей» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015618971) и виртуального симулятора пациента BODY INTERACT с клиническим сценарием ГМИ [25, 26].

Структура клинических форм не изменилась, так же, как и преобладание менингококцемии в группе умерших за счет фульминантных форм менингококкового сепсиса [5].

Результаты данной работы следует интерпретировать с учётом ряда ограничений. Выборка пациентов за период 1991–2011 гг. неполная (по причине технических трудностей сбора документации), доля пациентов, включенных в исследование, составляет около 30%, оценить точную долю пациентов, включенных в исследование от общего числа случаев ГМИ, не представляется возможным, так как система обязательного мониторингирования случаев бактериальных гнойных менингитов, в том числе ГМИ, регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора от 29.06.2010 [27]. Ретроспективный характер исследования позволил оценивать данные только на основании записей в медицинской документации, где информация не всегда была достаточно полной. Еще одним ограничением исследования была клиническая диагностика отдельных случаев ГМИ без лабораторной

верификации возбудителя, однако общеизвестно, что аналогичные проявления в виде синдрома системной воспалительной реакции в сочетании с геморрагической сыпью могут иметь место и при других генерализованных инфекциях [28, 29]. По причине небольшого количества случаев с определением серогруппы менингококков за весь анализируемый период не представляется возможным проведение анализа изменения серогрупповой принадлежности возбудителей, что является важным для проведения вакцинации в регионе. В связи с региональными особенностями полученные результаты не могут быть в полной мере экстраполированы на другие регионы РФ.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование подтвердило, что вопросы организации оказания неотложной помощи пациентам с ГМИ, особенно в отдаленных от центра и специализированной медицинской помощи районах Архангельской области, сохраняют свою актуальность и требуют дальнейшего совершенствования. Необходимость повторного обращения за медицинской помощью, иной направительный диагноз, задержка с оказанием специализированной медицинской помощи и необходимость эвакуации, все эти факторы уменьшают временное окно терапевтических возможностей при ГМИ и являются обоснованием целесообразности специфической профилактики МИ не только для групп риска, обозначенных в нормативных документах [30, 6], но и для детей отдаленных районов Архангельской области, вакцинация которых должна стать приоритетной задачей на ближайшее время.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в организации исследования И.А. Блинковой, заместителю министра здравоохранения Архангельской области, начальнику управления организации первичной медико-санитарной помощи, а также главным врачам медицинских организаций за предоставление медицинской документации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4
2. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH; Meningococcal Surveillance Group (in alphabetical order); Abad R, Bailey F, Garcia IF, Decheva A, Krizova P, Melillo T, Skoczynska A, Vladimirova N. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Jun;9(1):010409. doi: 10.7189/jogh.09.010409
3. Martínón-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolesc Health*. 2016 Aug;59(2 Suppl):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041
4. Chhabria D, Anjankar A (November 08, 2023) An Overview of Meningococcal Disease's Recent Diagnostic and Treatment Model. *Cureus* 15(11): e48509. doi:10.7759/cureus.48509
5. Baloché, A.; Dussart, C.; Bedouch, P.; Carrouel, F.; Mick, G. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 849. <https://doi.org/10.3390/jcm12030849>
6. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации. — 2023. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/58>
7. Carter B, Roland D, Bray L, Harris J, Pandey P, Fox J, Carrol ED, Neill S. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236013. doi: 10.1371/journal.pone.0236013
8. Granier S, Owen P, Stott NC. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1167-71
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями».
10. Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1998г. № 375 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».
11. Приложение № 2 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 01 декабря 1988 г. №858 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».
12. Оганесян, А.Н. Эффективность методов лабораторной диагностики гнойного бактериального менингита / А.Н. Оганесян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2019. — № 64 (2). — С. 117–121. — DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-117-121>
13. Cloke, A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care / A. Cloke [et al.]. — London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. — 271p.
14. Государственный реестр лекарственных средств (РФ) [Internet], доступен по ссылке — https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df03e3f5-a1b4-4563-ad23-ca6497387472
15. Вильниц, А.А. Менингококковая инфекция у детей в период 2012 – 2021 гг. Основные итоги ретроспективного многоцентрового исследования, проблемы сегодняшнего дня / А.А. Вильниц [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 4. — С. 5–13. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>
16. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30521270.
17. Burman C, Findlow J, Marshall HS, Safadi MAP. National and regional differences in meningococcal vaccine recommendations for individuals at an increased risk of meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):839-848. doi: 10.1080/14760584.2023.2245467

18. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2022 год». — М., 2023. — Доступно по ссылке — <https://nsuhhmaro.ru/news/2023/24512.pdf?ysclid=lr0x99lhu5922065964>

19. Tzeng YL, Stephens DS. A Narrative Review of the W, X, Y, E, and NG of Meningococcal Disease: Emerging Capsular Groups, Pathotypes, and Global Control. *Microorganisms*. 2021 Mar 3;9(3):519. doi: 10.3390/microorganisms9030519

20. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079

21. Martín-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karagöppian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2022 Mar;116(2):85-98. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663

22. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768-2782. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020

23. Правительство Архангельской области [Internet]. — Доступно по ссылке: https://www.dvinaland.ru/region/Arkhangel'sk_obl/

24. Распоряжение Министерства здравоохранения Правительства Архангельской области от 16 июля 2019 г. № 381-р «Об утверждении перечня медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Архангельской области на 2019 год и плановый период 2020 и 2021 годов, по уровням оказания медицинской помощи».

25. Самодова, О.В. Генерализованные формы менингококковой инфекции у детей Архангельской области: оценка выживаемости / О.В. Самодова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, № S1. — С. 331.

26. Самодова, О.В. Алгоритмы оказания неотложной помощи детям с менингококковой инфекцией. Методические рекомендации в таблицах и схемах (3-е издание, исправленное и дополненное) / О.В. Самодова [и др.] — Архангельск, 2015. — 31 с.

27. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 29 июня 2010 г. № 01/9620-0-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами».

28. Beechar VB, de la Flor C, Medford RJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and purpura fulminans. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e234880. doi: 10.1136/bcr-2020-234880

29. Djurdjevic N, Taweedsdt PT, Paulson M, LaNou A, Radovanovic M, Patel JN, Veselinovic M, McDermott WR, Dumic I. Septic Shock and Purpura Fulminans Due to *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia in an Unvaccinated Immunocompetent Adult: Case Report and Review. *Am J Case Rep*. 2020 Jun 9;21:e923266. doi: 10.12659/AJCR.923266

30. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 года № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»» (с изменениями на 25 мая 2022 года).

References

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397-403. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4

2. Peterson ME, Li Y, Bitá A, Moureau A, Nair H, Kyaw MH; Meningococcal Surveillance Group (in alphabetical order); Abad R, Bailey F, Garcia IF, Decheva A, Krizova P, Melillo T, Skoczynska A, Vladimirova N. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *J Glob Health*. 2019 Jun;9(1):010409. doi: 10.7189/jogh.09.010409.

3. Martín-Torres F. Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolesc Health*. 2016 Aug;59(2 Suppl):S12-20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.

4. Chhabria D, Anjankar A (November 08, 2023) An Overview of Meningococcal Disease's Recent Diagnostic and Treatment Model. *Cureus* 15(11): e48509. doi: 10.7759/cureus.48509

5. Baloché, A.; Dussart, C.; Bedouch, P.; Carrouel, F.; Mick, G. Epidemiology and Clinical Burden of Meningococcal Disease in France: Scoping Review. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 849. <https://doi.org/10.3390/jcm12030849>

6. Менингококковая инфекция у детей. Клинические рекомендации. — 2023. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/58>

7. Carter B, Roland D, Bray L, Harris J, Pandey P, Fox J, Carroll ED, Neill S. A systematic review of the organizational, environmental, professional and child and family factors influencing the timing of admission to hospital for children with serious infectious illness. *PLoS One*. 2020 Jul 23;15(7):e0236013. doi: 10.1371/journal.pone.0236013.

8. Granier S, Owen P, Stott NC. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1167-71.

9. Приказ Министерства здравоохранения и социальной защиты Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями»

10. Приложение №2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1998 г. №375 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции».

11. Приложение №2 к приказу Министерства здравоохранения СССР от 01.12.1988 г. №858 «Методические указания по клинике, диагностике и лечению менингококковой инфекции»

12. Oganesyan A.N., Voropaeva E.A., Mel'nikova A.A., Mironov A.Yu., Egorova E.A., Urban Yu.N., Grechishnikova O.G., Metel'skaya V.A., Voropaev A.D. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64 (2): 117-121. (in Russian)

13. Cloke, A. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care / A. Cloke [et al.]. — London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010. — 271p.

14. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (RF) [Internet], dostupno: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=df03e3f5-a1b4-4563-ad23-ca6497387472

15. Vilnits A.A., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Mazankova L.N., Klimova O.I., Rtishchev A.Yu., Osmanov I.M., Markova K.V., Tkachukshinova N.H., Martinova G.P., Sabitov A.U., Babik R.K., Izvekova I.Ya., Krasnov V.V., Sidorenkova E.V., Borisova O.V., Bochkareva N.M., Samodova O.V., Sokolovskaya V.V., Girina A.A., Kurganskaya A.Yu., Simovanyan E.M., Kim M.A., Rychkova O.A., Khanipova L.V., Grigorev S.G. *Jurnal Infektologii*. 2023;15(4):5-13. (In Russian) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-5-13>

16. Siddiqui JA, Ameer MA, Gulick PG. Meningococemia. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 30521270.
17. Burman C, Findlow J, Marshall HS, Safadi MAP. National and regional differences in meningococcal vaccine recommendations for individuals at an increased risk of meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec;22(1):839-848. doi: 10.1080/14760584.2023.2245467
18. Informatsionno-analiticheskiy obzor «Meningokokkovaya infektsiya i gnoynnye bakterial'nyye meningity v Rossiyskoy Federatsii 2022 god», Moskva 2023, dostupno: <https://nsuhmao.ru/news/2023/24512.pdf?ysclid=lr0x99lhu5922065964>
19. Tzeng YL, Stephens DS. A Narrative Review of the W, X, Y, E, and NG of Meningococcal Disease: Emerging Capsular Groups, Pathotypes, and Global Control. *Microorganisms*. 2021 Mar 3;9(3):519. doi: 10.3390/microorganisms9030519
20. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, Harrison LH, Marshall HS, Martinon-Torres F, Safadi MA, Shao Z, Zhu B, von Gottberg A, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN. The ever-changing epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect*. 2020 Oct;81(4):483-498. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.079
21. Martínón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2022 Mar;116(2):85-98. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663
22. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768-2782. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.020
23. Pravitel'stvo Arkhangel'skoy oblasti [Internet]. dostupno: https://www.dvinaland.ru/region/Arkhangel'sk_obl/
24. Rasporyazheniye Ministerstva zdravookhraneniya Pravitel'stva Arkhangel'skoy oblasti ot 16 iyulya 2019 g. No 381-rd Ob utverzhdenii perechnya meditsinskikh organizatsiy, uchastvuyushchikh v realizatsii territorial'noy programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi v Arkhangel'skoy oblasti na 2019 god i planovyy period 2020 i 2021 godov, po urovnym okazaniya meditsinskoy pomoshchi
25. Samodova, O.V. Generalizovannyye formy meningokokkovoy infektsii u detey Arkhangel'skoy oblasti: otsenka vyzhivayemosti / O.V. Samodova [i dr.] // *Infektsionnyye bolezni*. — 2012. — T. 10, №S1. — S. 331 (in Russian)
26. Samodova, O.V. Algoritmy okazaniya neotlozhnoy pomoshchi detyam s meningokokkovoy infektsiyey. Metodicheskiye rekomendatsii v tablitsakh i skhemakh (3-ye izdaniye, ispravlennoye i dopolnennoye) / O.V. Samodova [i dr.] — Arkhangel'sk, 2015. — 31s (in Russian)
27. Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka ot 29.06.2010. № 01/9620-0-32 "O vzaimodeystvii territorial'nykh organov i uchrezhdeniy Rospotrebnadzora s Referens-tsentrom po monitoringu za bakterial'nymi meningitami"
28. Beechar VB, de la Flor C, Medford RJ. Non-typeable *Haemophilus influenzae* and purpura fulminans. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7):e234880. doi: 10.1136/bcr-2020-234880
29. Djurdjevic N, Taweese PT, Paulson M, LaNou A, Radovanovic M, Patel JN, Veselinovic M, McDermott WR, Dumic I. Septic Shock and Purpura Fulminans Due to *Streptococcus pneumoniae* Bacteremia in an Unvaccinated Immunocompetent Adult: Case Report and Review. *Am J Case Rep*. 2020 Jun 9;21:e923266. doi: 10.12659/AJCR.923266
30. Decision of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 28.01.2021 No4 "Statement of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (with changes as of May 25, 2022)

Авторский коллектив:

Самодова Ольга Викторовна — заведующий кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7—911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Горгуенко Татьяна Александровна — доцент кафедры гигиены и медицинской экологии Северного государственного медицинского университета; к.м.н., главный внештатный эпидемиолог МЗ Архангельской области, тел.: +7-900-919-28-25, e-mail: epid@29.rospotrebnadzor.ru

Иванова Людмила Владиславовна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-999-168-22-33, e-mail: ivanova.liudmila.v@gmail.com

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru



ЗНАЧЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО И АБСОЛЮТНОГО СОДЕРЖАНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА У ДЕТЕЙ

А.А. Жирков, Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, Г.Ф. Железникова

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

Significance of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations for differential diagnosis of viral and bacterial meningitis in children

A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, G.F. Zheleznikova

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

Резюме

Поиск маркеров ранней этиологической верификации менингитов является актуальной задачей клинической лабораторной диагностики.

Цель: определить значение относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови для ранней дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных менингитов у детей.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 61 ребенка, из которых 37 перенесли вирусный менингит, 24 — бактериальный гнойный менингит. 15 практически здоровых детей составили контрольную группу. Проведена оценка относительного и абсолютного содержания основных (Т-лимфоциты: Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), NK, В-клетки) и малых субпопуляций (NKT, DNT- и DPT-лимфоциты, CD3⁺CD8^{br}, CD3⁺CD8^{dim}, CD3⁺CD8⁺NK) лимфоцитов методом проточной цитометрии. Проведен статистический анализ данных.

Результаты: в остром периоде бактериального гнойного менингита выявлено снижение по сравнению с контрольной группой относительного и абсолютного содержания всех исследованных субпопуляций, за исключением В-лимфоцитов, количество которых было увеличено. При вирусном менингите по сравнению с контролем абсолютное содержание всех субпопуляций было снижено, относительное содержание не имело достоверных отличий, за исключением увеличения относительного содержания В-лимфоцитов. Расчёт диагностической чувствительности и специфичности выявил эффективность определения как относительного, так и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов для дифференциальной диагностики вирусной или бактериальной природы менингита. Максимально высокой диагностической эффективностью (площадь под ROC-кривой (AUC) в пределах от 0,9 до 1) имело определение в крови В-лимфоцитов, NKT, CD3⁺CD8^{dim}.

Заключение: оценка относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови является эффективным инструментом лабораторной дифференциальной диагностики менингитов вирусной и бактериальной природы и может быть использовано в ка-

Abstract

The search for markers of early etiological verification of meningitis is an urgent task for clinical laboratory diagnostics.

Objective of the study is to determine the significance of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations for early differential diagnosis of viral and bacterial meningitis in children.

Materials and methods. There was performed a clinical and laboratory examination of 61 children, 37 of them were diagnosed with viral meningitis, and 24 ones — with bacterial purulent meningitis. The control group included 15 healthy children. The relative and absolute content of the main subpopulations (T-lymphocytes: T-helpers (Th), cytotoxic T-lymphocytes (CTL), NK, B-cells) and small subpopulations (NKT, DNT- and DPT-lymphocytes, CD3⁺CD8^{br}, CD3⁺CD8^{dim}, CD3⁺CD8⁺NK) of lymphocytes was assessed by flow cytometry. Statistical analysis of the data was carried out.

Results. The decrease of relative and absolute content of all studied subpopulations was identified during an acute period of bacterial purulent meningitis, in comparison with the control group, with the exception of B-lymphocytes, the number of them was increased. Absolute content of all subpopulations was reduced in case of viral meningitis compared with the control group, the relative content did not have any significant differences, with the exception of an increase in the relative content of B-lymphocytes. Calculation of diagnostic sensitivity and specificity revealed the effectiveness of identification of both relative and absolute content of lymphocyte subpopulations for differential diagnosis of viral or bacterial meningitis. Identification of B-lymphocytes, NKT, CD3⁺CD8^{dim} in the blood had the highest diagnostic efficiency (area under the ROC curve (AUC) ranging from 0,9 to 1).

Conclusion. Assessment of relative and absolute content of blood lymphocyte subpopulations is an effective tool for laboratory differential diagnosis of viral and bacterial meningitis and can be used as an early differential diagnostic criterion, especially in case of impossibility to analyze the composition of cerebrospinal fluid.

честве раннего дифференциально-диагностического критерия, особенно в случае невозможности исследования состава цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: субпопуляции лимфоцитов, кровь, проточная цитометрия, вирусный менингит, бактериальный гнойный менингит, дети.

Введение

Инфекционные заболевания центральной нервной системы, включая вирусные и бактериальные менингиты, остаются серьёзной проблемой в связи с тяжестью течения, высоким риском летальных исходов, возможностью формирования неврологического дефицита в резидуальном периоде, а также низкой верификацией возбудителя [1–3]. Диагностика менингитов основывается прежде всего на результатах исследования цереброспинальной жидкости (общий белок, цитоз с дифференциацией на моно- и полинуклеары), однако в ряде случаев имеются противопоказания к проведению люмбальной пункции. В современной литературе обсуждается необходимость расширения критериев ранней диагностики заболеваний ЦНС путем более детальной оценки клеточного состава крови и поиска новых диагностических маркеров [4]. В развитии адаптивного иммунного ответа центральную роль играют лимфоциты. В клинической лабораторной диагностике анализ показателей клеточного иммунитета включает оценку как относительного, так и абсолютного содержания лимфоцитов и их субпопуляций, однако сведения о возможностях их использования для дифференциальной диагностики менингитов вирусной или бактериальной природы единичны [4–6].

Цель исследования — определить значение относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита у детей.

Материалы и методы исследования

Исследовано относительное и абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов крови в остром периоде заболевания в группах детей с верифицированным диагнозом вирусного и бактериального менингита, проведенном с использованием стандартных микробиологических и вирусологических методов. В группу с бактериальным гнойным менингитом (БГМ) включены 24 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, среди которых у 66,7% (n = 16) установлен менингококковый менингит (возбудитель *Neisseria meningitidis*), у 5 (20,8%) — гемофильный менингит (возбудитель *Haemophilus influenzae*), у 3 (12,5%) — пнев-

Key words: lymphocyte subpopulations, blood, flow cytometry, viral meningitis, bacterial purulent meningitis, children.

мококковый менингит (возбудитель *Streptococcus pneumoniae*). 37 переносили вирусный менингит (ВМ) энтеровирусной этиологии — 100% (n = 37). В контрольную группу вошли 15 практически здоровых детей.

Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли на проточном цитофлуориметре FACSCalibur (Beckton Dickinson, BD) с использованием программы MultiSET (BD) в автоматическом режиме и тест-системы BD MultiTEST IMK Kit (cat. № 350503). Выделение основных и малых субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺Т-клетки, CD3⁺CD4⁺Т-хелперы (Th), CD3⁺CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), CD3⁺CD4⁺CD8⁺ (DN), CD3⁺CD4⁺CD8⁺ (DP), CD3⁺CD8^{br}, CD3⁺CD8^{dim}, CD3⁺CD16⁺CD56⁺ (NKT), CD3⁺CD8⁺NK, CD3⁺CD16⁺56⁺NK, CD3⁺CD19⁺В-клетки) с расчетом их относительного содержания проведено с помощью программного обеспечения FlowJo, согласно разработанному ранее алгоритму [7]. Для расчета абсолютного содержания субпопуляций использованы данные абсолютного содержания пула лимфоцитов в клиническом анализе крови, выполненном на анализаторе Sysmex XP-300 (Япония).

Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартной программы GraphPad Prism 5. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me[Q₂₅–Q₇₅]). Для оценки достоверности различий выборок использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости p < 0,05. Для оценки эффективности применения субпопуляций лимфоцитов в качестве маркеров дифференциальной диагностики менингита использовали ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и показателя AUC (Area Under Curve).

Результаты исследования

Анализ относительного содержания субпопуляционного состава лимфоцитов крови показал, что при ВМ в сравнении с контрольной группой достоверно увеличено содержание только В-лимфоцитов. При этом абсолютное содержание всех исследованных субпопуляций при ВМ в остром периоде снижено, в максимальной степени субпопуляций Т-клеточного звена (табл. 1). При БГМ в крови в сравнении с контрольными значениями снижено как относительное, так и абсолютное содержание

Таблица 1

Относительное и абсолютное содержание лимфоцитов крови детей с вирусным и бактериальным гнойным менингитом в остром периоде (Ме [Q₂₅ – Q₇₅])

Субпопуляции и лимфоцитов	Контрольная группа N = 15		Вирусный менингит N = 37		Бактериальный гнойный менингит N = 24	
	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л	Относительное содержание, %	Абсолютное содержание, *10 ⁹ /л
T-cells	72,5 [66,0 – 79,8]	2,157 [2,018 – 2,587]	70,0 [63,3 – 74,8]	1,306 [0,942 – 1,616] *	50,7 [43,7 – 61,8] *, **	0,955 [0,695 – 1,876] *
Th	35,6 [32,0 – 52,9]	1,231 [0,997 – 1,309]	38,0 [33,2 – 42,4]	0,704 [0,517 – 0,944] *	30,9 [25,4 – 37,7] *, **	0,622 [0,383 – 1,083] *
CTL	27,8 [21,6 – 34,4]	0,787 [0,623 – 1,161]	24,4 [21,2 – 27,8]	0,453 [0,331 – 0,563] *	16,0 [11,7 – 23,2] *, **	0,338 [0,197 – 0,537] *
NK	9,0 [6,0 – 13,8]	0,317 [0,159 – 0,441]	8,3 [5,6 – 15,1]	0,179 [0,106 – 0,235] *	3,1 [1,8 – 5,4] *, **	0,061 [0,031 – 0,109] *, **
B-cells	14,6 [13,3 – 19,9]	0,452 [0,356 – 0,710]	19,0 [15,8 – 21,6] *	0,352 [0,251 – 0,455] *	43,8 [29,1 – 52,4] *, **	0,857 [0,526 – 1,308] *, **
CD3 ⁺ CD8 ⁺	4,4 [2,1 – 6,7]	0,152 [0,067 – 0,223]	2,4 [1,9 – 6,2]	0,050 [0,037 – 0,086] *	1,4 [0,8 – 1,9] *, **	0,029 [0,019 – 0,039] *, **
NK	2,5 [1,6 – 4,6]	0,075 [0,046 – 0,148]	2,7 [1,8 – 3,6]	0,050 [0,031 – 0,074] *	0,4 [0,2 – 1,3] *, **	0,009 [0,006 – 0,027] *, **
NKT	5,1 [4,0 – 6,3]	0,146 [0,119 – 0,202]	4,7 [3,7 – 6,6]	0,106 [0,057 – 0,142] *	2,1 [1,3 – 4,6] *, **	0,050 [0,030 – 0,078] *, **
DN	0,8 [0,6 – 1,2]	0,026 [0,021 – 0,040]	0,6 [0,5 – 1,0]	0,014 [0,009 – 0,019] *	0,5 [0,3 – 0,8]	0,009 [0,005 – 0,021] *
DP	25,2 [19,1 – 31,6]	0,727 [0,579 – 1,109]	21,3 [18,8 – 23,1]	0,385 [0,292 – 0,497] *	15,0 [10,5 – 22,0] *, **	0,330 [0,190 – 0,502] *
CD3 ⁺ CD8 ^{br}	3,3 [2,6 – 4,6]	0,106 [0,073 – 0,135]	4,1 [3,2 – 5,6]	0,086 [0,052 – 0,107] *	1,6 [1,1 – 2,3] *, **	0,035 [0,019 – 0,046] *, **
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}						

* – отличие от контрольной группы (относительного и абсолютного содержания);

** – отличие от вирусного менингита (относительного и абсолютного содержания).

Уровень достоверности $p < 0,05$.

всех основных и малых субпопуляций, тогда как количество В-лимфоцитов увеличено почти в 2 раза (см. табл. 1). Снижение абсолютного содержания большинства субпопуляций лимфоцитов как при вирусном, так и при бактериальном менингитах в сравнении с показателями нормы связано, очевидно, с миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления (менингеальные оболочки мозга, цереброспинальная жидкость).

Сопоставление субпопуляционного состава лимфоцитов (ССЛ) крови при БГМ и ВМ в целом выявило общие закономерности изменений относительного и абсолютного их содержания – уровень большинства субпопуляций при БГМ был ниже по сравнению с ВМ, а В-лимфоцитов выше (см. табл. 1).

С использованием ROC-анализа проведено сопоставление чувствительности и специфичности для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального менингита у детей относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови при различных точках отсечения (табл. 2).

Таблица 2

Показатели чувствительности и специфичности относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови пациентов с вирусным и бактериальным менингитом в остром периоде заболевания

Субпопуляции лимфоцитов	Cutoff	Specificity (%)	Sensitivity (%)	AUC
<i>Относительное содержание (%)</i>				
T-cells	<58,0	70,8	91,7	0,85
CTL	<19,0	66,7	88,9	0,80
NK	<5,9	83,3	75,0	0,83
B-cells	>24,9	87,5	86,1	0,92
CD3 ⁺ CD8 ⁺ NK	<2,0	79,2	75,0	0,80
NKT	<0,9	70,8	97,2	0,87
DN	<2,8	66,7	91,7	0,79
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}	<2,5	83,3	97,2	0,94
<i>Абсолютное содержание (*10⁹/л)</i>				
B-cells	>0,492	79,2	83,3	0,83
NK	<0,121	83,3	72,2	0,82

Окончание таблицы 2

Субпопуляции лимфоцитов	Cutoff	Specificity (%)	Sensitivity (%)	AUC
NKT	<0,036	91,7	72,2	0,91
CD3 ⁺ CD8 ^{dim}	<0,051	83,3	80,6	0,87
CD3 ⁻ CD8 ⁺ NK	<0,036	75,0	80,6	0,80
DN	<0,068	75,0	69,4	0,76

Все представленные показатели в сравниваемых группах достоверно различаются. AUC — площадь под кривой, Cutoff — отсечка, Specificity — специфичность, Sensitivity — чувствительность.

Установлено, что относительное содержание В-клеток выше 24,9% (AUC — 0,92), CD3⁺CD8^{dim} лимфоцитов ниже 2,5% (AUC — 0,94) и NKT ниже 0,9% (AUC — 0,87) с высокой чувствительностью и специфичностью указывают на бактериальную природу менингита. При анализе результатов исследования чувствительности и специфичности абсолютного содержания ССЛ крови установлено, что увеличение В-лимфоцитов свыше $0,492 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,83), снижение NKT менее $0,036 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,91) и CD3⁺CD8^{dim} менее $0,051 \cdot 10^9/\text{л}$ (AUC — 0,87) также указывают на бактериальную этиологию менингита и могут использоваться с дифференциально-диагностической целью, что наглядно демонстрируют ROC-кривые (рис.).

Обсуждение

Ранняя этиологическая диагностика менингитов имеет решающее значение для своевременного назначения этиотропной терапии, оказывающей влияние на течение и исход заболевания. Для верификации менингита определяющим является анализ цереброспинальной жидкости, однако проведение люмбальной пункции не всегда возможно по медицинским показаниям. Современные методы микробиологической и вирусологической верификации не всегда эффективны и требуют достаточно продолжительного времени, что обуславливает необходимость разработки дополнительных клиничко-лабораторных критериев.

В качестве таких критериев могут быть использованы реакции клеточного иммунитета. Известно, что для борьбы с экстраклеточными патогенами (большинство бактерий, грибы) возрастает активность В-лимфоцитов, ответственных за выработку антител, тогда как для борьбы с внутриклеточными паразитами (вирусы, некоторые бактерии) эффективен клеточно-опосредованный иммунитет, основную роль в котором играют Т-лимфоциты и НК. Изменение субпопуляционного состава лимфоцитов определяется общими иммунологическими реакциями на внедрение вирусного или бактериального возбудителя. Увеличение относительного и абсолютного содержания В-лимфоцитов,

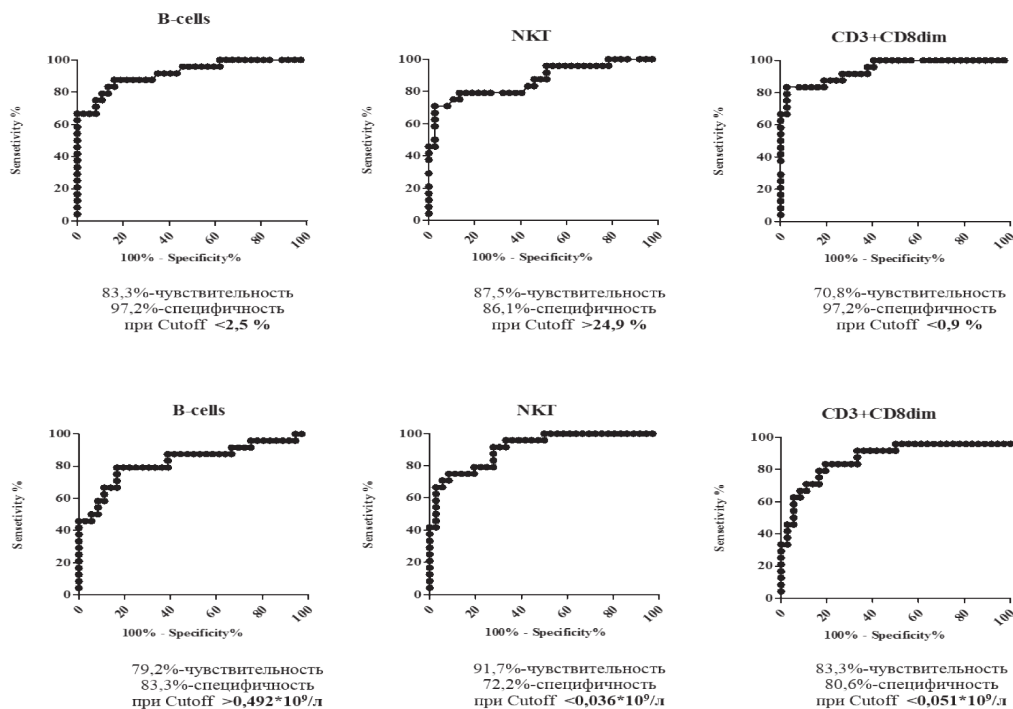


Рис. Показатели чувствительности (Sensitivity), специфичности (Spesificity) и точка осечки (Cutoff) относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови пациентов с вирусным и бактериальным менингитом в остром периоде заболевания (AUC выше 0,85): B-cells (В-лимфоциты), NKT — естественные Т-киллеры, CD3⁺CD8^{dim} — малая субпопуляция цитотоксических Т-лимфоцитов

синтезирующих нейтрализующие антитела, при БГМ свидетельствует о разворачивании системного гуморального иммунного ответа на бактериальную инфекцию с преимущественно экстраклеточным типом паразитирования (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza* и *Streptococcus pneumoniae*) [8]. Превалирование уровня CD3⁺CD8^{dim} при вирусной природе процесса может быть обусловлено способностью вируса воздействовать на дифференциацию CTL, тем самым ослабляя их функциональные свойства. Показано, что CD3⁺CD8^{dim} проявляют слабую цитотоксическую активность, имеют замедленную пролиферацию, нарушенную передачу сигналов Т-клеточного рецептора и экспрессируют отличный от CD3⁺CD8^{br} профиль цитокинов, что позволяет патогену уклоняться от эффективного клеточного иммунного ответа [9].

В настоящем исследовании показано, что иммунофенотипирование лимфоцитов крови с определением как относительного, так и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов может быть использовано для быстрого предварительного определения природы нейроинфекционного процесса у детей с подозрением на менингит. При этом относительное содержание отражает перераспределение субпопуляций, обладающих разными функциональными свойствами, и обусловлено особенностями патогенеза вирусного и бактериального процесса. Следует учитывать, что для расчёта абсолютного содержания необходимо предварительное проведение клинического анализа крови, что увеличивает время получения результата.

Заключение

Выявленные различия в содержании относительного и абсолютного содержания субпопуляций лимфоцитов крови при вирусном и бактериальном менингите у детей обусловлены спецификой иммунных реакций в ответ на внедрение возбудителя вирусной или бактериальной природы. Анализ чувствительности и специфичности относительного и абсолютного содержания ряда субпопуляций лимфоцитов крови, таких как В-клетки, NKT, CD3⁺CD8^{dim}, показал эффективность использования данных показателей для ранней дифференциальной диагностики природы инфекционного процесса, особенно в случае невозможности исследования состава цереброспинальной жидкости.

Литература

1. Жданов, К.В. Менингококковая инфекция: ранняя клиническая диагностика и неотложная помощь / К.В. Жданов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336, №1. — С. 29–35. — <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>
2. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2006. — 128 с.
3. Оганесян, А.Н. Эффективность методов лабораторной диагностики гнойного бактериального менингита / А.Н. Оганесян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2019. — Т. 64, № 2. — С. 117–121.
4. Алексеева, Л.А. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 1. — С. 33–44. — DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44
5. Жирков, А.А. Основные и малые субпопуляции лимфоцитов крови и цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / А.А. Жирков [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, №1. — С. 111–122. — DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255
6. Ярец, Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец, — Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. — 38 с.
7. Жирков, А.А. Субпопуляционный состав лимфоцитов цереброспинальной жидкости детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с синдромом менингизма / А.А. Жирков [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 6. — С. 1033–1042. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1033-1042
8. Silva, M.T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: Inconsistencies and alternatives / M.T. Silva // Frontiers in Microbiology. — 2012. — Vol. 3. — P. 71. — <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00071>
9. Eller, M.A. Expansion of inefficient HIV-specific CD8⁺ T cells during acute infection / M.A. Eller, N. Goonetilleke, B. Tassaneetrithep et. al. // Journal of Virology. — 2016. — Vol. 90, № 8. — P. 4005–4016.

References

1. Zhdanov, K.V. Meningokokkovaya infekciya: rannaya klinicheskaya diagnostika i neotlozhnaya pomoshch' / K.V. Zhdanov, K.S. Ivanov, S.M. Zaharenko i dr. // Voenno-meditsinskij zhurnal. — 2015. — Vol. 336, №1. — P. 29-35. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26169005>
2. Lobzin, Yu.V. Meningity i encefality / Yu.V. Lobzin, V.V. Pilipenko, Yu.N. Gromyko. — SPb.: Foliant, 2006. — 128 s.
3. Oganessian, A.N. Effektivnost' metodov laboratornoj diagnostiki gnojnogo bakterial'nogo meningita / A.N. Oganessian, E.A. Voropaeva, A.A. Mel'nikova i dr. // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. — 2019. — Vol. 64, №2. — P. 117–121.
4. Alekseeva, L.A. Lymphocyte subsets and cytokines in blood and cerebrospinal fluid in children with viral and bacterial meningitis / L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, A.A. Zhirkov, N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2016. — Vol. 6. — N. 1. — P. 33-44. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44
5. Zhirkov, A.A. Major and minor lymphocytes subpopulations in peripheral blood and cerebrospinal fluid of children with meningitis / A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, N.V. Skripchenko, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2021. — Vol. 11, №. 1. — P. 111-122. DOI: 10.15789/2220-7619-MAM-1255
6. Yarec, Yu.I. Interpretatsiya rezul'tatov immunogrammy / Yu.I. Yarec, — Gomel': GU «RNPC RMiECh», 2020. — 38 s.
7. Zhirkov, A.A. Subsets of cerebrospinal fluid lymphocytes in acute pediatric respiratory viral infection with meningeal syndrome / A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, N.E. Monakhova, T.V. Bessonova // Medical Immunology (Russia). — 2019. — Vol. 21, №6. — P. 1033-1042. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1033-1042

8. Silva, M.T. Classical labeling of bacterial pathogens according to their lifestyle in the host: Inconsistencies and alternatives / M.T. Silva // *Frontiers in Microbiology*. — 2012. — Vol. 3. — 71. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00071>

9. Eller, M.A. Expansion of inefficient HIV-specific CD8+ T cells during acute infection / M.A. Eller, N. Goonetilleke, B. Tassaneetrithep et. al. // *Journal of Virology*. — 2016. — Vol. 90, № 8. — P. 4005–4016.

Авторский коллектив:

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Железникова Галина Фёдоровна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com



СОДЕРЖАНИЕ TGF- β 1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

И.К. Богомолова, В.Н. Перегоедова

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Blood serum TGF- β 1 content in children with new coronavirus infection

I.K. Bogomolova, V.N. Peregoedova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Нарушение продукции TGF- β 1 сыворотки крови является одним из предполагаемых механизмов новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19).

Цель: изучить содержание TGF- β 1 сыворотки крови детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы: одноцентровое одномоментное исследование проведено среди детей от 0 до 17 лет: 119 пациентов с COVID-19 (46,2 % (55/119) девочек, 53,8 % (64/119) мальчиков) и сопоставлено со 118 здоровыми детьми (53,4 % (63/118) девочек, 46,6 % (55/118) мальчиков) в качестве контрольной группы. Исследование проведено с апреля по июль 2020 г. Медиана возраста пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 составила 11,0 [9,8; 11,0], здоровых детей — 11,0 [10,1; 11,0] лет. Дети с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 разделены на подгруппы с бессимптомной ($n=23$), легкой ($n=61$) и среднетяжелой ($n=35$) формами. Образцы сыворотки на анализ концентрации TGF- β 1 взяты у всех пациентов и определены методом проточной флуориметрии.

Результаты: независимо от формы тяжести медиана уровня TGF- β 1 сыворотки крови детей 0–17 лет с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 составила 1340,8 [1340,5; 1632,8] пг/мл, что статистически значимо выше, чем в контрольной группе 8,7 [8,3; 17,0] пг/мл ($p<0,001$). Сывороточная концентрация TGF- β 1 у детей до 6 лет с COVID-19 увеличена относительно школьников (1722,6 [1720,5; 2516,3] против 1231,3 [1229,9; 1487,9] пг/мл, $p=0,006$). Дети 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19 имели высокие показатели TGF- β 1 сыворотки крови (1896,3 [1876,1; 3329,9] пг/мл) при сравнении с пациентами 7–17 лет (1139,4 [1138,1; 1526,7]; $p=0,023$).

Заключение: повышенные уровни TGF- β 1 сыворотки крови зарегистрированы у детей с COVID-19 как при бессимптомной форме, так и с симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19, достигая максимальных значений при среднетяжелой форме у детей 0–6 лет.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, TGF- β 1, цитокин, SARS-CoV-2, дети, форма тяжести, возраст.

Abstract

Impaired serum TGF- β 1 production is one of the proposed mechanisms for coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Study objective: to study blood serum TGF- β 1 content in children with new coronavirus infection.

Materials and methods: a one-stage study was conducted in 119 patients with COVID-19 and compared with 118 healthy children of the same age and sex as a control group. The age range in both groups was 11.0 years. Preschoolers (0–6 years old) and schoolchildren (7–17 years old) in the group with COVID-19 were 21 (18 %) and 98 (82 %), respectively. Children with COVID-19 were divided into asymptomatic ($n=23$), mild ($n=61$), and moderate ($n=35$) subgroups. Serum samples for TGF- β 1 concentration analysis were taken from all patients and tested by flow fluorimetry. The data were processed using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package (International Business Machines Corporation, license No Z125-3301-14, USA).

Results: median serum TGF- β 1 levels of children 0–17 years old with COVID-19 regardless of the form of severity were significantly higher than in the control group. The serum concentration of TGF- β 1 in children with COVID-19 of preschool age was increased comparing to schoolchildren. Children 0–6 years old with a moderate form of coronavirus infection had high serum TGF- β 1 values when compared with school-age patients.

Conclusion: elevated serum TGF- β 1 levels were found in children both without clinical manifestations and with symptoms of coronavirus infection, reaching maximum values in the moderate form in children 0–6 years old.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, TGF- β 1, cytokines, SARS-CoV-2, children, severity form, age.

Введение

Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) представляет собой многофункциональный цитокин, принимающий участие в восстановлении тканей после повреждения. TGF- β играет важную роль в биологических процессах, включая эмбриогенез, регенерацию тканей, иммунные реакции и онкогенез, в прогрессировании хронических состояний, таких как диабет, гипертензия, повреждения почек, болезни сердца, у пациентов с ожирением с ослабленным иммунитетом [1]. Активация TGF- β участвует в опосредовании различных легочных заболеваний: бронхиальной астмы, эмфиземы, легочного фиброза и рака легких [2].

Семейство цитокинов TGF-В состоит из 3 изоформ димерных полипептидов фактора роста: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3, которые имеют важное значение в дифференцировке, пролиферации и миграции клеток. Эти факторы роста выполняют соответствующие функции в процессах, связанных с развитием фиброза, заживления ран, канцерогенеза и регуляции иммунного ответа [3]. Имеются сообщения о том, что TGF- β 1 индуцирует фиброз легких, увеличивая внеклеточный матрикс и отложение коллагена [4].

TGF- β может быть активирован посредством физических процессов, таких как закисление, экстремальные изменения температуры и окисление, с помощью пламина, эластазы, матриксных металлопротеиназ 2 и 9, а также путем взаимодействия с интегринами или тромбоспондином [5]. Кроме того, TGF- β может действовать как провирусный фактор, играя решающую роль при респираторных вирусных инфекциях, опосредуя как подавление врожденных иммунных ответов, так и ремоделирование внеклеточного матрикса легких [6].

Помимо всех вышеупомянутых активностей, TGF- β принимает участие во врожденных и адаптивных иммунных реакциях. Большинство популяций иммунных клеток могут продуцировать и секретировать TGF- β во время защиты от инфекции, хотя его перепроизводство ингибирует адекватные иммунные ответы. Это наблюдалось при нескольких респираторных вирусных инфекциях, вызванных риновирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека и вирусами гриппа А и В [3]. Эти патогены могут уклоняться от иммунного ответа, напрямую регулируя продукцию и активацию TGF- β . Интересно, что некоторые вирусные белки могут запускать продукцию TGF- β , что указывает на то, что взаимодействие патоген — хозяин может влиять на активность TGF- β . Например, сообщалось, что нейраминидаза вируса гриппа А напрямую активирует TGF, удаляя сиаловые кислоты с его поверхности [7].

Роль TGF- β при заражении SARS-CoV-2 на данный момент не ясна. Montalvo Villalba MC. et al. обнаружили, что на ранней воспалительной фазе иммунного ответа против вируса SARS-CoV-2 у пациентов с симптомами новой коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдались более низкие уровни TGF- β 1 по сравнению с контрольной группой [8]. Кроме того, авторы выявили значительную отрицательную корреляцию между уровнем IFN- γ и TGF- β 1 у бессимптомных пациентов, предполагая, что TGF- β 1 может регулировать экспрессию IFN- γ у этих людей [8]. Все эти данные могут указывать на то, что при вирусных инфекциях органов дыхания ранняя секреция эпителиального TGF- β оказывает местную иммунную регуляцию, которая вредна для хозяина. Следовательно, TGF- β может иметь определенное прогностическое значение в качестве биомаркера новой коронавирусной инфекции COVID-19, что заслуживает дальнейшего изучения.

TGF- β может участвовать в механизмах ремоделирования внеклеточного матрикса, лежащих в основе последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции (пост-COVID-19). Так, в исследовании Colarusso С. обнаружены высокие концентрации TGF- β , CXCL10 и IL-1 α плазмы крови после новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, у которых на компьютерной томограмме грудной клетки диагностированы затемнения по типу матового стекла [9]. TGF- β 1 также ингибирует выработку антифибротических молекул, таких как простагландин E2, и подавляет рост и восстановление эпителиальных клеток [2]. Некоторые исследования пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 показали, что ранняя выработка TGF- β связана с нарушением работы иммунных клеток, таких как NK- и В-клетки [10].

Осложнения, вызванные секрецией TGF- β у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, включают индукцию интерстициальных изменений легких, усиление легочной секреции, выделение мокроты, сухой кашель, бронхиальную астму, а также замедление нормального дыхания [11]. TGF- β — еще одно семейство цитокинов, обладающее широким спектром действия в организме, включая индукцию субфебрилитета [12].

На основании проведенных анализов замечено, что TGF- β может замедлять сроки выздоровления от заболевания в организме за счет подавления и ингибирования иммунитета в организме [13]. Во время вспышки инфекции, вызванной SARS-CoV-2, исследование титра TGF- β показало, что уровень этого цитокина в сыворотке увеличился у больных и, в свою очередь, ингибировал активность иммунной системы этих пациентов [10]. Исследователи показали, что активация сигнального пути костного морфогенетического белка может

противодействовать эффектам или осложнениям TGF- β у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, таким как воспалительные процессы, легочный фиброз и апоптоз [14].

Заражение SARS-CoV-2 снижает экспрессию ACE2 [15]. При этом ACE2 является основным рецептором, который вирус использует для заражения клеток. Тем не менее, сниженная экспрессия ACE2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 может быть потенциальным источником TGF- β . Снижение ACE2 приводит к гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая провоцирует локальное воспаление сосудов и через альдостерон активирует продукцию TGF- β [16]. Другим потенциальным источником TGF- β являются различные иммунные клетки. Boumaza A. *in vitro* показал, что SARS-CoV-2 эффективно инфицирует моноциты и макрофаги, что приводит к секреции TGF- β [17].

Таким образом, на основании полученных противоречивых результатов изучения TGF- β 1, преимущественно у взрослых пациентов с COVID-19, актуально исследование данного цитокина у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Цель исследования – изучить содержание TGF- β 1 сыворотки крови детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое одномоментное исследование проведено с апреля по июль 2020 г. в инфекционном отделении Городской клинической больницы № 1 г. Читы, на базе которого развернут первый моностационар для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на территории Забайкальского края, где осуществлен набор детей в основную группу сплошным способом. Дети, составившие группу контроля, набраны в допандемийный период сплошным способом с сентября по декабрь 2019 г. при условии соответствия критериям включения при посещении педиатра во время планового осмотра в Центре здоровья Детского клинического медицинского центра г. Читы.

Критерии включения в основную группу: дети в возрасте 0–17 лет; SARS-CoV-2, подтвержденный полимеразной цепной реакцией; подписанное информированное добровольное согласие детей старше 15 лет или родителей/законных представителей ребенка до 15 лет на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 0–17 лет; отрицательный тест на SARS-CoV-2; дети на момент обследования I–II группы здоровья (согласно заключению участкового педиатра); отсутствие инфекций дыхательных путей на протяжении последних 3 месяцев; подписанное

информированное добровольное согласие родителей ребенка на участие в исследовании.

Информация о клиническом диагнозе «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», форме тяжести заболевания, клинико-эпидемиологические характеристики, результаты компьютерной томографии или рентгенографии органов грудной клетки, лабораторные данные каждого пациента получены из электронной истории болезни. Верификация диагноза «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» проведена врачом-инфекционистом во время госпитализации в Городскую клиническую больницу № 1 в период с апреля по июль 2020 г. В соответствии с рекомендованными к использованию критериями формы тяжести, опубликованными в методических рекомендациях «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (Версия 2 от 03.07.2020 г.), дети без клинических симптомов заболевания и изменений на рентгенограмме грудной клетки, но с положительным результатом на SARS-CoV-2 составили подгруппу бессимптомного течения; пациенты с легкими и/или умеренными симптомами интоксикации и респираторно-катарального синдрома, отсутствием одышки и аускультативных проявлений в легких вошли в подгруппу легкой формы; дети с лихорадкой выше 38,5°C, SpO₂ более 93%, легочными инфильтратами с вовлечением 50% объема легких сформировали подгруппу среднетяжелой формы новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Сведения о лабораторном подтверждении SARS-CoV-2 (положительный результат полимеразной цепной реакции в мазках из носоглотки и ротоглотки) взяты из историй болезни детей. Исследования выполнены в лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае.

Формирование основной группы наблюдения представлено на рисунке. Для группы контроля нами отобраны данные результатов плановых профилактических медицинских осмотров 412 детей в возрасте 0–17 лет. Критериям включения в группу контроля соответствовали 164 ребенка. Родители 145 детей согласились принять участие в исследовании, из них на скрининговый визит явились 118 пациентов.

Основная группа представлена 119 детьми (46,2% (55/119) девочек, 53,8% (64/119) мальчиков) с подтвержденным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» с помощью ПЦР. В группу контроля включены 118 детей I–II группы здоровья (46,6% (55/118) мальчиков, 53,4% (63/118) девочек). Медиана возраста включенных в исследование пациентов с COVID-19 и здоровых детей составила 11,0 [9,8; 11,0] и 11,0 [10,1; 11,0] лет соответственно.

Пациенты основной группы разделены на подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли пациенты с бессимптомной формой COVID-19 ($n=23$), во 2-ю — с легким течением ($n=61$), в 3-ю — со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 ($n=35$). Дополнительно основная группа разделена в зависимости от возраста детей: 0–6 лет ($n=21$) и 7–17 лет ($n=98$).

Министерство здравоохранения Российской Федерации на период проведения исследования рекомендовало госпитализацию всех детей с COVID-19, даже лиц без каких-либо клинических проявлений (бессимптомная форма), для контро-

ля, снижения рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Статистически значимых различий между детьми с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и группой контроля по полу и возрасту не обнаружено (табл. 1). Дети 0–6 лет и 7–17 лет в группе с COVID-19 составили 21/119 (18%) и 98/119 (82%) соответственно. В группу контроля вошли 25/118 (21%) детей в возрасте до 6 лет и 93/118 (79%) ребенка старше 6 лет.

Образцы венозной крови получены из локтевой вены пациентов в утренние часы в течение 48 ч от момента госпитализации. Сывороточную

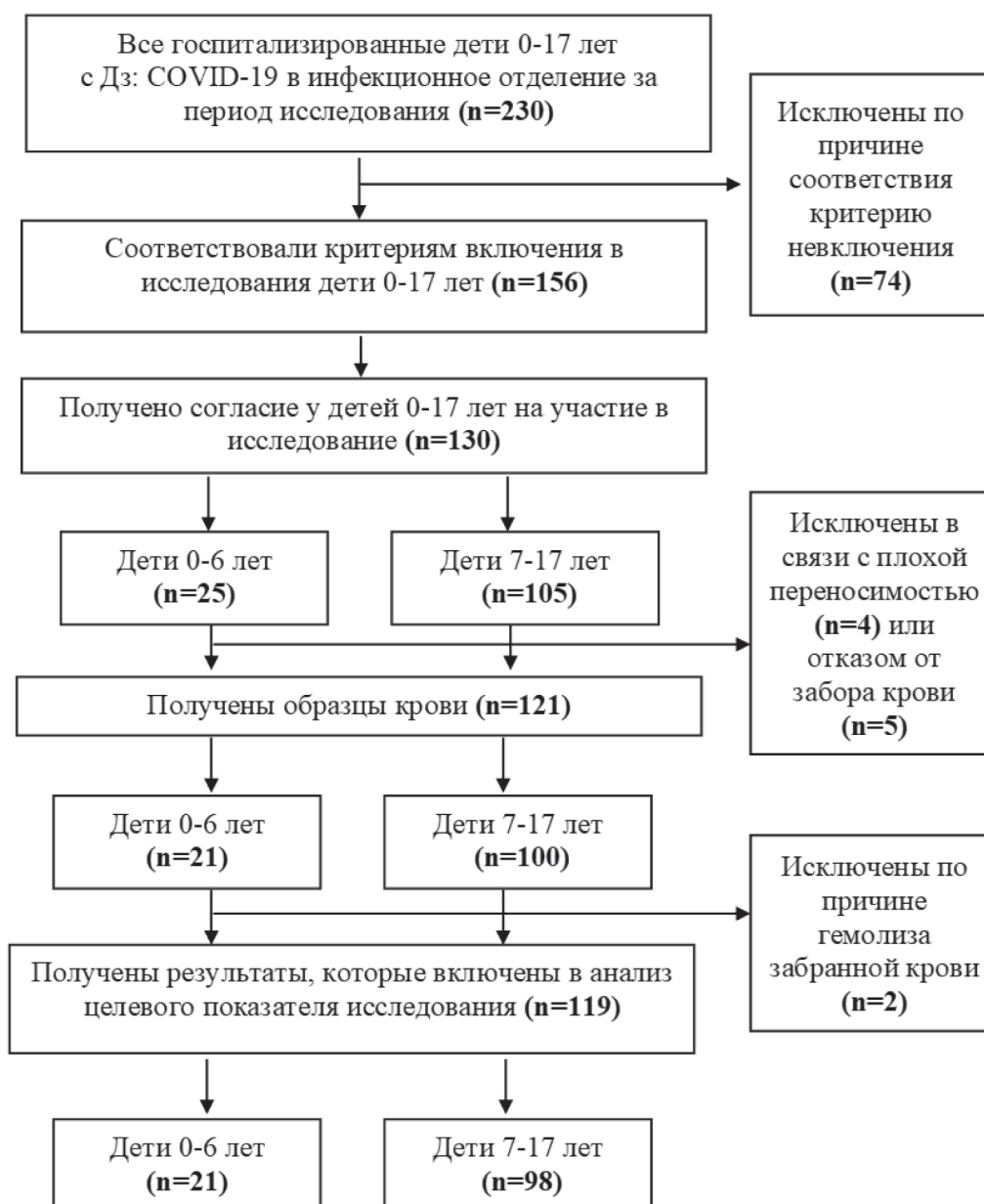


Рис. Последовательность формирования выборки исследования

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп детей

Показатели	Исследуемые группы 0–17 лет		Тестовая статистика
	Группа контроля (n = 118)	Основная группа (n = 119)	
Возраст, годы	11,0 (10,1; 11,0)	11,0 (9,8; 11,0)	U = 6877,0, p = 0,720
Мужской пол	47% (55/118)	54% (64/119)	$\chi^2 = 1,22$, p = 0,270

n — количество наблюдений; p — статистическая значимость различий между группами (χ^2 Пирсона, U-критерий Манна — Уитни; p < 0,05).

концентрацию TGF- β 1 в пикограмме вещества на миллилитр (пг/мл) анализировали с помощью проточной флюориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием набора панели LEGENDplex™ Human Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) в соответствии с протоколом производителя. Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии научно-исследовательского института молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

От всех пациентов старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет получено информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании; проведение исследования одобрено локальным комитетом по этике Читинской государственной медицинской академии (протокол № 101 от 15.04.2020).

Размер выборки для основной и контрольной групп предварительно не рассчитывали. Данные анализировали в программном обеспечении «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США). Для оценки нормальности распределения количественных переменных применялся критерий Колмогорова — Смирнова. При оценке количественных данных, учитывая ненормальное распределение параметров во всех исследуемых группах, использовались непараметрические описательные статистические методы: медиана с квантилями [Me (Q1; Q3)]. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни (U). Сравнение 4 независимых групп по одному количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось post-hoc сравнение: попарное сравнение групп с помощью критерия Манна — Уитни с учетом поправки Бонферрони (p < 0,008). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Значение $\alpha = 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

раметрические описательные статистические методы: медиана с квантилями [Me (Q1; Q3)]. Сравнение количественных переменных между двумя независимыми группами проводилось с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни (U). Сравнение 4 независимых групп по одному количественному признаку осуществлялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось post-hoc сравнение: попарное сравнение групп с помощью критерия Манна — Уитни с учетом поправки Бонферрони (p < 0,008). Качественные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентных долей. Для сравнения качественных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. Значение $\alpha = 0,05$ считалось порогом статистической значимости.

Результаты исследования

Концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови у детей 0–17 лет с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 статистически значимо выше, чем в группе контроля (1340,8 [1340,5; 1632,8] против 8,7 [8,3; 17,0] пг/мл, p < 0,001).

Статистически значимых различий в содержании TGF- β 1 между подгруппами с бессимптомной, легкой и среднетяжелой формами новой коронавирусной инфекции COVID-19 не установлено (p > 0,05; табл. 2).

Таблица 2

Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от формы тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

Параметры исследования	Исследуемые группы (0–17 лет)				Тестовая статистика		
	Группа контроля (n = 118)	Основная группа (n = 119)			Краскела — Уоллиса, df = 3	Манна — Уитни	
		Подгруппа 1 (n = 23)	Подгруппа 2 (n = 61)	Подгруппа 3 (n = 35)		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых подгрупп
TGF- β 1 (пг/мл)	8,7 [8,7; 17,0]	1252,0 [1129,2; 1552,7]	1441,8 [1427,1; 1704,8]	1210,6 [1209,0; 1811,1]	H = 177,4, p < 0,001	U _{к-1} = 0,0, p _{к-1} < 0,001; U _{к-2} = 0,0, p _{к-2} < 0,001; U _{к-3} = 0,0, p _{к-3} < 0,001.	U ₁₋₂ = 570,0, p ₁₋₂ = 0,191; U ₁₋₃ = 353,0, p ₁₋₃ = 0,432; U ₂₋₃ = 1017,0, p ₂₋₃ = 0,703.

Дети, инфицированные SARS-CoV-2, как в возрасте до 6 лет, так и в возрасте старше 6 лет, демонстрировали статистически значимые высокие значения сывороточной концентрации TGF- β 1 относительно показателя соответствующей группы контроля ($p < 0,001$; табл. 3).

Уровень TGF- β 1 сыворотки крови в группе контроля не зависел от возраста детей ($p = 0,450$), тогда как в основной группе содержание TGF- β 1 статистически значимо выше у детей 0–6 лет относительно школьников ($p = 0,006$, см. табл. 3).

Обнаружено, что медиана уровня TGF- β 1 у детей в возрасте до 6 лет возраста при бессимптомной и легкой формах тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 статистически значимо не различалась по возрастным группам ($p > 0,05$; табл. 4). Дети 0–6 лет со среднетяжелой формой COVID-19 показали статистически значимое увеличение уровня TGF- β 1 сыворотки крови в 1,7 раза по сравнению с пациентами школьного возраста (7–17 лет) ($p = 0,023$; табл. 4).

Таким образом, при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей 0–17 лет содержание TGF- β 1 сыворотки крови статистически значимо превышает контрольные значения в 154 раза и не зависит от формы тяжести. Сывороточная концентрация TGF- β 1 у детей 0–6 лет статистически значимо выше при среднетяжелых формах COVID-19, в отличие от показателя у пациентов 7–17 лет.

Обсуждение

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, увеличивает инфильтрацию иммунных клеток в легкие, которые могут высвобождать TGF- β в кровь пациентов [14]. TGF- β — плеiotропный цитокин с мощной регуляторной и воспалительной активностью, важный для балансировки иммунного ответа, значительно повышен у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 [18].

В легких TGF- β может оказывать как положительное, так и отрицательное действие в зависимости от его баланса с антагонистическими цитокинами и патофизиологического контекста [19]. В ответ на повреждение TGF- β играет полезную роль в стимулировании восстановления. Напротив, при остром респираторном дистресс-синдроме TGF- β снижает клиренс альвеолярной жидкости, повышает проницаемость эпителия и, как следствие, развивается легочный фиброз. Во время вирусных инфекций TGF- β может либо подавлять репликацию вируса, например, при иммунодефиците человека в моноцитах и макрофагах, вирусе гепатита С в гепатоцитах, либо усиливать репликацию респираторно-синцитиального вируса [19].

В нашем исследовании у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 отмечено статистически значимое повышение содержания TGF- β 1 сыворотки крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). В работе Karadeniz H. не обна-

Таблица 3

Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от возраста детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

TGF- β 1 (пг/мл)	Возраст	Исследуемые группы		Тестовая статистика Манна – Уитни
		Группа контроля	Основная группа	
	Дети 0–6 лет	10,9 [10,7; 17,1]	1722,6 [1720,5; 2516,3]	U = 0,0; $p < 0,001$
	Дети 7–17 лет	8,0 [8,0; 17,5]	1231,3 [1229,9; 1487,9]	U = 0,00; $p < 0,001$
Тестовая статистика Манна – Уитни		U = 1046,5 $p = 0,450$	U = 633,0 $p = 0,006$	

Таблица 4

Содержание TGF- β 1 (пг/мл) в сыворотке крови в зависимости от формы тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей разного возраста

Исследуемые группы (0–17 лет)	Возраст		Тестовая статистика Манна – Уитни
	Дети 0–6 лет	Дети 7–17 лет	
Группа контроля	10,9 [10,7; 17,1]	14,5 [14,2; 17,5]	U = 1046,5 $p = 0,450$
Подгруппа 1 (n = 23)	1418,0 [1307,3; 2252,7]	920,5 [920,3; 1374,4]	U = 30,0 $p = 0,090$
Подгруппа 2 (n = 61)	1756,0 [1454,3; 2844,1]	1351,5 [1350,9; 1622,8]	U = 136,0 $p = 0,240$
Подгруппа 3 (n = 35)	1896,3 [1876,1; 3329,9]	1139,4 [1138,1; 1526,7]	U = 43,0 $p = 0,023$

ружено разницы между взрослыми пациентами с COVID-19 и здоровыми лицами ($p = 0,189$) [20].

При инфицировании SARS-CoV-2 уровень TGF- β выше в плазме взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания, в связи с чем TGF- β рассматривается как предиктор тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 [19]. Laloglu E. et al. сообщили, что у пациентов с подтвержденным COVID-19 и поражением легких отмечены значимо высокие концентрации TGF- β 1 в образцах сыворотки, особенно в группах с тяжелой пневмонией [21]. Авторы предположили, что TGF- β 1 является одним из потенциальных маркеров, которые могут различать пациентов с COVID-19 с поражением легких и указывать на тяжесть заболевания [21]. У пациентов с легкой формой COVID-19 концентрация TGF- β 1 оказалась ниже относительно пациентов со средней и тяжелой степенью инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [22]. В то же время не установлено статистически значимых различий между группами тяжести COVID-19 в сывороточных уровнях TGF- β 1 в исследовании Karadeniz H. [20], что совпадает с нашими результатами. При этом обнаружена существенная корреляция между сывороточным уровнем TGF- β 1 и легочным фиброзом после пневмонии, вызванной COVID-19. В повторно взятых образцах крови при динамическом наблюдении за этими пациентами выявлено, что содержание TGF- β 1 при нетяжелой новой коронавирусной инфекции COVID-19 выше, чем при тяжелых и критических формах [23].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что у детей с бессимптомной, легкой и средней формами тяжести COVID-19 происходят изменения в иммунной системе за счет повышенной продукции уровня TGF- β 1 в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. У пациентов 0–6 лет со среднетяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19 установлены наибольшие показатели TGF- β 1 сыворотки крови, что может быть обусловлено площадью инфекционного поражения легочной ткани, способной продуцировать TGF- β 1 в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2. Для подтверждения этих выводов необходимо продолжение исследования. Важно сопоставить не только данные о содержании TGF- β 1 в сыворотке крови, но и учитывать объективные и клинические наблюдения за детьми, инфицированными SARS-CoV-2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Литература

1. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF- β in SARS-CoV-2 infections — novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology*. 2021 Mar 18;10(3):e1240. DOI: 10.1002/cti2.1240.
2. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 20;19(8):2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
3. Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016 Dec;55(6):759-766. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0248PS.
4. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 24;23(1):168. DOI: 10.3390/ijms23010168.
5. Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGF β : a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci*. 2011 Jan;36(1):47-54. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.08.002.
6. Denney L, Branchett W, Gregory LG, et al. Epithelial-derived TGF- β 1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection. *Mucosal Immunol*. 2018 Mar;11(2):523-535. DOI: 10.1038/mi.2017.77.
7. Schultz-Cherry S, Hinshaw VS. Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta. *J Virol*. 1996 Dec;70(12):8624-9. DOI: 10.1128/JVI.70.12.8624-8629.1996.
8. Montalvo Villalba MC, Valdés Ramírez O, Muné Jiménez M, et al. Interferon gamma, TGF- β 1 and RANTES expression in upper airway samples from SARS-CoV-2 infected patients. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108576. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108576.
9. Colarusso C, Maglio A, Terlizzi M, et al. Post-COVID-19 Patients Who Develop Lung Fibrotic-like Changes Have Lower Circulating Levels of IFN- β but Higher Levels of IL-1 α and TGF- β . *Biomedicines*. 2021 Dec 17;9(12):1931. DOI: 10.3390/biomedicines9121931.
10. Ferreira-Gomes M, Kruglov A, Durek P, et al. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun*. 2021 Mar 30;12(1):1961. DOI: 10.1038/s41467-021-22210-3.
11. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. *Front Public Health*. 2021 May 24;9:671788. DOI: 10.3389/fpubh.2021.671788.
12. Matsumura S, Shibakusa T, Fujikawa T, et al. Increase in transforming growth factor-beta in the brain during infection is related to fever, not depression of spontaneous motor activity. *Neuroscience*. 2007;144(3):1133–1140. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.037.
13. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases. *Growth Factors*. 2015;33(2):92–101. DOI: 10.3109/08977194.2015.1010645.
14. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci*. 2020;16(11):1954–1955. DOI: 10.7150/ijbs.46891.
15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

16. Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *J Korean Med Sci.* 2009 Jan;24 Suppl(Suppl 1):S195-203. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.

17. Boumaza A, Gay L, Mezouar S., et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.300996v1> 2020, (10.1101/2020.09.17.300996).

18. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. DOI: 10.1101/cshperspect.a022236.

19. O'Sullivan MJ, Mitchel JA, Mwase C, et al. In well-differentiated primary human bronchial epithelial cells, TGF- β 1 and TGF- β 2 induce expression of furin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):L246-L253. DOI: 10.1152/ajplung.00423.2020.

20. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, et al. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights.* 2022 Nov 7;17:11772719221135443. DOI: 10.1177/11772719221135443.

21. Laloglu E., Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2022;55:e06152021. DOI: 10.1590/0037-8682-0615-2021.

22. Wang EY, Chen H, Sun BQ, et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF- β 1 are elevated in patients with COVID-19. *FEBS Lett.* 2021 Jul;595(13):1819-1824. DOI: 10.1002/1873-3468.14104.

23. Maranatha D, Hasan H, Bakhtiar A, et al. Association of TNF- α , TGF- β 1, amphiregulin, IL-2, and EGFR WITH pulmonary fibrosis in COVID-19. *J Infect Public Health.* 2022 Aug 24;15(10):1072-1075. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.08.007.

References

1. Carvacho I, Piesche M. RGD-binding integrins and TGF- β in SARS-CoV-2 infections — novel targets to treat COVID-19 patients? *Clin Transl Immunology.* 2021 Mar 18;10(3):e1240. DOI: 10.1002/cti2.1240.

2. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 20;19(8):2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.

3. Thomas BJ, Kan-O K, Loveland KL, et al. In the Shadow of Fibrosis: Innate Immune Suppression Mediated by Transforming Growth Factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016 Dec;55(6):759-766. DOI: 10.1165/rcmb.2016-0248PS.

4. Vaz de Paula CB, Nagashima S, Liberalesso V, et al. COVID-19: Immunohistochemical Analysis of TGF- β Signaling Pathways in Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 24;23(1):168. DOI: 10.3390/ijms23010168.

5. Worthington JJ, Klementowicz JE, Travis MA. TGF β : a sleeping giant awoken by integrins. *Trends Biochem Sci.* 2011 Jan;36(1):47-54. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.08.002.

6. Denney L, Branchett W, Gregory LG, et al. Epithelial-derived TGF- β 1 acts as a pro-viral factor in the lung during influenza A infection. *Mucosal Immunol.* 2018 Mar;11(2):523-535. DOI: 10.1038/mi.2017.77.

7. Schultz-Cherry S, Hinshaw VS. Influenza virus neuraminidase activates latent transforming growth factor beta. *J Virol.* 1996 Dec;70(12):8624-9. DOI: 10.1128/JVI.70.12.8624-8629.1996.

8. Montalvo Villalba MC, Valdés Ramírez O, Muné Jiménez M, et al. Interferon gamma, TGF- β 1 and RANTES expression in upper airway samples from SARS-CoV-2 infected pa-

tients. *Clin Immunol.* 2020 Nov;220:108576. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108576.

9. Colarusso C, Maglio A, Terlizzi M, et al. Post-COVID-19 Patients Who Develop Lung Fibrotic-like Changes Have Lower Circulating Levels of IFN- β but Higher Levels of IL-1 α and TGF- β . *Biomedicines.* 2021 Dec 17;9(12):1931. DOI: 10.3390/biomedicines9121931.

10. Ferreira-Gomes M, Kruglov A, Durek P, et al. SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- β -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nat Commun.* 2021 Mar 30;12(1):1961. DOI: 10.1038/s41467-021-22210-3.

11. Shen WX, Luo RC, Wang JQ, Chen ZS. Features of Cytokine Storm Identified by Distinguishing Clinical Manifestations in COVID-19. *Front Public Health.* 2021 May 24;9:671788. DOI: 10.3389/fpubh.2021.671788.

12. Matsumura S, Shibakusa T, Fujikawa T, et al. Increase in transforming growth factor-beta in the brain during infection is related to fever, not depression of spontaneous motor activity. *Neuroscience.* 2007;144(3):1133–1140. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.10.037.

13. Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor- β (TGF- β) in human diseases. *Growth Factors.* 2015;33(2):92–101. DOI: 10.3109/08977194.2015.1010645.

14. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF- β blockade. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1954–1955. DOI: 10.7150/ijbs.46891.

15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

16. Han JS, Choi BS, Yang CW, Kim YS. Aldosterone-induced TGF- β 1 expression is regulated by mitogen-activated protein kinases and activator protein-1 in mesangial cells. *J Korean Med Sci.* 2009 Jan;24 Suppl(Suppl 1):S195-203. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.S1.S195.

17. Boumaza A, Gay L, Mezouar S., et al. Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: the clue for Covid-19 immunoparalysis. Preprint at <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.09.17.300996v1> 2020, (10.1101/2020.09.17.300996).

18. Sanjabi S, Oh SA, Li MO. Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Jun 1;9(6):a022236. DOI: 10.1101/cshperspect.a022236.

19. O'Sullivan MJ, Mitchel JA, Mwase C, et al. In well-differentiated primary human bronchial epithelial cells, TGF- β 1 and TGF- β 2 induce expression of furin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021 Feb 1;320(2):L246-L253. DOI: 10.1152/ajplung.00423.2020.

20. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, et al. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. *Biomark Insights.* 2022 Nov 7;17:11772719221135443. DOI: 10.1177/11772719221135443.

21. Laloglu E., Alay H. Role of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor levels in coronavirus disease-2019-related lung injury: A prospective, observational, cohort study. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2022;55:e06152021. DOI: 10.1590/0037-8682-0615-2021.

22. Wang EY, Chen H, Sun BQ, et al. Serum levels of the IgA isotype switch factor TGF- β 1 are elevated in patients with COVID-19. *FEBS Lett.* 2021 Jul;595(13):1819-1824. DOI: 10.1002/1873-3468.14104.

23. Maranatha D, Hasan H, Bakhtiar A, et al. Association of TNF- α , TGF- β 1, amphiregulin, IL-2, and EGFR WITH pulmonary fibrosis in COVID-19. *J Infect Public Health.* 2022 Aug 24;15(10):1072-1075. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.08.007.

Авторский коллектив:

Богомолова Ирина Кимовна — заведующая 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

Перегоедова Валентина Николаевна — доцент кафедры педиатрии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(3022)35-43-24 доб. 164, e-mail: v.peregoedova@mail.ru



ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

А.И. Ермаков¹, Н.Н. Котова¹, Т.Н. Виноградова¹, Д.Е. Киреев²

¹ Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Evaluation of the use of additional capabilities of immunochemiluminescent analysis for determining the duration of infection with human immunodeficiency virus

A.I. Ermakov¹, N.N. Kotova¹, T.N. Vinogradova¹, D.E. Kireev²

¹ Saint-Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Оценка заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ранние сроки является важным инструментом общественного здравоохранения для понимания состояния эпидемии на конкретной территории, выявления групп высокого риска, а также для оценки эффективности различных профилактических мероприятий.

Цель: оценка возможности использования показателя коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте «HIV Ag/Ab» на аналитической платформе Alinity i для определения давности заражения при скрининговом обследовании на вирус иммунодефицита человека.

Материалы и методы: в исследование было включено 316 ВИЧ-инфицированных пациентов с разным сроком инфицирования. Иммунохимический анализ проводили на автоматическом анализаторе Alinity i («Эбботт Лэбораториз», США) с использованием набора реагентов Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit («Эбботт Лэбораториз», Германия) в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты: статистический анализ для 316 образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования продемонстрировал реактивность результата в тесте Alinity i HIV Ag/Ab и динамическое увеличение показателя коэффициента позитивности в течение первых 6 месяцев после начала заболевания. На основании полученных данных было получено пороговое значение (≤ 294 усл. ед.) для коэффициента позитивности, которое позволило провести четкое отличие ВИЧ-позитивных пациентов с недавним (<6 месяцев) сроком инфицирования. При этом показатели чувствительности и специфичности выявления недавней инфекции в ИХЛА-тесте составили 79,0 % и 63,2 % соответственно.

Заключение: дополнительное использование коэффициента позитивности в ИХЛА-тесте Alinity i HIV Ag/Ab соответствует критериям приемлемости для оценки давности заражения ВИЧ и может быть полезным инструментом для анализа состояния эпидемии на конкретной территории.

Abstract

Early assessment of HIV incidence is an important public health tool for understanding the state of the epidemic in a particular area, identifying high-risk groups, and assessing the effectiveness of HIV prevention interventions.

Objective. To assess the possibility of using the positivity rate (S/CO) in the HIV Ag/Ab immunoassay on the Alinity i analytical platform to determine the duration of infection during HIV screening.

Materials and methods. The study included 316 HIV-infected patients with different infection durations. Immunochemical analysis was performed on an Alinity i automatic analyzer (Abbott Laboratories, USA) using the Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit (Abbott Laboratories, Germany) in accordance with the manufacturer's instructions.

Results. Statistical analysis of 316 blood samples from HIV-infected patients at different stages of infection demonstrated the reactivity of the Alinity i HIV Ag/Ab test result and a dynamic increase in the positivity ratio during the first six months after the onset of the disease. Based on the data obtained, a threshold value (≤ 294 conventional units) was obtained for the positivity ratio, which allowed for a clear distinction between HIV-positive patients with a recent (<6 months) period of infection. At the same time, the sensitivity and specificity indicators for detecting recent infection in the CMIA analysis were 79.0 % and 63.2 %, respectively.

Conclusion. The additional usage of the positivity ratio in the Alinity i HIV Ag/Ab CMIA analysis meets the acceptability criteria for assessing the duration of HIV infection and can be a useful tool for analyzing the stage of the epidemic in a particular territory.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ИХЛА-тест, давность заражения, ранняя инфекция.

Key words: HIV infection, CMIA analysis, duration of infection, recent infection.

Введение

Система эпидемиологического надзора, включающая лабораторную диагностику, лечебные и профилактические мероприятия с широким охватом населения, является основным средством противодействия ВИЧ-инфекции. Информация о частоте новых случаев ВИЧ-инфекции, особенно на ранних сроках инфицирования, имеет решающее значение для мониторинга распространения ВИЧ и оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий [1, 2].

Согласно руководствам ВОЗ, под недавней (ранней, свежей) инфекцией (recent infection) принято понимать период после инфицирования продолжительностью до 12 месяцев. Однако возможно изменение этой границы до 6–9 месяцев: данный параметр зависит от используемых тестов и их характеристик. Необходимо отметить, что период ранней инфекции включает острую фазу (acute infection), ее называют также первичной инфекцией (primary infection). Данный период длится около 1–3 недель от момента инфицирования и характеризуется выявлением только РНК ВИЧ и р24-антигена [3, 24].

Многие люди с ранней ВИЧ-инфекцией не знают о своем статусе инфицирования, и у них отсутствуют симптомы, типичные для острого ретровирусного заболевания [4]. Кроме того, ранняя ВИЧ-инфекция часто ассоциируется с высокой концентрацией ВИЧ в крови и выделениях из половых органов, что повышает риск передачи вируса [5–8]. По этим причинам ВИЧ-инфицированные лица в ранний период заболевания считаются основными движущими силами глобального распространения ВИЧ. Наряду с этим, своевременное выявление лиц с ранней ВИЧ-инфекцией дает возможность для послетестового консультирования, которое потенциально может снизить рискованное поведение пациента в критический период высокой вирусемии, а также начать антиретровирусное лечение на ранних стадиях инфекции, что, безусловно, будет сдерживать эпидемию.

Острая ВИЧ-инфекция может быть диагностирована с помощью анализов, которые обнаруживают либо РНК ВИЧ (эталонный стандарт), либо антиген р24, которые обнаруживаются до появления антител, на ранних стадиях после заражения ВИЧ [9, 10]. Обнаружение антигена р24 носит временный характер, поскольку по мере того, как антитела начинают вырабатываться в организме пациента, они связываются с антигеном р24 и образуют иммунные комплексы, которые мешают

детекции антигена р24 стандартными иммунохимическими методами. Использование молекулярно-биологического метода на основе РНК является достаточно трудоемким процессом и, как правило, приводит к значительной задержке получения результатов, а в условиях ограниченных финансовых ресурсов не позволяет использовать его при массовом тестировании [11].

Также разработаны и продолжают совершенствоваться тесты для дифференциации ранней ВИЧ-инфекции. Большинство доступных в настоящее время — это тесты на авидность антител, тесты для определения титра антител и тесты на определение подклассов иммуноглобулинов к различным белкам вируса, а также молекулярно-биологические методы, направленные на изучение вариабельности вирусного генома. Однако выполнение данных исследований требует специального оборудования, дополнительных затрат и обучения персонала лаборатории, что не позволяет применять их в повседневной клинической практике [12–15].

С момента начала пандемии ВИЧ-инфекции иммунологические тесты для выявления антител к вирусу иммунодефицита человека постоянно совершенствовались с целью сокращения «серологического окна» и более эффективного выявления лиц в ранний период инфекции. Последние достижения в данной области относятся к появлению и широкому использованию в лабораторной медицине иммунологических тестов «четвертого поколения», которые одновременно функционируют как тесты «третьего поколения» — как для обнаружения антител класса IgG и IgM, так и для прямого обнаружения антигена р24 — наиболее распространенного белка вирионов ВИЧ [16–18]. С точки зрения представления и оценки результатов тестирования, наиболее привлекательными являются автоматические аналитические системы с технологией иммунохемилюминесцентного анализа на магнитных микрочастицах (ИХЛА), которые, в отличие от обычных ИФА-платформ на основе планшетных спектрофотометров, обладают более широким динамическим диапазоном определения анализируемых веществ. Также такие аналитические платформы отличаются простотой использования, высокой производительностью, быстрым получением результатов тестирования и являются относительно недорогими по себестоимости одного исследования при скрининговом обследовании на ВИЧ-инфекцию [19, 20].

Аналитическая платформа Alinity i («Эбботт Лэбораториз», США) является одним из примеров автоматического комбинированного иммуноана-

лиза с технологией иммунохемилюминесценции на магнитных микрочастицах, которая обнаруживает антитела к ВИЧ-1/2 в сыворотке или плазме, а также антиген ВИЧ-1 p24 в широком динамическом диапазоне концентраций. Хемилюминесцентная реакция, возникающая в результате обнаружения антител к ВИЧ и антигена, измеряется в относительных световых единицах (RLU), а коэффициент позитивности (S/CO) рассчитывается на основе реактивности конкретного образца крови относительно внутреннего калибратора и выражается в виде количественных данных, что делает его пригодным для дальнейшего статистического анализа и математического моделирования.

Цель исследования — оценить возможность использования показателя коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте «HIV Ag/Ab» на аналитической платформе Alinity i для определения давности заражения при скрининговом обследовании на ВИЧ.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 316 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые по сроку инфицирования были распределены на 5 групп: 1 группа (n=74) с давностью инфицирования менее 1 месяца, 2 группа (n=38) — от 1 до 2 месяцев, 3 группа (n=41) — от 3 до 4 месяцев и 4 группа (n=11) — от 4 до 6 месяцев. Пациенты из группы сравнения (5 группа, n=152) имели средний срок инфицирования 18 месяцев (9–24 месяца) и находились на антиретровирусной терапии с подавленной вирусной нагрузкой. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, были взяты на диспансерное наблюдение и проходили все обследования в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Для установления сроков инфицирования по каждому пациенту проводился тщательный сбор эпидемиологического анамнеза, оценка клинических симптомов и результатов лабораторных исследований (спектр антител к структурным белкам вируса методом иммунного блоттинга, уровень CD4-лимфоцитов и концентрация РНК ВИЧ в плазме крови).

Забор крови для лабораторных исследований у всех обследуемых осуществлялся в утренние часы, строго натощак (после 8–10-часового голодания) из кубитальной вены в вакуумные пробирки типа Vacuette с соответствующим консервантом согласно лабораторному исследованию. Для получения сыворотки или плазмы кровь центрифугировали на высоких оборотах (3000 об/мин) в течение 15 мин при комнатной температуре.

Иммунохимический анализ проводили на автоматическом анализаторе Alinity i («Эбботт Лэбора-

ториз», США) с использованием набора реагентов Alinity i HIV Ag/Ab Reagent Kit («Эбботт Лэбораториз», Германия) в соответствии с инструкциями производителя. Уровень CD4-лимфоцитов определяли на проточном цитометре BD FACS Canto II с использованием набора реагентов «Multi-TEST CD3/CD4/CD8/CD45» («Becton Dickinson and Company», США). Количество РНК ВИЧ-1 оценивали методом ПЦР в режиме реального времени на автоматической платформе Abbott m2000 RealTime System с использованием набора реагентов Abbot RealTime HIV-1 («Abbott» США) с аналитической чувствительностью 40 копий РНК ВИЧ-1 в 1 мл плазмы. Для определения спектра антител к структурным белкам ВИЧ-1 методом иммунного блоттинга использовали тест-систему New LAV Blot I («Bio-Rad», Франция).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Вычисляли X — среднее арифметическое значение и SD — стандартное отклонение, а также медиану, 25-й и 75-й перцентили распределения. Тип распределения определяли по критерию Шапиро — Уилка. Для оценки различий медиан между группами использовали критерий Манна — Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании срока инфицирования, рассчитанного с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов с определенным сроком инфицирования и обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и обсуждение

Статистический анализ для 316 образцов крови ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования продемонстрировал реактивность результата в тесте Alinity i HIV Ag/Ab и быстрое увеличение показателя коэффициента позитивности (S/CO) в течение первых 6 месяцев после начала заболевания (рис. 1). При попарном сравнении полученных результатов было выявлено, что в группе 4 со сроком инфицирования 6 месяцев показатель S/CO был статистически значимо выше, чем в группах 1–3, где срок инфицирования не превышал 4 месяцев — 479 усл. ед. [241–776] против 65 усл. ед. [35–118] соответственно, $p < 0,001$. Между группами 1–3 статистически значимых различий в показателе коэффициента позитивности (S/CO) выявлено не было.

По мере созревания гуморального иммунного ответа при ВИЧ-инфекции суммарное количество

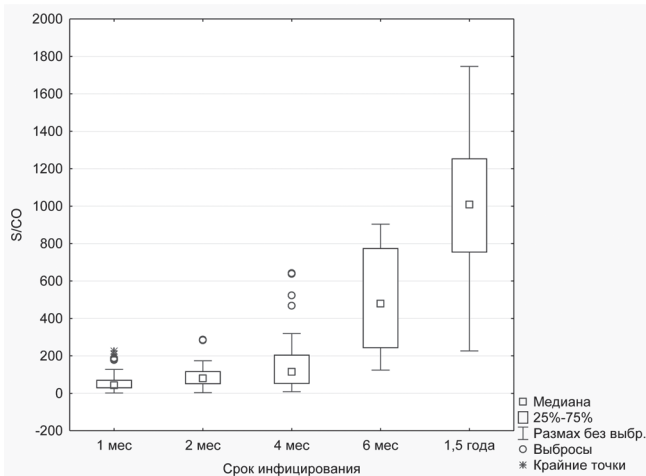


Рис. 1. Динамика показателя коэффициента позитивности (S/CO) в тесте Alinity i HIV Ag/Ab от ВИЧ-инфицированных пациентов на разных сроках инфицирования

антител увеличивается. Как показывают некоторые исследования, при использовании новых диагностических технологий, с возможностью анализировать уровень антител в широком диапазоне концентраций, могут быть выявлены пациенты с более давним сроком инфицирования ВИЧ [21]. В нашем исследовании при анализе коэффициента позитивности у пациентов из группы сравнения, со средним сроком инфицирования 1,5 года, показатель S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab оказался максимально высоким ($p < 0,001$) по сравнению с остальными группами и составил 1008 усл. ед. [752 – 1255], что согласуется с данными других исследований.

Поскольку результаты теста Alinity i HIV Ag/Ab представлены количественной характеристикой (S/CO) вероятности наличия или отсутствия изучаемого признака (срока инфицирования), то для полноты описания возможностей теста в группе пациентов со сроком инфицирования 6 месяцев (группа 4) нами был выполнен ROC-анализ. Полученная оптимальная точка «cut-off» для коэффициента позитивности (S/CO), которая составила ≤ 294 усл. д., с чувствительностью 97% и специфичностью 96% позволяет провести четкое различие между недавней (<6 месяцев) и долгосрочной (> 1,5 года) инфекцией у ВИЧ-позитивных лиц (рис. 2).

Анализ вирусной нагрузки у всех 164 пациентов со сроком инфицирования менее 6 месяцев (группа 1 – 4) выявил детектируемые концентрации РНК ВИЧ — от 76 до >10 млн копий/мл, медиана составила 51465 копий/мл. Уровень коэффициента позитивности (S/CO) в группе пациентов с определяемой вирусной нагрузкой был статистически значительно ниже, чем в группе 5, где РНК ВИЧ не детектировался — 67 усл. ед. [37 – 127] против 1008 усл. ед. [752 – 1255] соответственно, $p < 0,001$ (рис. 3).

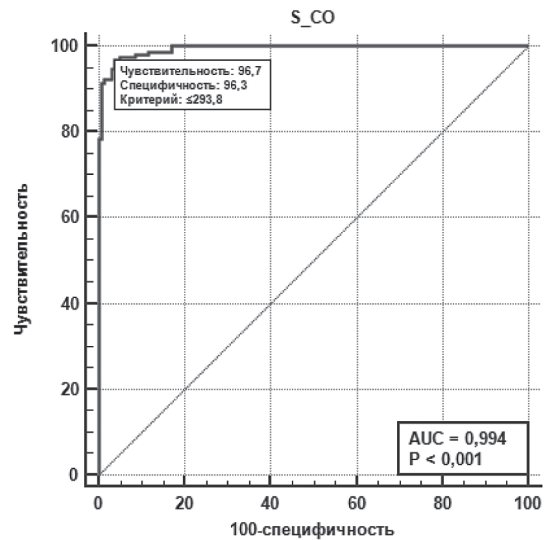


Рис. 2. ROC-кривая прогнозирования между недавней (<6 месяцев) и долгосрочной (> 1,5 года) инфекцией у ВИЧ-позитивных лиц. AUC 0,994 (95% ДИ 0,977 – 0,999), индекс Юдена 0,9305, $p < 0,0001$, чувствительность 75%, специфичность 100%

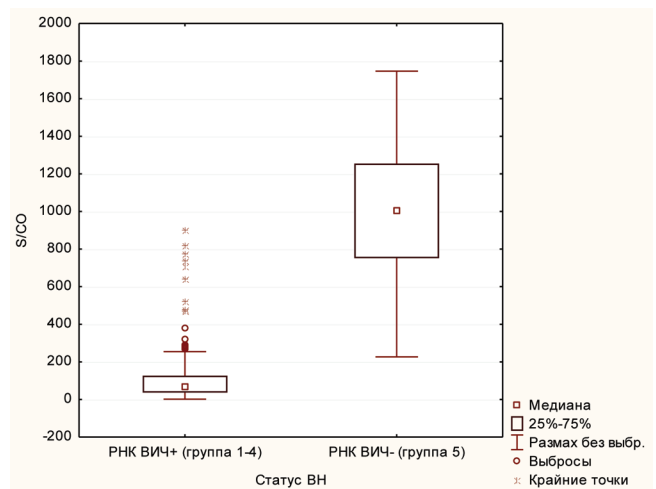


Рис. 3. Показатель коэффициента позитивности (S/CO) в тесте Alinity i HIV Ag/Ab в зависимости от статуса вирусной нагрузки (РНК ВИЧ)

Таким образом, молекулярно-биологический метод (РНК ВИЧ) в ранний период заболевания будет показывать практически 100% эффективность по выявлению ВИЧ-инфицированных лиц. Однако следует отметить, что одного тестирования на РНК ВИЧ может быть недостаточным, поскольку примерно от 3% до 5% людей с ВИЧ будут иметь отрицательный результат теста на РНК при одновременной реактивности серологических тестов. Такая несогласованность результатов лабораторного тестирования может быть характерна для «элитных контролеров» или для пациентов, у которых своевременно не выявлен факт применения антиретровирусных препаратов [22].

Особый интерес показала сравнительная оценка серологического статуса по спектру антител к структурным белкам вируса иммунодефицита человека 1 типа (рис. 4). Так, из 164 пациентов на ранних сроках инфицирования положительный результат иммунного блотинга был выявлен у 83 пациентов (51%), отрицательный и сомнительный – у 81 пациента (49%).

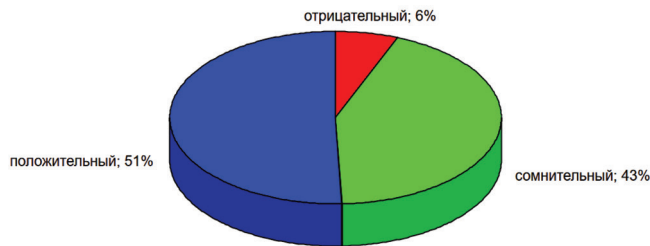


Рис. 4. Структура распределения результатов иммунного блотинга у ВИЧ-инфицированных пациентов со сроком инфицирования менее 6 месяцев

Метод иммунного блотинга был специально разработан для подтверждения ВИЧ-инфекции и является одним из высокоспецифичных методов, который обнаруживает антитела к оболочечным гликопротеинам (gp41, gp120 и gp160), белкам pol (p51, p31 и p66) и белкам gag (p17, p24, и p39) в одном тесте. По мере созревания иммунного ответа наблюдается существенная разница во вре-

мени появления полос антител и их интенсивности на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Минимальные критерии, включающие по крайней мере один из белков оболочки (gp41 и gp120/gp160), один из основных белков (p17, p24 и p55) или один из ферментных белков (p31, p51 и p66), являются доказательством положительного результата, который формируется через 2–2,5 месяца после сероконверсии. Появление всех полос в иммунном блотинге наблюдается в течение 4–6 месяцев после заражения [23].

В нашем исследовании при более детальном анализе структуры распределения результатов иммунного блотинга у пациентов в группах 1–4 было выявлено максимальное количество отрицательных и сомнительных результатов в первые 2 месяца после инфицирования. К 6-му месяцу заболевания наблюдались закономерное увеличение процента положительных заключений, уменьшение сомнительных и полное отсутствие отрицательных результатов (рис. 5).

Таким образом, рекомендуемый и широко используемый алгоритм для подтверждения неопределенных результатов иммунного блотинга на ранних сроках инфицирования подразумевает повторное тестирование пациента через 3–6 месяцев для оценки его ВИЧ-статуса, что обусловлено кинетикой нарастания уровня антител, а также увеличением разнообразия иммуноглобулинов класса G, специфичных для различных антигенов

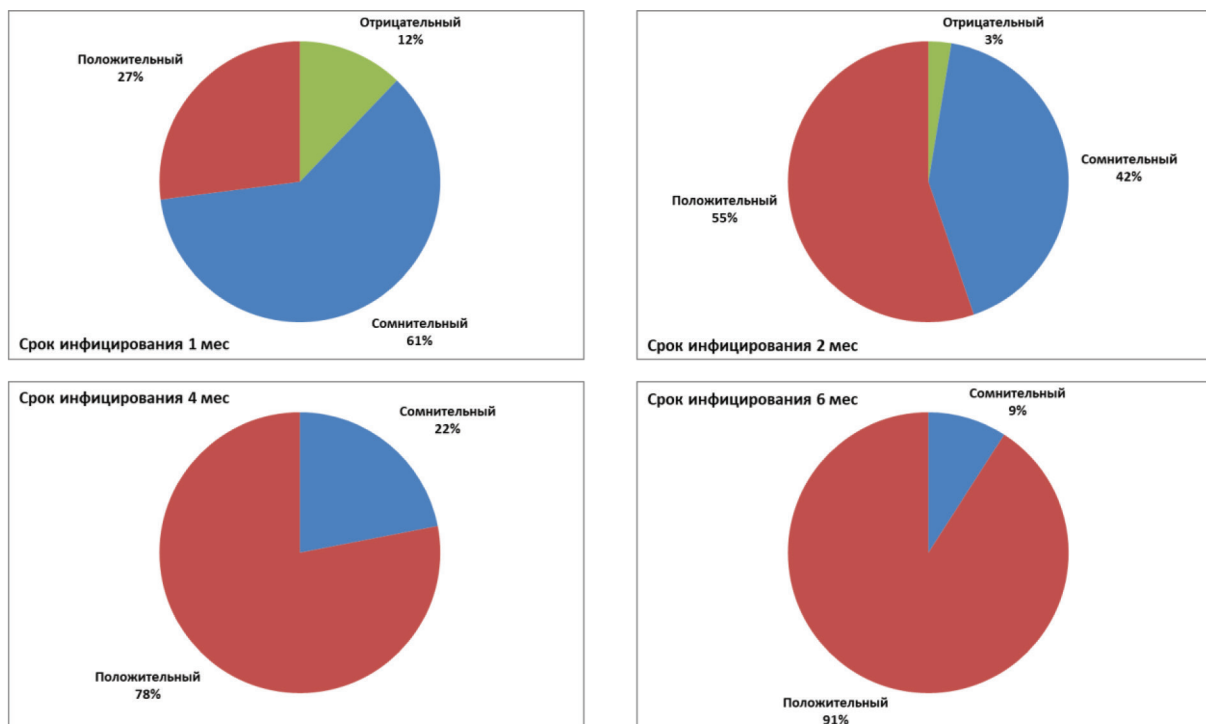


Рис. 5. Динамика распределения результатов иммунного блотинга у пациентов с ранней ВИЧ-инфекцией

ВИЧ. Динамическое увеличение во времени показателя S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab является наглядным подтверждением эволюции иммунного ответа на ВИЧ с нарастанием уровня сывороточных антител.

Заключение

Представленные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что дополнительное использование коэффициента позитивности (S/CO) в ИХЛА-тесте Alinity i HIV Ag/Ab соответствует критериям приемлемости для оценки давности заражения ВИЧ. Оценка заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ранние сроки является важным инструментом общественного здравоохранения для понимания состояния эпидемии на конкретной территории, выявления групп высокого риска, а также для оценки эффективности различных профилактических мероприятий. Поскольку значения показателя S/CO в тесте Alinity i HIV Ag/Ab доступны при диагностическом скрининге, затраты, связанные с оценкой ранней заболеваемости ВИЧ, будут значительно снижены, что потенциально расширит возможности лабораторной службы по оперативному предоставлению последних данных для эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Литература

1. Brookmeyer, R, Quinn, TC. Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 166 – 172. Google Scholar
2. Busch, MP, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. *AIDS* 2010; 24: 2763 – 2771. Google Scholar
3. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-29.
4. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med.* 2005;352:1873-1883.
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:961-964.
6. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS.* 2001;15:837-845.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-929.
8. Pilcher CD, McPherson JT, Leone PA, et al. Real-time, universal screening for acute HIV infection in a routine HIV counseling and testing population. *JAMA.* 2002;288:216-221.
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed July 3, 2014.
10. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(suppl 2):S102-S105.
11. Hutchinson AB, Patel P, Sansom SL, et al. Cost-effectiveness of pooled nucleic acid amplification testing for acute HIV infection after third-generation HIV antibody screening and rapid testing in the United States: a comparison of 3 public health settings. *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000342.
12. Murphy G., Parry J.V. Assay for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Eurosurveillance.* 2008; 13 (36 – 4): 4 – 10.
13. Kassanjee R., Pilcher C., Keating S., Facente S., McKinney E., Price M. et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS.* 2014; 28 (16): 2439 – 49.
14. Duong Y.T., Qiu M., De A.K., Jackson K., Dobbs T., Kim A.A. et al. Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33328.
15. Curtis K.A., Hanson D.L., Kennedy M.S., Owen S.M. Evaluation of a multiplex assay for estimation of HIV-1 incidence. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64201.
16. Ly, T. D., L. Martin, D. Daghfal, A. Sandridge, D. West, R. Bristow, L. Chalouas, X. Qiu, S. C. Lou, J. C. Hunt, G. Schochetman, and S. G. Devare. 2001. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J. Clin. Microbiol.* 39:3122-3128.
17. Speers, D., P. Phillips, and J. Dyer. 2005. Combination assay detecting both human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigen and anti-HIV antibodies opens a second diagnostic window. *J. Clin. Microbiol.* 43:5397-5399.
18. Weber, B., E. H. Fall, A. Berger, and H. W. Doerr. 1998. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J. Clin. Microbiol.* 36:2235-2239.
19. Ramos EM, Harb S, Dragavon J, Swenson P, Stekler JD, Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J Clin Virol.* 2013;58 Suppl 1:e38 – 43. PMID:24029686.
20. Grebe E, Welte A, Hall J, Keating SM, Facente SN, Marson K, et al. Infection Staging and Incidence Surveillance Applications of High Dynamic Range Diagnostic Immuno-Assay Platforms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):547 – 55. Epub 2017/09/16. PMID:28914669.
21. Ramos, Eric & Ortega, José & Daza, Glenda & Namkung, Yuree & Harb, Socorro & Dragavon, Joan & Coombs, Robert. (2015). Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 10.13140/RG.2.2.32369.07529.
22. Westheimer E, Fu J, Radix A, et al. An HIV-1 RNA test following a reactive fourth-generation antigen/antibody combination assay confirms a high proportion of HIV infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):623-624.
23. Huang J, Wang M, Huang C, Liang B, Jiang J, Ning C, Zang N, Chen H, Liu J, Chen R, Liao Y, Ye L, Liang H. Western Blot-Based Logistic Regression Model for the Identification of Recent HIV-1 Infection: A Promising HIV-1 Surveillance Approach for Resource-Limited Regions. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 14;2018:4390318. doi: 10.1155/2018/4390318. PMID: 29568753; PMCID: PMC5820577.
24. Мурзакова, А.В. Современные методы выявления случаев недавней инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека / А.В. Мурзакова, Д.Е. Киреев // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2020. — № 10 (3). — С. 116 – 122. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.116> – 22.

References

1. Brookmeyer, R, Quinn, TC. Estimation of current human immunodeficiency virus incidence rates from a cross-sectional survey using early diagnostic tests. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 166 – 172. Google Scholar
2. Busch, MP, et al. Beyond detuning: 10 years of progress and new challenges in the development and application of assays for HIV incidence estimation. *AIDS* 2010; 24: 2763 – 2771. Google Scholar
3. Daar ES, Little S, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann Intern Med.* 2001;134:25-29.
4. Pilcher CD, Fiscus SA, Nguyen TQ, et al. Detection of acute infections during HIV testing in North Carolina. *N Engl J Med.* 2005;352:1873-1883.
5. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, et al. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1991;324:961-964.
6. Pilcher CD, Shugars DC, Fiscus SA, et al. HIV in body fluids during primary HIV infection: implications for pathogenesis, treatment and public health. *AIDS.* 2001;15:837-845.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:921-929.
8. Pilcher CD, McPherson JT, Leone PA, et al. Real-time, universal screening for acute HIV infection in a routine HIV counseling and testing population. *JAMA.* 2002;288:216-221.
9. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Accessed July 3, 2014.
10. Branson BM. The future of HIV testing. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;55(suppl 2):S102-S105.
11. Hutchinson AB, Patel P, Sansom SL, et al. Cost-effectiveness of pooled nucleic acid amplification testing for acute HIV infection after third-generation HIV antibody screening and rapid testing in the United States: a comparison of 3 public health settings. *PLoS Med.* 2010;7(9):e1000342.
12. Murphy G., Parry J.V. Assay for the detection of recent infections with human immunodeficiency virus type 1. *Eurosurveillance.* 2008; 13 (36 – 4): 4 – 10.
13. Kassanjee R., Pilcher C., Keating S., Facente S., McKinney E., Price M. et al. Independent assessment of candidate HIV incidence assays on specimens in the CEPHIA repository. *AIDS.* 2014; 28 (16): 2439 – 49.
14. Duong Y.T., Qiu M., De A.K., Jackson K., Dobbs T., Kim A.A. et al. Detection of recent HIV-1 infection using a new limiting antigen avidity assay: potential for HIV-1 incidence estimates and avidity maturation studies. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33328.
15. Curtis K.A., Hanson D.L., Kennedy M.S., Owen S.M. Evaluation of a multiplex assay for estimation of HIV-1 incidence. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64201.
16. Ly, T. D., L. Martin, D. Daghfal, A. Sandridge, D. West, R. Bristow, L. Chalouas, X. Qiu, S. C. Lou, J. C. Hunt, G. Schochetman, and S. G. Devare. 2001. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J. Clin. Microbiol.* 39:3122-3128.
17. Speers, D., P. Phillips, and J. Dyer. 2005. Combination assay detecting both human immunodeficiency virus (HIV) p24 antigen and anti-HIV antibodies opens a second diagnostic window. *J. Clin. Microbiol.* 43:5397-5399.
18. Weber, B., E. H. Fall, A. Berger, and H. W. Doerr. 1998. Reduction of diagnostic window by new fourth-generation human immunodeficiency virus screening assays. *J. Clin. Microbiol.* 36:2235-2239.
19. Ramos EM, Harb S, Dragavon J, Swenson P, Stekler JD, Coombs RW. Performance of an alternative HIV diagnostic algorithm using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay and potential utility of sample-to-cutoff ratio to discriminate primary from established infection. *J Clin Virol.* 2013;58 Suppl 1:e38 – 43. pmid:24029686.
20. Grebe E, Welte A, Hall J, Keating SM, Facente SN, Marson K, et al. Infection Staging and Incidence Surveillance Applications of High Dynamic Range Diagnostic Immuno-Assay Platforms. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(5):547 – 55. Epub 2017/09/16. pmid:28914669.
21. Ramos, Eric & Ortega, José & Daza, Glenda & Namkung, Yuree & Harb, Socorro & Dragavon, Joan & Coombs, Robert. (2015). Use of the Sample-to-Cutoff Ratio (S/CO) to Identify Recency of HIV-1 Infection. 10.13140/RG.2.2.32369.07529.
22. Westheimer E, Fu J, Radix A, et al. An HIV-1 RNA test following a reactive fourth-generation antigen/antibody combination assay confirms a high proportion of HIV infections. *J Clin Virol.* 2014;61(4):623-624.
23. Huang J, Wang M, Huang C, Liang B, Jiang J, Ning C, Zang N, Chen H, Liu J, Chen R, Liao Y, Ye L, Liang H. Western Blot-Based Logistic Regression Model for the Identification of Recent HIV-1 Infection: A Promising HIV-1 Surveillance Approach for Resource-Limited Regions. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 14;2018:4390318. doi: 10.1155/2018/4390318. PMID: 29568753; PMCID: PMC5820577.
24. Murzakova A.V., Kireev D.E. Sovremennye metody vyyavleniya sluchaev nedavnej infekcii, vyzvannoj virusom immunodeficitnogo cheloveka. *Epidemiol. infekc. bolezni. Aktual. vopr.* 2020; 10(3): 116 – 22 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.116> – 22.

Авторский коллектив:

Ермаков Алексей Игоревич — заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-909-582-83-02, e-mail: Ermakovspb@mail.ru

Котова Наталья Николаевна — врач клинико-диагностической лаборатории Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-028-85-57, e-mail: Kotova8608@gmail.com

Виноградова Татьяна Николаевна — главный врач Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-931-261-93-39, e-mail: Vino75@mail.ru

Киреев Дмитрий Евгеньевич — заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.б.н.; тел.: +7-903-578-56-98, e-mail: dmitkireev@yandex.ru



ПНЕВМОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.В. Бабаченко^{1,2}, Л.И. Железова¹, Е.А. Козырев¹, Е.В. Никитина¹, Н.С. Тянь¹

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

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

Pneumococcal infection in children with recurrent respiratory diseases

I.V. Babachenko^{1,2}, L.I. Zhelezova¹, E.A. Kozyrev¹, E.V. Nikitina¹, N.S. Tian¹

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

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

Резюме

У часто болеющих детей с рекуррентными респираторными заболеваниями нарушения локального иммунитета и микробиоценоза слизистых оболочек могут способствовать развитию острых и хронических бронхолегочных заболеваний. Вакцинация против основных возбудителей, включая *S. pneumoniae*, может помочь в предотвращении респираторных инфекций у детей.

Цель: изучить микробиоценоз и локальные иммунологические факторы слизистой носоглотки у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями, серотиповой состав пневмококков у детей, больных внебольничной пневмококковой пневмонией, и носителей пневмококков, а также соответствие серотипового пейзажа составу современных пневмококковых вакцин.

Материалы и методы: в исследование включено 150 пациентов (104 ребенка с рекуррентными респираторными заболеваниями и 46 пациентов с внебольничной пневмонией). Для оценки состояния слизистой носоглотки проведены методы: культуральный, морфофункциональный, иммунологический и капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae*. Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0.

Результаты: в возрастной структуре преобладали дети в возрасте от 3 до 6 лет (36 %). У большинства пациентов с рекуррентными респираторными заболеваниями наблюдали выраженный дисбиоз слизистой носоглотки ($n=60$), а также деструкцию эпителиоцитов ($n=97$). Эти факторы могут предрасполагать к развитию бронхолегочных заболеваний, включая внебольничную пневмонию. У 46 пациентов с внебольничной пневмонией провели капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae* из носоглотки. Установлено, что в структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией преобладали серотипы 3 и 19F, которые также являлись основными возбудителями при пневмококковой внебольничной пневмонии. При назофарингеальном носительстве пневмококка 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина перекрывала 39,6 % (95 % ДИ 27,6–53,1 %) серотипов, при пневмококковых внебольничных пневмониях — 57,2 % (95 % ДИ 36,5–75,5 %), в то время как 20-ва-

Abstract

In frequently ill children with recurrent respiratory diseases (RRD), violations of local immunity and microbiocenosis of the mucous membranes can contribute to the development of acute and chronic bronchopulmonary diseases. Vaccination against major pathogens, including *S. pneumoniae*, can help prevent respiratory infections in children.

Objective: to study the microbiocenosis and local immunological factors of the nasopharyngeal mucosa in children with RRD, the serotype composition of *S. pneumoniae* in children with community-acquired pneumococcal pneumonia (CAP) and pneumococcal carriers, as well as the correspondence of the serotype landscape to the composition of modern pneumococcal vaccines.

Materials and methods: The study included 150 patients (104 children with RRD and 46 patients with CAP). To assess the condition of the nasopharyngeal mucosa cultural methods, morphofunctional, immunological and capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates were performed. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 package.

Results: The age structure was dominated by children aged 3 to 6 years (36 %). The majority of patients with RRD had pronounced nasopharyngeal mucosal dysbiosis ($n=60$), as well as destruction of epithelial cells ($n=97$). These factors may predispose to the development of bronchopulmonary diseases, including community-acquired pneumonia (CAP). Capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates from the nasopharynx was performed in 46 patients. It has been established that in the structure of nasopharyngeal carrier *S. pneumoniae* in children with CAP, serotypes "3" and 19F prevailed, which were also the main pathogens in pneumococcal CAP. In nasopharyngeal pneumococcal carrier, the thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) overlapped 39.6 % (95 % CI 27.6–53.1 %) of serotypes, in pneumococcal VP — 57.2 % (95 % CI 36.5–75.5 %), while PCV20 overlapped 22.6 % more *S. pneumoniae* serotypes in children with CAP.

Conclusion: The strategy for the prevention of acute respiratory infections in children is immunization against pneumococcal infection, which should be carried out taking into account the regional prevalence of *S. pneumoniae* serotypes.

лентная пневмококковая конъюгированная вакцина перекрывала на 22,6 % больше серотипов *S. pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей.

Заключение: стратегией профилактики рекуррентных респираторных заболеваний у детей является иммунизация против пневмококковой инфекции, которая должна проводиться с учетом региональной распространенности серотипов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: дети, рекуррентные респираторные инфекции, внебольничные пневмонии, капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae*.

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ) и обусловленные ими рекуррентные респираторные заболевания (РРЗ) у детей являются одной из актуальных проблем в связи с широким распространением, неуправляемостью, риском формирования острых и хронических бронхолегочных заболеваний, а также экономическим ущербом. Причинами развития РРЗ у детей являются возрастные особенности иммунного реагирования, а также нарушение колонизационной резистентности слизистых оболочек. Длительно протекающие воспалительные процессы приводят к угнетению местных защитных механизмов, в том числе за счет нарушений микробиоценоза слизистых верхних дыхательных путей (ВДП). В условиях дисбиоза и нарушений мукозального иммунитета у детей увеличение доли условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) может приводить к развитию острого инфекционного поражения дыхательных путей. Одним из механизмов попадания микроорганизмов в нижние дыхательные пути (НДП) является аспирация секрета носоглотки при недостаточности мукозального иммунитета. Это обосновывает целесообразность исследования отделяемого из носоглотки при респираторных инфекциях [1, 2, 3]. Условно-патогенными представителями микробиоты ВДП являются *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *K. pneumoniae*, которые могут быть возбудителями ОРИ или внебольничной пневмонии. С другой стороны, они могут персистировать в организме человека в виде бессимптомного носительства, которое может быть длительным и способствовать формированию контингента часто болеющих детей с РРЗ и бронхолегочной патологией [3, 4]. Оптимальным подходом к профилактике частых респираторных инфекций у детей является вакцинация против *S. pneumoniae*. Однако исследования последних лет с оценкой серотипового разнообразия пневмококков выявили изменения, которые, с одной стороны, произошли у детей после введения массовой антипневмококковой вакцинации, с другой стороны, показали профилактические

Key words: children, recurrent respiratory infections, community-acquired pneumonia, capsule PCR typing of *S. pneumoniae* isolates.

возможности современных вакцин и в отношении носительства пневмококков как у здоровых детей, так и у больных ОРИ [5 – 7].

Цель исследования — изучить микробиоценоз и локальные иммунологические факторы слизистой носоглотки у детей с РРЗ, серотиповой состав пневмококков у детей, больных внебольничной пневмококковой пневмонией (ВП), и носителей пневмококков, а также соответствие серотипового пейзажа составу современных пневмококковых вакцин.

Материалы и методы исследования

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) обследовано 150 детей, из которых 104 ребенка с РРЗ вне периода обострения и 46 пациентов с ВП. Для оценки состояния слизистой носоглотки проводилось комплексное клинико-лабораторное исследование, включающее: классический культуральный (бактериологический) посев с выделением и идентификацией микроорганизмов, посев на дисбактериоз с оценкой морфофункционального состояния слизистой [8]; уровень местного неспецифического секреторного иммуноглобулина А (sIgA) оценивали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA человека (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России) [8]. Все нозофарингеальные мазки исследовались на ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ДНК-сорб-В», «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae /Chlamydia pneumoniae-FL» (Fluorescence Real-Time detection; ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора). При оценке морфофункционального состояния слизистой носоглотки полученный мазок, окрашенный азу-эозином, изучали под световым микроскопом (ок. ×10, об. ×100, с иммерсией) и рассчитывали следующие показатели: индекс адгезии (ИА) — среднее количество микробных клеток на одном эпителиоците, индекс

инфицирования (ИИ) — процент эпителиоцитов с адгезированными клетками микроорганизма, фагоцитарную активность (ФА) — процент активных фагоцитов из общего числа полинуклеаров и мононуклеаров (50–100 клеток лимфоцитов или моноцитов), фагоцитарный индекс (ФИ) — среднее число микробных клеток, поглощенных одним активным фагоцитом [8].

Отбор мазков из носоглотки в транспортную среду Эймса осуществляли с помощью тампона через нижний носовой ход. Посев проводили в 5% кровяной агар, желточно-солевой агар и среду Сабуро и Эндо. Чашки инкубировали в течение 18–24 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Полученные чистые культуры идентифицировали на MALDI-TOF масс-спектрометре Microflex (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Бактерии идентифицировали как *S. pneumoniae* в случае наличия α-гемолиза и чувствительности к оптохину. Капсульное ПЦР-типирование изолятов *S. pneumoniae* проводили на чистой культуре, выделенной из носоглоточных мазков 46 детей с ВП. Метод позволял выявлять 11 серотипов (1–5, 14, 16F, 19A, 19F, 23A, 23F) и 10 серогрупп (6ABCD, 7AF, 9AV, 9LN, 11AD, 12FAB/44/46, 15AF, 18ABCF, 22AF, 33AF/37) патогена [1]. Полученные результаты сравнивали с серотиповым составом пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) — тринадцативалентной (ПКВ13, используется в России), пятнадцативалентной (ПКВ15, ПКВ20 — не зарегистрированы в России) [1, 5].

Статистический анализ осуществляли с применением пакета Statistica 10.0 (TIBCO, США) для расчета медианы — Me, интерквартильного размаха — IQR (для количественных данных). Качественные признаки представляли в виде экстенсивных показателей (%), при оценке которых вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) методом Уилсона. Степень достоверности различий между распределением серотипов *S. pneumoniae* в исследуемых выборках оценивали при помощи парного двухвыборочного t-теста для средних. При всех видах статистического анализа использовали критическое значение уровня значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В возрастной структуре обследованных детей преобладали пациенты в возрасте с 3 до 6 лет ($n = 38$; 36%), реже наблюдались дети с 10 до 17 лет ($n = 29$; 28%), с 8 месяцев до 3 лет ($n = 23$; 22%), с 6 до 10 лет ($n = 14$; 14%). Анализ микробиоты слизистой носоглотки показал, что у 60 (58,3±8,2%) детей с РРЗ отмечался значительный рост УПМ с КОЕ 10⁵–10⁶ lg/г при резком снижении нормальной «резидентной» микрофлоры, что свидетельствовало о дисбиозе слизистой носоглотки 3 степе-

ни. Достоверно чаще вне периода обострения отмечали рост *S. aureus* (45,3%), *M. catarrhalis* (29,1%), *S. pyogenes* (19,8%), *H. influenzae* (11,2%) по сравнению с *S. pneumoniae* (5,4%) и грибами рода *Candida* ($p < 0,05$). В 32,5% случаев был выявлен рост грамотрицательных микроорганизмов: *K. pneumoniae* (29,7%), *Ps. aeruginosa* (13,7%), *E. coli* (7,2%). У 27,5% обследованных регистрировали микроорганизмы *C. trachomatis* и *M. hominis* и вирусы из семейства *Orthoherpesviridae*.

При морфофункциональной оценке слизистой носоглотки в каждом мазке учитывали не менее 100 клеток в просмотренных полях зрения. В 93% случаев ($n = 97$) выявлена выраженная степень деструкции эпителиоцитов с большим количеством нитей фибрина (3+ + +) в каждом поле зрения. Достоверно чаще (78,7%) регистрировали высокие показатели ИИ (>50), ИА (>45–50), высокие показатели ФА (25–30%) и ФИ (3–5 микробных клеток/фагоцит) ($p < 0,05$), определены низкие показатели местного неспецифического sIgA, который составлял 1,8+0,2 lg ($p < 0,01$).

Снижение колонизационной резистентности слизистых оболочек носоглотки с формированием выраженного дисбиоза обуславливает высокую вероятность не только поражений верхних дыхательных путей, но и бронхолегочной системы, в том числе внебольничной пневмонии. По данным ряда исследователей, у детей в развивающихся странах при бактериальной ВП наиболее частыми этиопатогенами являются нетипируемые *H. influenzae* (29,3%), *S. aureus* (24%) и *S. pneumoniae* (22,7%) [9]. По данным Е.А. Козырева (2023), в носоглотке у детей с ВП *S. pneumoniae* обнаружен в 35,4% случаев (при посеве — у 30%, при ПЦР — у 26,9%), причем у детей младше 7 лет установлено преобладание частоты назофарингеальной колонизации пневмококком (36,9%) по сравнению со старшими пациентами (16,7%) ($p = 0,03$) [10].

В настоящем исследовании культуру пневмококков выделяли со слизистой носоглотки у больных ВП, этиологию которой расценивали как пневмококковую и непневмококковую на основании совокупности клинико-лабораторных и рентгенологических признаков. Пневмококковую этиологию ВП диагностировали при наличии у пациента синдрома интоксикации, кашля, характерных локальных аускультативных и перкуторных изменений в легких, отсутствии обструктивного и выраженного катарального синдромов, повышении концентрации С-реактивного белка (СРБ) до 53 мг/л и более, выявлении инфильтрата с альвеолярной консолидацией и/или эмпиемы на рентгенограмме органов грудной полости, а также *S. pneumoniae* в гемокультуре и/или плевральной жидкости бактериологическим методом или его ДНК в крови методом ПЦР [10, 11]. Вы-

деление пневмококков в носоглотке при клинически и рентгенологически типичной бактериальной ВП и отрицательной гемокультуре также свидетельствовало о пневмококковой этиологии заболевания, так как большинство детей на современном этапе переносят нетяжелые, неинвазивные внебольничные пневмонии. У детей с ВП, ассоциированной с *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, а также при выделении из носоглотки нуклеиновых кислот респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, аденовируса, реже других вирусов респираторной группы на фоне умеренного повышения концентрации СРБ (менее 30–40 мг/л) и отсутствия характерных клинических и рентгенологических признаков типичной бактериальной пневмонии колонизация носоглотки *S. pneumoniae* расценивалась как носительство [10, 11].

У 46 пациентов с выделенной из носоглотки культурой *S. pneumoniae* провели капсульное ПЦР-типирование изолятов; в 40 случаях выделили единственный серотип *S. pneumoniae*, в 5 – сочетание 2 серотипов, в одном – сочетание 3 серотипов. Проанализировали распределение серотипов/серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке в общей когорте детей с пневмониями непневмококковой этиологии и при пневмококковых ВП (рис.).

Было установлено, что в структуре назофарингеального носительства *S. pneumoniae* у детей

с ВП преобладали серотипы 3 ($n = 8$; 15,1%, 95%ДИ 7,9–15,1%) и 19F ($n = 9$; 16,9%, 95%ДИ 9,2–29,2%). Данные серотипы также являлись основными возбудителями пневмококковой ВП: серотип 3 выделен у 6 (28,6%, 95%ДИ 13,8–49,9%), серотип 19F – у 5 детей (23,8%, 95%ДИ 10,6–45%) с пневмококковой ВП. В единичных случаях встречались серотипы 23F, 14 и серогруппа 6ABCD, серотип которой обусловил развитие одного случая пневмококковой ВП. Серотипы пневмококков 1, 4, 5, 19A и серогруппы 7AF, 9AV, 18ABCF, входящие в состав пневмококковой вакцины (ПКВ13), не выявлялись. При назофарингеальном носительстве пневмококка ПКВ13 перекрывала 39,6% (95% ДИ 27,6–53,1%) серотипов, при пневмококковых ВП – 57,2% (95% ДИ 36,5–75,5%).

По сравнению с ПКВ13 серотиповой состав вакцины ПКВ15 повысил охват идентифицированных изолятов *S. pneumoniae* на 7,5%, составив 47,1% (95% ДИ 30,6–60,1%), преимущественно за счет серогруппы 22AF, которая выявлена у 3 детей. При пневмококковых ВП эффективность вакцины составила 66,8% (95% ДИ 39,1–70,1%)

Вакцина ПКВ20 перекрывала на 22,6% (95%ДИ 13,4–35,5%) больше серотипов *S. pneumoniae* при ВП у детей по сравнению с ПКВ13. Данные различия на 87,5% были обусловлены высокой частотой выявления серогруппы 11AD ($n = 7$; 13,2%, 95% ДИ 6,5–24,8%). Установлена этиологическая значи-

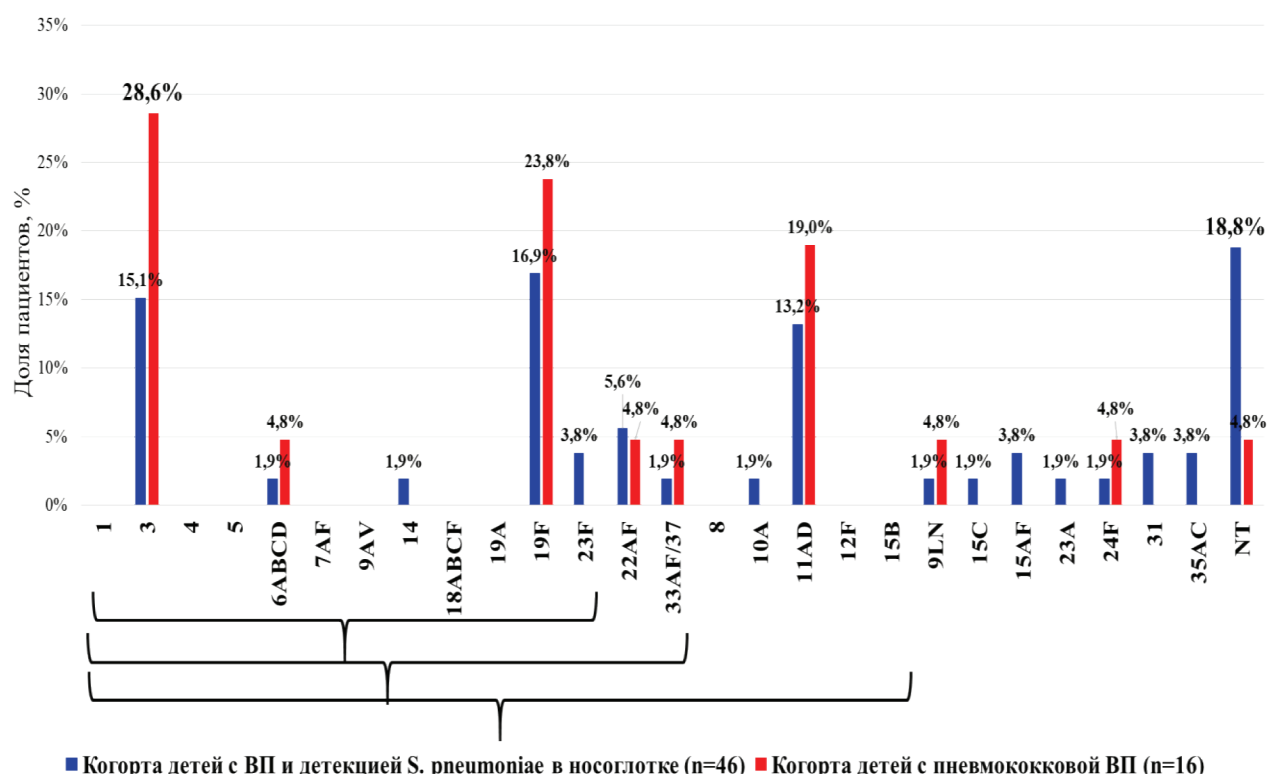


Рис. Характеристика серотипов/серогрупп *S. pneumoniae* в носоглотке у детей с ВП

мость серогруппы 11AD в генезе пневмококковой ВП — 19% (95%ДИ 7,7–40%). Входящий в состав ПКВ20 серотип *S. pneumoniae* 10A выявлен лишь у 1 больного с неуточненной бактериальной ВП; регистрации 3 оставшихся вакцинных серотипов (8, 12F, 15B) не отмечено. ПКВ20 обеспечивала защиту против 85,8% (95% ДИ 65,3–95%) серотипов *S. pneumoniae*, обусловивших развитие пневмококковой ВП. На долю не входящих в ПКВ20 серотипов *S. pneumoniae* пришлось 37,8% (95%ДИ 25,9–51,2%), преобладали нетипируемые серотипы / серогруппы (NT), не определяемые при помощи используемого протокола серотипирования ($n = 10$; 18,8%, 95%ДИ 10,6–31,4%). 10 из 11 нетипируемых изолятов были выделены у детей с непневмококковой ВП, лишь 1 NT обусловил развитие пневмококковой ВП. Другие 7 невакцинных серотипов *S. pneumoniae* выявлялись в единичных случаях (9LN, 15C, 23A, 24F — по 1 случаю, 15AF, 31, 35AC — по 2 случая детекции); у 2 детей серотипы 9LN и 24F обусловили развитие пневмококковой ВП.

Для изучения взаимосвязи определенных серотипов пневмококка с его этиопатогенетическим значением сравнили частоту детекции серотипов *S. pneumoniae* при пневмококковых и непневмококковых ВП, при которых выделение патогена расценивалось как его носительство.

Все выявленные серотипы *S. pneumoniae*, за исключением 2, встречались при пневмококковых и непневмококковых ВП с сопоставимой частотой. Серотип 3 относительно сильно коррелировал с пневмококковой этиологией ВП ($p < 0,001$; критерий $\phi = 0,45$), а его обнаружение многократно повышало шансы развития заболевания (отношение шансов 22,6, 95% ДИ 4,4–66,8). NT значимо преобладали у детей с непневмококковой ВП ($p = 0,008$, критерий $\phi = 0,51$). Выявление в носоглотке NT понижало шансы пневмококковой этиологии ВП в 13,5 раза (95% ДИ 4,5–33,7).

Обнаружение вакцинных по отношению к ПКВ13 серотипов, а также выделение нескольких серотипов *S. pneumoniae* несколько чаще отмечались при пневмококковых ВП ($p > 0,05$). Из 46 пациентов с выделением *S. pneumoniae* в носоглотке привитыми ПКВ13 были 24 ребенка (52,2%, 95% ДИ 38,2–65,9%), непривитыми — 22 (47,8%, 95% ДИ 34,1–61,2%). Выделение ПКВ13-серотипов отмечалось у 8 привитых (33,3%, 95%ДИ 18–53,3%) и 7 непривитых детей (31,8%, 95% ДИ 16,4–52,7%). Наличие вакцинации ПКВ13 в настоящем исследовании не влияло на шансы выделения *S. pneumoniae* в мазках из носоглотки ($p = 0,6$), в том числе его ПКВ13-серотипов ($p = 0,9$), а также на вероятность развития пневмококковой ВП ($p = 0,8$), что является свидетельством необходимости коррекции состава пневмококковых вакцин с учетом региональных особенностей.

Полученные результаты согласуются с литературными данными о серотиповом составе пневмококков, циркулирующих на территории России, и отражают изменение их серотипового пейзажа на фоне массовой вакцинации [1]. Учитывая прямую связь эффективности ПКВ с охватом циркулирующих серотипов пневмококка, можно сделать вывод о снижении эффективности вакцины ПКВ13, которая используется в России с 2014 г. [5]. Установлен больший серотиповый охват ПКВ13 в когорте детей с пневмококковой ВП (57,2%), что является закономерным и объясняется включением в состав ПКВ полисахаридов наиболее вирулентных штаммов [12]. Значение нетипируемых *S. pneumoniae* как возбудителей пневмонии неоднозначно; в настоящем исследовании лишь 1 нетипируемый изолят был ассоциирован с развитием пневмококковой ВП. Однако выявленная распространенность нетипируемых *S. pneumoniae* при назофарингеальном носительстве и возрастающая частота их выявления, по данным литературы, отражает процесс эволюции пневмококков с приобретением ими новых клинически значимых характеристик [1, 13]. Другие невакцинные по отношению к ПКВ20 серотипы обусловили 19% штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в носоглотке, в том числе в 2 случаях пневмококковой ВП (серотип 24F и серогруппа 9LN). Феномен замещения вакцинных штаммов невакцинными, появляющиеся сообщения о патогенном потенциале и антибиотикорезистентности последних обуславливают необходимость регионального мониторинга циркулирующих пневмококков [14–16].

Заключение

Стратегией профилактики РРЗ у детей является иммунизация против пневмококковой инфекции. Использование комплекса лабораторных методов обследования детей с РРЗ позволяет увеличить частоту их этиологической расшифровки и обосновать риск поражений дыхательных путей УПМ. Представленное исследование показало также, что при оптимизации состава пневмококковых вакцин должны учитываться особенности региональной распространенности серотипов *S. pneumoniae*.

Литература

1. Никитина, Е.В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки / Е.В. Никитина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2021. — Т. 66, № 11–12. — С. 18–24.
2. Пневмония (внебольничная): Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022. — 78 с. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1 (дата обращения 04.06.2024)

3. Santacrocce L., Charitos I.A., Ballini A. [et al.] The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse // *Biology*. 2020; 9(10): 318; doi:10.3390/biology9100318
4. Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 36–42.
5. Сидоренко, С.В. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины / С.В. Сидоренко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 6–13.
6. Smith K.J., Wateska A.R., Nowalk M.P. [et al.] Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors // *American Journal of Preventive Medicine* 2021. 61 (1): 28-36.
7. Протасова, И.Н. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции / И.Н. Протасова [и др.] // *Фундаментальная и клиническая медицина*. — 2021. — Т. 6, № 4. — С. 54–66.
8. Кветная, А.С. Алгоритм оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей : учебное пособие / А.С. Кветная [и др.] // *Сборник научных трудов НИИД*. — СПб., 2002. — С. 1–16.
9. Nathan A.M., The C.S.J., Jabar K.A. [et al.] Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study // *PLoS ONE*. 2020; 15: e0228056.
10. Козырев Е.А. Клинико-этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е.А. Козырев. — СПб., 2023 — 22 с.
11. Rhedin S.A., Eklundh A., Ryd-Rinder M. [et al.] Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study // *Protocols/Grant Proposals*. 2019; 8 (4): e12705.
12. Musher D.M., Anderson R., Feldman C. [et al.] The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge // *Pneumonia (Nathan)*. 2022; 14 (1): 5.
13. Mohale T., Wolter N., Allam M. [et al.] Genomic differences among carriage and invasive nontypeable pneumococci circulating in South Africa // *Microbial Genomes*. 2019; 5 (10): e000299.
14. Reslan L., Finianos M., Bitar I. [et al.] The Emergence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24F in Lebanon: Complete Genome Sequencing Reveals High Virulence and Antimicrobial Resistance Characteristics // *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 637813.
15. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. [et al.] Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96: 114914.
16. Авдеев, С.Н. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых: методические рекомендации / С.Н. Авдеев [и др.] // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26, № 9 (Приложение). — С. 3–23.
2. Пневмония (внебольничная): Клинические рекомендации [Internet] / Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2022. — 78 p. Available from https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1 [cited 2024 June 04] (in Russian).
3. Santacrocce L., Charitos I.A., Ballini A. [et al.] The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse // *Biology*. 2020; 9(10): 318; doi:10.3390/biology9100318
4. Lobzin Yu.V., Sidorenko S.V., Kharit S.M. [et al.] // *Zhurnal infektologii*. 2013; 5 (4): 36-42 (in Russian).
5. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert V. [et al.] // *Zhurnal infektologii*. — 2023 — Т. 15, №2. — С. 6-13. (in Russian).
6. Smith K.J., Wateska A.R., Nowalk M.P. [et al.] Higher-Valency Pneumococcal Conjugate Vaccines: An Exploratory Cost-Effectiveness Analysis in U.S. Seniors // *American Journal of Preventive Medicine* 2021. 61 (1): 28-36.
7. Protasova I.N., Sidorenko S.V., Fel'dblyum I.V. [et al.] // *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2021; 6 (4): 54-66 (in Russian).
8. Kvetnaya A.S., Skripchenko N.V., Talikova E.V., Zhelezova L.I. Algoritm otsenki rezistentnosti slizistykh obolochek v prognozirovanii iskhodov infektsionnoy patologii u detey [An algorithm for assessing the resistance of mucous membranes in predicting the outcomes of infectious pathology in children: a textbook] In: *Sbornik nauchnykh trudov NIIDI* [Collection of scientific papers of the Research Institute of Childhood Infections]. Saint- Petersburg, 2002: 1-16.
9. Nathan A.M., The C.S.J., Jabar K.A. [et al.] Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study // *PLoS ONE*. 2020; 15: e0228056.
10. Kozыrev E.A. Kliniko-etiological characteristics of community-acquired pneumonia in children: avtoref. dis. ... kand med.nauk; Saint- Petersburg; 2023: 22 s. (in Russian).
11. Rhedin S.A., Eklundh A., Ryd-Rinder M. [et al.] Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study // *Protocols/Grant Proposals*. 2019; 8 (4): e12705.
12. Musher D.M., Anderson R., Feldman C. [et al.] The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge // *Pneumonia (Nathan)*. 2022; 14 (1): 5.
13. Mohale T., Wolter N., Allam M. [et al.] Genomic differences among carriage and invasive nontypeable pneumococci circulating in South Africa // *Microbial Genomes*. 2019; 5 (10): e000299.
14. Reslan L., Finianos M., Bitar I. [et al.] The Emergence of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Serotype 24F in Lebanon: Complete Genome Sequencing Reveals High Virulence and Antimicrobial Resistance Characteristics // *Frontiers in Microbiology*. 2021; 12: 637813.
15. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. [et al.] Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96: 114914.
16. Avdeev S.N., Alyeva M.Kh., Baranov A.A. [et al.] Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u detey i vzroslykh: metodicheskie rekomendatsii [Vaccination of pneumococcal infection in children and adults: methodological recommendations] // *Profilakticheskaya meditsina*. 2023; 26 (9) (Application): 3-23 (in Russian).

References

1. Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Kalinogorskaya O.S. [et al.] // *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021; 66 (11–12): 18–24 (in Russian).

Авторский коллектив:

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

Железова Людмила Ильинична — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-18-62; + 7-981-982-61-23, e-mail: Ludabac@list.ru

Козырев Евгений Александрович — аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-911-260-23-88, e-mail: kozyrev_zhenya@mail.ru

Никитина Екатерина Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-18-62; e-mail: caterina.nikitina2010@yandex.ru

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



ОЦЕНКА ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ДИНАМИКИ COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2020–2023 ГГ.

Н.В. Юминова¹, Н.А. Контаров^{1,2}, Е.И. Долгова¹

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Assesment of spatial dynamics of COVID-19 in the territory of the Russian Federation in 2020–2023

N.V. Yuminova¹, N.A. Kontarov^{1,2}, E.I. Dolgova¹

¹ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Вирус SARS-CoV-2, выделенный впервые в Китае в 2019 г., запустил эпидемию и парализовал мировое здравоохранение всего за несколько месяцев. В данной статье мы приводим результаты математического анализа данных о заболеваемости от COVID-19 в России с 2020 по 2023 г. Приведена структурная характеристика заболеваемости данной инфекцией для популяции Москвы, Санкт-Петербурга и Севастополя на основании расчета коэффициента Рябцева. Территориальная концентрация заболеваемости в России оценена динамически с помощью вычисления индекса Херфиндала — Хиршмана.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коэффициент Рябцева, индекс Херфиндала — Хиршмана.

Abstract

SARS-CoV-2 virus, first isolated in China in 2019, launched an epidemic and paralysed global health care in just a few months. In this article we present the results of a mathematical analysis of data on morbidity for COVID-19 in Russia in 2020–2023. The structural characteristics of morbidity from this disease for the population of Moscow, St. Petersburg and Sevastopol are given based on the calculation of the Ryabtsev coefficient. The territorial concentration of morbidity in Russia was assessed dynamically by calculating the Herfindahl-Hirshman index.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, Ryabtsev coefficient, Herfindahl-Hirshman index.

Введение

Появившись в 2019 г., быстро распространившись и запустив эпидемию, SARS-CoV-2 до сих пор вызывает больше вопросов, нежели дает ответы на них. Помимо изучения структуры и свойств самого вируса, его патогенеза, интересен анализ миграции вирусной нагрузки COVID-19 в популяции, в частности, в России.

Цель исследования — исследование территориального перераспределения заболеваемости COVID-19 как сравнительная оценка изменения эпидемиологической нагрузки на уровнях городов и субъектов Российской Федерации.

Материалы и методы исследования

Изучены данные ежедневной заболеваемости и летальности, полученные с сайта стопкоронавирус.рф. [1], для 85 субъектов Российской Федерации с марта 2020 г. по сентябрь 2023 г. Проведен

расчет долевого вклада в общую заболеваемость COVID-19 в России для каждого субъекта РФ (d) [2]. Для этого рассчитали d вычислением отношения заражения в субъекте РФ к общему числу зараженных в России:

$$d_i = \frac{x_i}{X} \quad (1),$$

где d_i — доля, которую составляет численность заболевших в i -м субъекте РФ по отношению ко всей России, x_i — число заразившихся в i -м субъекте РФ за сутки, X — общее число заражений за сутки в России.

Структурная характеристика летальности для указанных городов России выполнена с помощью расчета коэффициента Рябцева (I_R) [3]. Данный индекс удобен в использовании тем, что, во-первых, не зависит от числа градаций структур, во-вторых, имеет собственную шкалу оценки меры существенности структурных различий.

$$I_R = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - d_j)^2}{\sum_{i=1}^n (d_i + d_j)^2}} \quad (2)$$

Коэффициент Рябцева соотносит фактическую меру расхождения значения компонентов 2 структур с их максимально возможным значением. d_i — доля заболевших в интересующем году, d_j — доля заболевших в базисном году. В качестве базисных были выбраны данные 2020 г.

Динамическая оценка территориальной концентрации заболеваемости COVID-19 для 85 субъектов РФ дана при помощи вычисления индекса Херфиндаля — Хиршмана (ННН). Территориальная концентрация заболеваемости — это величина вклада заболеваемости инфекцией в конкретном регионе или населенном пункте в общую заболеваемость по стране. Индекс Херфиндаля — Хиршмана — это статистический инструмент, обычно используемый для анализа концентрации рынка или объема отдельной корпорации. Рассчитывается по формуле [4]:

$$ННН = d_1^2 + d_2^2 + d_3^2 + \dots + d_n^2 \quad (3)$$

d — доля заразившихся SARS-CoV-2 в исследуемом году в данном субъекте РФ, равно 85, т.к. исследовались данные по 85 субъектам РФ. Безусловным преимуществом этих расчетов является их простота.

Результаты исследования

Для исследования качественной характеристики структурных различий заболеваемости COVID-19 в Москве, Санкт-Петербурге и Севастополе рассчитан коэффициент Рябцева (I_R) для 2021, 2022 и 2023 гг. 2020 г. принят за базисный год. Результаты представлены в таблице 1. В столице России I_R составил 0,175 для 2021 г., 0,344 для 2022 г. и 0,358 для 2023 г. по сравнению с 2020 г. В Санкт-Петербурге коэффициент Рябцева равнялся 0,337 для 2021/2020 гг. и 2023/2020 гг., 0,335 в 2022/2020 гг. В Севастополе величина I_R была равна 0,593 в 2021 г., 0,676 в 2022 г. и 0,667 в 2023 г. по сравнению с базисным 2020 г.

Таблица 1

Величина индекса территориального перераспределения Рябцева (I_R)

Период	Москва	Петербург	Севастополь
2020 — 2021	0,175	0,337	0,593
2020 — 2022	0,344	0,335	0,676
2020 — 2023	0,358	0,337	0,667

Анализ степени концентрации заболеваемости COVID-19 выполнен с помощью расчета индекса Херфиндаля — Хиршмана (ННН). Снижение данного показателя свидетельствует об однородности территориальной концентрации заболеваемости. Величина ННН для России в 2020 — 2023 гг. приведена в таблице 2.

Таблица 2

Значение индекса Херфиндаля — Хиршмана в России (ННН)

Величина индекса Херфиндаля — Хиршмана для 85 субъектов РФ				
Год	2020	2021	2022	2023
ННН	0,117	0,068	0,043	0,042

Обсуждение

Расчёты показали рост коэффициента Рябцева в Москве с 2021 по 2023 г. с 0,176 до 0,356, обозначив переход из категории структур с существенными различиями в группу со значительными различиями территориального распределения COVID-19 в мегаполисе за 3 года [5].

В Севастополе данный индекс также увеличился с 0,594 до 0,667. Однако значение I_R на протяжении всех 3 исследуемых лет показывает весьма значительный уровень различий в территориальном распределении вируса. С 2020 по 2023 г. Севастополь, несмотря на рост коэффициента Рябцева, не менял категорию классификации по шкале структурных различий. Примечательно, что в Санкт-Петербурге для 2021 — 2023 гг. значение показателя Рябцева практически не менялось. Это характеризует северную столицу как стабильную структуру относительно территориального перераспределения заболеваемости COVID-19. Полученные результаты для Санкт-Петербурга имеет смысл сравнить с данными, полученными для Москвы, т.к. оба города являются миллионниками, с отличающейся примерно в два раза численностью населения. Изменения изученных в работе статистических параметров для Севастополя следует рассматривать отдельно, сравнивая его с городами со схожей величиной людности, поскольку на территории РФ иерархическое распределение городов по численности населения не подчиняется известному закону Ципфа. Это предстоит сделать в дальнейших исследованиях. В данной работе результаты для Севастополя приведены с целью показать количественные различия для изучаемых статистических параметров в сравнении с двумя городами-миллионниками. Что касается северной столицы, то полученные результаты, на наш взгляд, могут быть объяснены различным пассажиропотоком через аэропорт Пулково по срав-

нению с аэропортами Москвы, поскольку именно через аэропорты в первую очередь происходило распространение COVID-19, в особенности в начале пандемии. В связи с этим нами проведен анализ динамики общего пассажиропотока через аэропорты Москвы и аэропорт Санкт-Петербурга в 2020 – 2023 гг. (рис.).

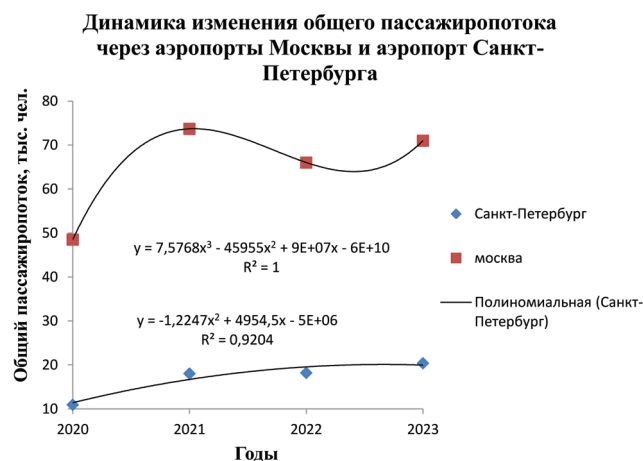


Рис. Динамика изменения общего пассажиропотока через аэропорты Москвы и аэропорт Санкт-Петербурга

Из рисунка видно, что динамика пассажиропотока через аэропорты Москвы и Санкт-Петербурга выражено отличаются, в частности, динамика пассажиропотока через Пулково определяется полиномиальной зависимостью с выходом на плато, начиная с 2021 г., в отличие от того же показателя для аэропортов Москвы, для которого характерна полиномиальная зависимость с двумя локальными экстремумами. Этим обстоятельством можно объяснить почти не меняющиеся значения коэффициента Рябцева для заболеваемости на исследуемом временном интервале в северной столице, в отличие от Москвы, поскольку данный параметр отображает структурные изменения распространения инфекции на основании данных по заболеваемости в зависимости от различий социально-экономических факторов для конкретной территории, влияющих на пандемический процесс. К основным факторам такого рода вполне можно отнести величину общего пассажиропотока через аэропорты двух столиц. Величина индекса Херфиндала – Хиршмана, рассчитанного для России, снижалась с начала эпидемии в 2020 г. и к февралю 2023 г. составляла менее 0,1. Эти расчеты свидетельствуют о снижении и об однородности территориальной концентрации заболеваемости коронавирусом SARS-CoV-2 в Российской Федерации к началу 2023 г.

Заключение

В 2020 – 2023 гг. в Москве и Севастополе происходили территориальные перераспределения заболеваемости COVID-19, отражающиеся в повышении коэффициента Рябцева. Популяция Санкт-Петербурга проявила себя как территориально стабильная структура относительно SARS-CoV-2 инфекции. Таким образом, показано, что поведение инфекции в популяции структурно отличается в 3 городах. В Москве и Севастополе со временем увеличивается мера степени структурного расхождения. Во всех 3 исследованных городах степень различий высокая, начиная с существенной.

С течением времени показатель территориальной концентрации заболеваемости COVID-19 для популяции России уменьшается. Снижение коэффициента Херфиндала – Хиршмана говорит об однородности территориальной концентрации инфекции в 2023 г. по сравнению с 2020 г.

Увеличение степени структурного расхождения и однородности концентрации заболеваемости SARS-CoV-2 свидетельствует о том, что инфекция в Российской Федерации стала контролируемой.

Литература

- <https://xn--80aapamcavoccigmpc9ab4d0fkj.xn--p1ai/projects/stopkoronavirus-rf/>
- Статистика коронавируса по регионам России (russian-trade.com).
- Секички-Павленко, О.О. Оценка структурных сдвигов возрастного состава населения регионов России / О.О. Секички-Павленко // Human Progress. — 2023. — Т. 9. — Вып. 2. — DOI 10.34709/IM.192.12.
- Brezina I., Pekár J., Čičková Z. et al. Herfindal-Hirshman index level of concentration values modification and analysis of their change / Brezina I., Pekár J., Čičková Z. et al. // Central European Journal of operations Research. — 2016. — V. 24. — P. 49 – 72
- Строева, Г.Н. Оценка сдвигов и различий в занятости населения субъектов ДФО / Г.Н. Строева, А.Д. Горелова // Вестник ТОГУ. — 2018. — № 2 (49).

References

- <https://xn--80aapamcavoccigmpc9ab4d0fkj.xn--p1ai/projects/stopkoronavirus-rf/>
- Статистика коронавируса по регионам России (russian-trade.com)
- Sekicki-Pavlenko O.O. Ocenka strukturnykh sdvigoz voznrastnogo sostava naseleniya regionov Rossii / Sekicki-Pavlenko O.O. // HumanProgress. — 2023. — Т. 9. — Выпуск 2. - DOI 10.34709/IM.192.12.
- Brezina I., Pekár J., Čičková Z. et al. Herfindal-Hirshman index level of concentration values modification and analysis of their change / Brezina I., Pekár J., Čičková Z. et al. // Central European Journal of operations Research. — 2016. — V. 24. — P. 49 – 72
- Stroeva G.N., Gorelova A.D. Ocenka sdvigoz i razlichij v zanyatosti naseleniya sub"ektov DFO / Stroeva G.N., Gorelova A.D. // Vestnik TOGU. — 2018. - №2 (49)

Авторский коллектив:

Юминова Надежда Васильевна — заместитель руководителя отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе, профессор отдела аспирантуры Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор; e-mail: yuminova@mail.ru

Контаров Николай Александрович — ведущий научный сотрудник отдела вирусологии им. О.Г. Анджаридзе Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; доцент кафедры медицинской и биологической физики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), к.б.н.; e-mail: kontarov@mail.ru

Долгова Екатерина Игоревна — младший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; e-mail: doc.ekaterina.doigova@ya.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко²

¹Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций, Хабаровск, Россия

²Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Хабаровск, Россия

Modern epidemiological features of viral acute intestinal infections in children and adolescents of Sakhalin region

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko²

¹Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Khabarovsk, Russia

²Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russia

Резюме

Цель: выявить современные особенности эпидемиологических проявлений острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и подростков в Сахалинской области.

Материалы и методы: для анализа заболеваемости кишечными инфекциями использованы статистические отчеты органов Роспотребнадзора Сахалинской области за 2021–2023 гг. в сравнении со среднесезонными уровнями, рассчитанными за период до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (2010–2019 гг.). Показатели заболеваемости вирусными кишечными инфекциями распределяли по возрастным группам, по месяцам года с расчетом среднесезонных показателей. Рассчитаны индекс и коэффициент сезонности ротавирусной и норовирусной инфекций, а также показатель сезонного подъема.

Результаты: проявления эпидемического процесса острых кишечных инфекций в Сахалинской области свидетельствуют о сохраняющихся условиях для роста регистрации как спорадических случаев заболеваний, так и вспышечных очагов инфекционных заболеваний. В структуре кишечных инфекций установленной этиологии выявлено преобладание вирусов (преимущественно ротавирусов). Отмечены изменения внутригодовой динамики заболеваемости ротавирусной и норовирусной инфекциями: сдвиг периодов подъема заболеваемости, снижение коэффициента сезонности, а для ротавирусной инфекции — и уменьшение показателя сезонного подъема. В возрастной структуре ротавирусной инфекции преобладали дети дошкольного возраста, тогда как норовирусная инфекция лидировала среди школьников и подростков. Увеличение индекса очаговости может указывать на сохраняющиеся проблемы в сфере общественного питания, несоблюдение санитарных правил и гигиенических норм, несвоевременное выявление и изоляцию заболевших острыми кишечными инфекциями.

Заключение: полученные результаты подтверждают эпидемиологическую значимость вирусных кишечных инфекций и необходимость оптимизации комплекса противоэпидемических мер в системе эпидемиологичес-

Abstract

Objective: to identify modern epidemiological features of viral acute intestinal infections in children and adolescents in the Sakhalin Region.

Materials and methods. Data on acute intestinal infection incidence obtained from statistical reports of the Rospotrebnadzor during 2021–2023 was compared with long-term average incidence rates calculated over the period before the COVID-19 pandemic (2010–2019) to perform epidemiological analysis. Incidence was calculated for different age groups; according to months of the year, monthly long-term average incidence rates were established. Index of seasonality, coefficient of seasonality, and index of seasonal growth were determined.

Results and discussion. Manifestations of acute intestinal infections epidemic process in the Sakhalin Region indicate persisting conditions for an increase in the registration of both sporadic cases of diseases and outbreaks of infectious diarrhea. Viruses were prevailing in the structure of cases of known etiology (mainly caused by rotaviruses and noroviruses). Their intra-annual dynamics showed changes in rotavirus and norovirus infection incidence rates: a shift in periods of increased incidence, a decrease in the coefficient of seasonality, and for rotavirus infection, a decrease in the index of seasonal growth. Age-adjusted rotavirus infection incidence showed predominance of the infection among pre-school-aged children; norovirus infection was frequently detected among schoolchildren and adolescents. An increase in the focality index may indicate ongoing problems in the public catering sector, non-compliance with sanitary rules and hygiene standards, and untimely detection and isolation of patients with acute intestinal infections.

Conclusion. Obtained results confirm the epidemiological significance of viral gastroenteritis and the necessity of anti-epidemic measures optimization.

кого надзора за кишечными инфекциями вирусной этиологии.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, заболеваемость, эпидемический процесс, сезонность.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) в Российской Федерации (РФ) регистрируются на высоком уровне (в среднем $556,8^{0}/_{0000}$) и занимают одно из основных мест в структуре инфекционной заболеваемости [1]. В постпандемийный период COVID-19 отмечена тенденция к росту заболеваемости ОКИ, однако показатель ($441,49^{0}/_{0000}$) не превысил среднемноголетний уровень (СМП₂₀₁₀₋₂₀₁₉ — $556,8^{0}/_{0000}$). В этиологической структуре заболеваемости населения РФ значительную долю (68,1%) занимают ОКИ неустановленной этиологии [2]. Возможной причиной преобладания данной категории ОКИ может быть недостаточно развитая лабораторная диагностика в стационарах, при этом исследования ограничиваются выявлением бактериальных возбудителей кишечных инфекций [3]. В то же время ОКИ и острые гастроэнтериты неинфекционной природы (гастроинтестинальные формы пищевой аллергии, лактазная недостаточность и др.) клинически могут проявляться одинаково (диарея, тошнота, рвота), регистрироваться в статистической форме, однако при лабораторном исследовании возбудитель не обнаруживается [4]. В структуру ОКИ установленной этиологии (ОКИ УЭ), согласно утвержденным формам федерального статистического наблюдения, входят инфекции, вызванные бактериальными возбудителями (кишечные палочки, кампилобактерии и иерсинии энтероколита) и вирусами (ротавирусы и норовирусы). Отдельно регистрируются брюшной тиф и паратифы, другие сальмонеллезные инфекции, бактериальная дизентерия (шигеллез), в том числе носительство этих возбудителей [5]. В целом, среди ОКИ УЭ в последнее десятилетие преобладают заболевания, вызванные вирусными агентами (ОКИ ВЭ) [6]. При этом вирусным кишечным инфекциям подвержены в основном дети, преимущественно в возрасте до 5 лет, а клинические проявления варьируют от легкого недомогания до тяжелой диареи с летальным исходом [7, 8]. Рост показателей заболеваемости ОКИ ВЭ связывают с повсеместным внедрением методов амплификации нуклеиновых кислот для этиологической диагностики, изменением ряда факторов, влияющих на течение эпидемического процесса гастроэнтеритов как вирусной, так и бактериальной этиологии [2, 9]. Наибольшей эпидемиологической значимостью среди ОКИ ВЭ обладают ротавирусная и норовирусная инфекции (РВИ и НВИ) [10]. Ки-

Key words: acute intestinal infections, rotavirus infection, norovirus infection, incidence, epidemic process, seasonality.

шечные вирусы высококонтагиозны ввиду низкой инфицирующей дозы, способности сохранять активность в окружающей среде при разных температурах длительное время, кроме того, выделение вируса заболевшим человеком наблюдается еще в инкубационном периоде и может довольно длительно продолжаться после клинического выздоровления [11]. Следует отметить, что РВИ регистрируется преимущественно у детей в возрасте 0—2 года, тогда как НВИ — у детей школьного возраста, а также взрослых и пожилых людей. Повсеместное распространение норовирусов часто приводит к формированию вспышечных очагов [10]. Так, в Российской Федерации в 2022 г. зарегистрированы 348 очагов групповой заболеваемости, из них 210 вызваны норовирусами, с числом пострадавших 2882 человека.

В субъектах Дальневосточного федерального округа (ДФО) в 2023 г. сохранялся высокий уровень заболеваемости ОКИ с преобладанием инфекций без установленного возбудителя (70,8%), что отражает общероссийские тенденции. Среди ОКИ УЭ лидируют ротавирусная и норовирусная инфекции (51,1% и 23,9% соответственно). В Сахалинской области ежегодно регистрируются самые высокие показатели заболеваемости инфекционными диареями по сравнению с другими регионами Дальнего Востока. В постпандемийный период COVID-19 отмечен рост показателей ОКИ преимущественно за счет гастроэнтеритов неустановленной этиологии.

Цель исследования — выявить современные особенности эпидемиологических проявлений острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и подростков в Сахалинской области.

Материалы и методы исследования

Представлены результаты эпидемиологического мониторинга острых кишечных инфекций в Сахалинской области за 2021—2023 гг. в сравнении со среднемноголетними показателями заболеваемости (СМП), рассчитанными за период до начала пандемии новой коронавирусной инфекции (2010—2019 гг.). Выборка данных произведена из отчетной формы № 2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», материалов, предоставленных Управлением Роспотребнадзора по Сахалинской области по запросу, а также из

Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.».

Анализ осуществлялся на основании оценки интенсивных показателей суммарной заболеваемости ОКИ и отдельными формами ОКИ, а также экстенсивных показателей. Показатели заболеваемости вирусными кишечными инфекциями распределяли по возрастным группам, по месяцам года с расчетом среднемесячных показателей. Для проведения анализа сформированы 6 возрастных групп (0–1 год, 1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет и 18 лет и старше) согласно утвержденным формам федерального статистического наблюдения. Для оценки влияния сезонных факторов на течение эпидемического процесса ротавирусной и норовирусной инфекций рассчитывали индекс (ИС) и коэффициент сезонности (КС), а также показатель сезонного подъема (S), используя следующие формулы [12]:

$$ИС = \frac{B}{C},$$

где B — число заболеваний в месяцы подъема, C — число заболеваний в остальные месяцы года;

$$КС = \frac{B}{A} \times 100\%,$$

где B — число заболеваний в месяцы подъема, A — общее число заболеваний за год;

$$S = \frac{B - \left(\frac{A-B}{12-m}\right) \times m \times 100\%}{A},$$

где B — число заболеваний в месяцы подъема, A — общее число заболеваний за год, m — число месяцев подъема.

Для изучения вклада отдельных нозологических форм ОКИ в групповую заболеваемость рассчитывали индекс очаговости (среднее число заболевших в очаге). Статистическую обработку проводили в программе Microsoft Excel 2013 (Microsoft Office 2013). Для оценки достоверности полученных результатов рассчитывали ошибку репрезентативности относительной величины

($m = \sqrt{\frac{P \times q}{n}}$, где P — показатель в %, $q = 100 - P$, n — число наблюдений) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для подтверждения статистической достоверности различий показателей проводился расчет критерия Стьюдента, отличия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В Сахалинской области в период с 2010 по 2019 г. отмечались нерегулярные колебания интенсивности проявлений эпидемического процесса острой кишечной инфекции (ОКИ) с чередованием периодов спада с темпом снижения

88,3% и подъема заболеваемости с темпом роста 112,75%. Показатель заболеваемости ОКИ превышал общий показатель по Дальневосточному федеральному округу (ДФО) в среднем на 68,7% (95% ДИ 68,0–69,4). После снижения заболеваемости ОКИ в 2020–2021 гг., связанного с введением противоэпидемических мер для предотвращения распространения COVID-19, вновь отмечена тенденция к росту (рис. 1).

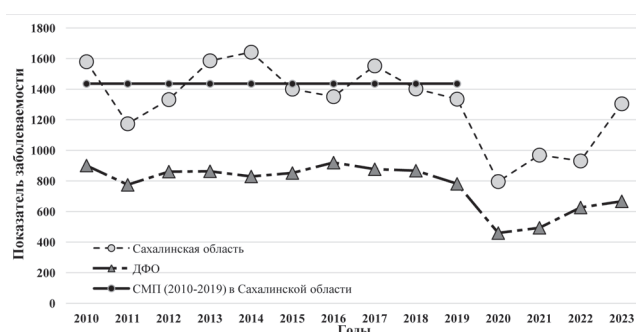


Рис. 1. Динамика заболеваемости ОКИ в Сахалинской области и Дальневосточном федеральном округе в период с 2010 по 2023 г. в сравнении со среднемесячным показателем заболеваемости ОКИ в Сахалинской области в период с 2010 по 2019 г.

В 2023 г. в Сахалинской области показатель заболеваемости ОКИ (1305,0 ‰/0000) оказался выше окружного на 95,5% (95% ДИ 94,3–96,7), однако не достиг среднемесячного уровня 2010–2019 гг. (СМП_{2010–2019} — 1436,1 ‰/0000), темп прироста составил 40,1%. Следует отметить, что в 2023 г. Сахалинская область лидировала среди всех субъектов ДФО по данному показателю ($p < 0,001$) (рис. 2).

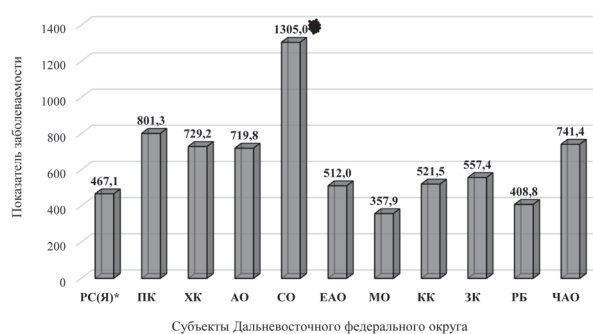


Рис. 2. Показатели заболеваемости ОКИ в субъектах Дальневосточного федерального округа в 2023 г.: РС(Я) — Республика Саха (Якутия), ПК — Приморский край, ХК — Хабаровский край, АО — Амурская область, СО — Сахалинская область, ЕАО — Еврейская автономная область, МО — Магаданская область, КК — Камчатский край, ЗК — Забайкальский край, РБ — Республика Бурятия, ЧАО — Чукотский автономный округ; -- — заболеваемость ОКИ в Сахалинской области статистически значимо выше в сравнении с другими субъектами ДФО ($p < 0,001$)

В структуре ОКИ преобладают кишечные инфекции неустановленной этиологии (ОКИ НЭ). При этом в доковидный период (2010–2019 гг.) в Сахалинской области гастроэнтериты неустановленной этиологии отмечались в среднем у 56,7% (95% ДИ 55,5–57,9) заболевших. В 2022–2023 гг. этот показатель составил 83,4% (95% ДИ 82,2–84,6) и 81,5% (95% ДИ 80,5–82,5) соответственно, что свидетельствует о возможном снижении качества лабораторной диагностики кишечных инфекций. Кроме того, в 2023 г. среди всех субъектов ДФО в Сахалинской области отмечен самый высокий процент ОКИ НЭ. Острые кишечные инфекции установленной этиологии (ОКИ УЭ) в период с 2021 по 2023 г. в Сахалинской области регистрировалась в среднем у $18,5 \pm 0,3\%$ заболевших (95% ДИ 17,9–19,1; $p < 0,01$) (рис. 3).

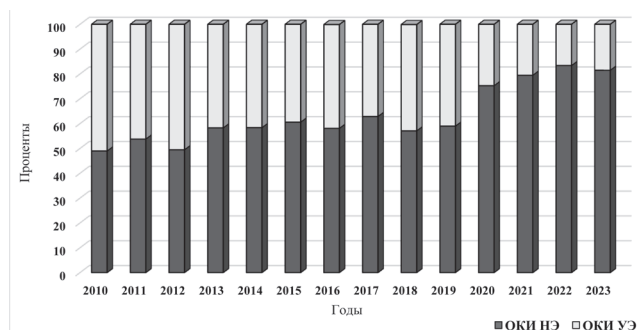


Рис. 3. Соотношение острых кишечных инфекций неустановленной этиологии к инфекциям установленной этиологии в Сахалинской области в период с 2010 по 2023 г. (%)

Острые кишечные инфекции установленной этиологии включают инфекции, обусловленные бактериями и вирусами. При этом за последние 10 лет соотношение бактерий к вирусам изменилось с преобладанием последних в этиологии инфекционных диарей [13]. Так, если в 2011 г. в Саха-

линской области лидировали ОКИ установленной бактериальной этиологии (56,2%; 95% ДИ 54,0–58,4), то к 2019 г. доля бактериальных инфекций снизилась до 25,0% (95% ДИ 23,2–26,8; $p < 0,001$). За этот же период времени отмечен рост кишечных инфекций вирусной этиологии с 43,8% в 2011 г. до 75,0% в 2019 г. ($p < 0,001$). В постпандемийный период COVID-19 в структуре ОКИ УЭ сохранялось соотношение 1:2. При этом показатели заболеваемости ОКИ ВЭ в Сахалинской области в период с 2021 по 2023 г. не превышали общий показатель по ДФО, а в структуре преобладали ротавирусы и норовирусы (табл. 1).

Среднегодовое показатели (СМП_{2010–2019}) внутригодовой динамики заболеваемости ротавирусной и норовирусной инфекциями показывали четкую сезонность. Так, с 2010 по 2019 г. рост заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) отмечался в начале года с максимальными цифрами в марте с последующим снижением количества больных и стабилизацией эпидемической ситуации с июня по декабрь. В месяцы подъема заболеваемости РВИ (январь – май) регистрировалось в 1,9 раза больше больных по сравнению с остальными месяцами года (коэффициент сезонности – 65,8%), при этом 41,3% заболеваний пришлось на этот период года.

Эпидемический процесс норовирусной инфекции (НВИ) в 2010–2019 гг. имел обратную годовую динамику, подъем заболеваемости наблюдался в июле и сохранялся на высоких цифрах до декабря. Период с января по июнь характеризовался стабильной эпидемической обстановкой по НВИ. В период максимального подъема заболеваемости НВИ зафиксировано 76,2% больных от всей годовой заболеваемости, индекс сезонности составил 3,2, а показатель сезонного подъема – 52,4%.

В 2023 г. отмечены изменения в сезонности ротавирусной и норовирусной инфекций (рис. 4). На-

Таблица 1

Заболеваемость ОКИ установленной этиологии в Сахалинской области с 2021 по 2023 г.

Нозологические формы*	Уровни заболеваемости в годы наблюдения:								
	2021			2022			2023		
	абс.	‰/0000	%	абс.	‰/0000	%	абс.	‰/0000	‰/0
ОКИ УЭ всего	932	190,3	—	716	147,9	—	1062	230,6	—
ОКИ БЭ	147	30,02	15,8	250	51,6	34,9	347	75,4	32,7
ОКИ ВЭ	785	160,3	84,2	466	96,3	65,1	715	155,3	67,3
РВИ	522	106,6	66,5	229	47,3	49,1	362	78,6	50,6
НВИ	256	52,3	32,6	178	36,8	38,2	337	73,2	47,1
Другие ВИ	7	1,4	0,9	59	12,2	12,7	16	3,5	1,0

* ОКИ УЭ — острые кишечные инфекции установленной этиологии, ОКИ БЭ — острые кишечные инфекции бактериальной этиологии, ОКИ ВЭ — острые кишечные инфекции вирусной этиологии, РВИ — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция.

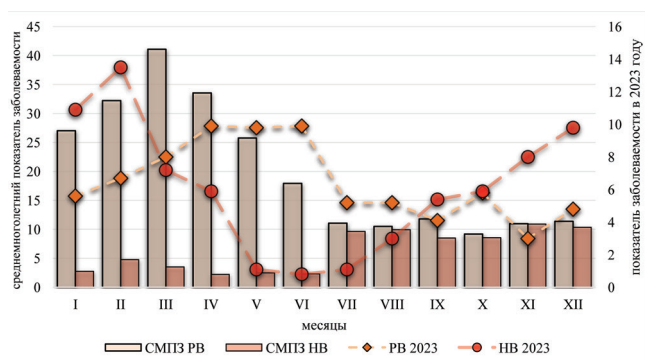


Рис. 4. Годовая динамика регистрации ротавирусной и норовирусной инфекций в 2023 г. в сравнении со среднегодовыми показателями: СМПЗ РВ* — среднегодовой показатель месячной заболеваемости ротавирусной инфекцией, СМПЗ НВ — среднегодовой показатель месячной заболеваемости норовирусной инфекцией, РВ 2023 — месячный показатель заболеваемости ротавирусной инфекцией в 2023 г., НВ 2023 — месячный показатель заболеваемости норовирусной инфекцией в 2023 г.

блюдался сдвиг сезонного подъема заболеваемости РВИ (февраль — июнь), несколько уменьшилось количество заболевших в этот период (коэффициент сезонности — 56,8%) с показателем сезонного подъема 25,9. Для норовирусной инфекции в 2023 г. зафиксированы 2 подъема заболеваемости (январь — февраль; ноябрь — декабрь), коэффициент сезонности составил 82,9% от всей годовой заболеваемости, а показатель сезонного подъема — 70,7%.

Острые кишечные инфекции преимущественно регистрируются среди детского населения. В 2023 г. ОКИ также преобладали у детей и подростков до 17 лет (80,2%; 95% ДИ 79,2–81,2; $p < 0,001$), взрослые болели несколько реже ($19,8 \pm 0,5\%$; 95% ДИ 18,9–20,7) (табл. 2). При этом среди детей различных возрастных групп острый гастроэнтерит чаще всего выявляли среди школьников (36,4%; 95% ДИ 35,0–37,8; $p < 0,001$). Дети этой группы в 40,0% (95% ДИ 33,5–46,5; $p < 0,001$) случаев имели бактериальную кишечную инфекцию. У детей дошкольного возраста кишечные инфекции установленной этиологии в 85,7% (95% ДИ 85,7–89,8; $p < 0,001$) случаев были вызваны вирусами (преимущественно ротавирусами). У взрослых ОКИ НЭ регистрировались в $72,5 \pm 1,4\%$ случаев (95% ДИ 69,8–74,9) и примерно в равных долях (кишечные инфекции бактериальной и вирусной этиологии 47,7% и 52,3% соответственно), среди вирусных кишечных инфекций преобладали норовирусы ($52,2 \pm 3,9\%$).

Следует отметить, что ротавирусную инфекцию с 2010 по 2019 г. в большем проценте случаев выявляли в возрастной группе 1–2 года (в среднем 42,8%; 95% ДИ 41,8–43,8; $p < 0,001$), а в постпандемный период COVID-19 (2021–2023 гг.) — среди детей 3–6 лет (44,7%; 95% ДИ 41,5–47,9; $p < 0,001$).

При анализе возрастных особенностей циркуляции кишечных вирусов установлено, что в 2023 г. РВИ преобладала у детей с рождения до

Таблица 2

**Возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями
в Сахалинской области в 2023 г.**

Нозологическая форма	Заболеваемость острыми кишечными инфекциями; абс. (°/0000)					
	до 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет	18 лет и старше
ОКИ* (УЭ + НУЭ)	229 (4633,8)	916 (10238,1)	1524 (6546,4)	1702 (4192,6)	290 (2076,2)	1091 (295,8)
ОКИ УЭ	36 (728,5)	187 (2090,1)	280 (1202,7)	225 (554,3)	34 (243,4)	300 (81,3)
ОКИ БЭ	16 (323,8)	39 (435,9)	40 (171,8)	90 (221,7)	19 (136,0)	143 (38,8)
ОКИ ВЭ	20 (404,7)	148 (1654,2)	240 (1030,9)	135 (332,6)	15 (107,4)	157 (42,6)
РВИ	13 (263,1)	78 (871,8)	144 (618,6)	54 (133,0)	3 (21,5)	70 (18,9)
НВИ	5 (101,2)	69 (771,2)	92 (395,2)	77 (189,7)	12 (85,9)	82 (22,2)
Другие ВИ	2 (40,5)	1 (11,2)	4 (17,2)	4 (9,9)	0	5 (1,4)
ОКИ НЭ	193 (3905,3)	729 (8147,9)	1244 (5343,6)	1477 (3638,4)	256 (1832,8)	791 (214,5)

* ОКИ (УЭ + НУЭ) — острые кишечные инфекции (установленной этиологии + неустановленной этиологии), ОКИ УЭ — острые кишечные инфекции установленной этиологии, ОКИ БЭ — острые кишечные инфекции бактериальной этиологии, ОКИ ВЭ — острые кишечные инфекции вирусной этиологии, РВИ — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция, ОКИ НЭ — острые кишечные инфекции неустановленной этиологии.

6 лет, тогда как НВИ чаще регистрировалась у детей школьного возраста и подростков (рис. 5).

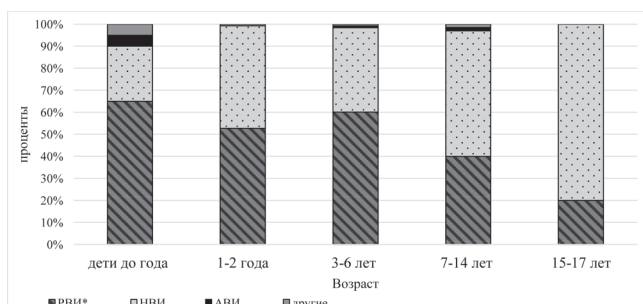


Рис. 5. Возрастная структура острых кишечных вирусных инфекций в Сахалинской области в 2023 г. (%): РВИ* — ротавирусная инфекция, НВИ — норовирусная инфекция, АВИ — астровирусная инфекция

Одним из показателей эпидемиологического неблагополучия в субъекте является формирование вспышечных очагов. В Сахалинской области регистрируется ежегодно от 3 вспышек острого гастроэнтерита, вызванных преимущественно вирусами. При лабораторном расследовании вспышек выявляли как ротавирусы, так и норовирусы, нередко в ассоциации друг с другом и другими микроорганизмами (астровирусы, стафилококки). Число очагов в 2023 г. (5 очагов) оказалось больше в 1,3 раза среднесноголетнего уровня (СМП₂₀₁₀₋₂₀₁₉ — 3,8 очагов), при этом количество пострадавших (82 человека) не превысило СМП₂₀₁₀₋₂₀₁₉ (85,4). Среднее число заболевших в одном очаге (16,4) было больше в 1,4 раза по сравнению с 2022 г. (12,0) при равном количестве очагов, что свидетельствует об укрупнении вспышечных очагов.

В 2023 г. в 3 очагах кишечной инфекции установлены этиологические агенты: рота-норо-астровирусная ассоциация (детский сад с. Новотроицкое), ротавирусы вида А (сотрудники предприятия) и стафилококк (средняя школа г. Южно-Сахалинска), однако 2 вспышки остались нерасшифрованными.

Эпидемиологические расследования обнаружили ряд недостатков, таких как несвоевременное выявление источника инфекции, нарушение санитарно-эпидемиологических требований к детским образовательным организациям. Распространению инфекции, вероятно, способствовали контаминация возбудителями ОКИ пищевых продуктов и объектов окружающей среды [14].

Обсуждение

Острые кишечные инфекции несут значительную угрозу для здоровья и порой жизни населения ввиду схожих клинических проявлений заболеваний, разнообразия возбудителей, быстрого их распространения при несоблюдении гигиены

и нарушении санитарных правил, особенно в учреждениях с организованным централизованным питанием [15–17].

В Российской Федерации острые гастроэнтериты инфекционной природы регистрируются у большого числа больных, представляя высокую экономическую значимость, наряду с острыми респираторными заболеваниями, ветряной оспой [1]. В 2021–2022 гг. после отмены противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции, отмечена тенденция к росту показателей заболеваемости ОКИ. Данные изменения носили повсеместный характер и отмечались в разных странах [18–20]. В ряде субъектов РФ, в том числе и в Сахалинской области, в 2022 г. выявлено превышение общероссийских показателей заболеваемости ОКИ более чем в 2 раза. Между тем в Сахалинской области на протяжении нескольких лет сохраняется неблагоприятная эпидемическая обстановка по ОКИ, проявляющаяся высоким уровнем заболеваемости и регистрацией вспышечных очагов. В структуре ОКИ в России отмечен рост числа больных гастроэнтеритом без установленного возбудителя, однако показатель заболеваемости ОКИ НЭ в 2022 г. не достиг СМП₂₀₁₀₋₂₀₁₉ (336,11 ‰/1000) [21]. Среди всех субъектов РФ наибольший показатель ОКИ НЭ отмечен в Сахалинской области (742,22 ‰/1000). Рост количества гастроэнтеритов с неустановленными возбудителями, скорее всего, связан с изменением приоритетов лабораторной диагностики в медицинских организациях Сахалинской области на фоне COVID-19. В свою очередь, это приводит к уменьшению выявления различных этиологических агентов, вызывающих заболевание, ухудшению мониторинга возбудителей ОКИ и, как следствие, затрудняет изучение клинко-эпидемиологических особенностей инфекционных диарей.

Среди установленных возбудителей ОКИ в Сахалинской области, как и в других субъектах Российской Федерации, преобладают вирусы, из которых лидируют ротавирусы и норовирусы [22, 23]. Для кишечных вирусов характерны сезонные изменения, например, подъем заболеваемости ротавирусной инфекцией, как правило, регистрируется в зимне-весенний период [24–26]. При этом рост заболеваемости ротавирусной инфекцией совпадает с уменьшением больных норовирусной инфекцией. Однако в некоторых странах рост количества больных норовирусной инфекцией отмечают в зимний период [27, 28]. Причины сезонных изменений кишечных вирусов окончательно не установлены, при этом рассматриваются такие факторы, как природно-климатические (уменьшение инсоляции и снижение температуры), социальные (увеличение контактов в помещениях в хо-

лодное время года) и биологические (способность вирусов распространяться аэрозольным путем) [29]. В Сахалинской области в доковидный период, как и в других субъектах РФ, сезон ротавирусной инфекции наблюдался с середины января по конец мая, а подъем заболеваемости норовирусной инфекцией отмечался с июля по декабрь [30]. В постпандемный период COVID-19 в области выявлены изменения внутригодовой динамики заболеваемости рота- и норовирусной инфекциями: сдвиг периодов подъема, снижение коэффициента сезонности, а для ротавирусной инфекции — и уменьшение показателя сезонного подъема. Можно предположить, что отмеченные в 2023 г. сезонные перемены, наряду с вышеперечисленными факторами, вероятно, связаны с качеством диагностики и выборочным охватом лабораторными исследованиями детской возрастной категории заболевших ОКИ.

Кроме того, в Сахалинской области, в отличие от других субъектов ДФО, ОКИ УЭ преимущественно регистрировали среди детей дошкольного возраста, в основном ротавирусной этиологии (43,0%; 95% ДИ 38,8—47,2). При этом данный показатель значительно возрос по сравнению с СМП_{2010–2019} (34,5%; 95% ДИ 33,5—35,5), что предположительно могло быть связано с расширением контактов этой группы детей, активным обращением родителей за медицинской помощью, повышенной акцентуацией родителей на здоровье детей. Среди школьников основным вирусом, вызывающим острый гастроэнтерит, оставался норовирус (30,2%).

Между тем показано, что на фоне роста влияния кишечных вирусов на общую заболеваемость ОКИ увеличивается и количество вспышечных очагов, вызванных рота- и норовирусами [31]. Такая же тенденция оказалась характерной и для Сахалинской области, среди населения которой в последние годы увеличилось количество вспышечных очагов, а также число пострадавших с 64 (2021 г.) до 82 человек (2023 г.). Однако в 2023 г. в 2 из 5 зарегистрированных вспышек ОКИ не удалось установить этиологический агент, что указывает на недостатки диагностики (возможно, были нарушены правила и сроки сбора биоматериала для исследования, режим его хранения, ошибка на этапе исследования). Увеличение индекса очаговости в анализируемый год может указывать на сохраняющиеся проблемы в сфере общественного питания, несоблюдение санитарных правил организациями, невыполнение гигиенических норм обслуживающим персоналом, несвоевременное выявление и изоляцию заболевших кишечной инфекцией [32, 33].

Заключение

Таким образом, проявления эпидемического процесса ОКИ в Сахалинской области свидетель-

ствуют о сохраняющихся условиях для возникновения спорадических случаев заболеваний с формированием вспышечных очагов ОКИ. При этом в постпандемный период COVID-19 отмечен рост уровня заболеваемости кишечными инфекциями преимущественно за счет инфекций неустановленной этиологии. В структуре кишечных инфекций установленной этиологии отмечается доминирование вирусов с изменением внутригодовой динамики заболеваемости рота- и норовирусной инфекциями. В возрастной структуре ротавирусной инфекции преобладали дошкольники, тогда как норовирусная инфекция преобладала среди детей школьного возраста и подростков. Полученные результаты подтверждают эпидемиологическую значимость вирусных кишечных инфекций и указывают на необходимость расширения лабораторной диагностики и оптимизации комплекса противоэпидемических мер в системе эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.
2. Капустин, Д.В. Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика острых кишечных вирусных инфекций в Новосибирске / Д.В. Капустин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — № 10 (182). — С. 11–17. — <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-11-17>
3. Капустин, Д.В. Вирусные диареи в структуре острых кишечных инфекций у взрослых жителей Новосибирска / Д.В. Капустин [и др.] // Медицина и образование в Сибири. — 2016. — № 5 (с). — С. 9.
4. Халиуллина, С.В. Особенности диагностики и терапевтическая тактика при острых кишечных инфекциях неустановленной этиологии / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 55–60.
5. Приказ Федеральной службы государственной статистики от 23 декабря 2023 г. № 710 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации».
6. Сергеев, В.И. Современные тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии / В.И. Сергеев // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2020. — № 19 (4). — С. 14–19. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19>.
7. Bányai K. et al. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):175-186. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31128-0.
8. Wei N. et al. Epidemiology and evolution of Norovirus in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021; 17(11): 4553–4566. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1961465>.
9. Лобзин, Ю.В. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю.В.

Лобзин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2020. — № 27 (4). — С. 119–133. — <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>.

10. Байдакова, Е.В. Характеристика и особенности вспышек острых кишечных инфекций с водным путем передачи возбудителей на современном этапе (обзор) / Е.В. Байдакова [и др.] // Вятский медицинский вестник. — 2023. — № 2 (78). — С. 89–94. — <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-2-89-94>.

11. Косова, А.А. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / А.А. Косова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — № 21 (3). — С. 114–128. — <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>.

12. Ющук, Н.Д. Введение в медицинскую статистику с основами эпидемиологического анализа: учебное пособие / Н.Д. Ющук, Н.Б. Найговзина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 192 с. — ISBN 978-5-9704-6047-4.

13. Молочкова, О.В. Клинико-этиологическая характеристика ОКИ у госпитализированных детей г. Москва в 2015–2017 гг. / О.В. Молочкова [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — № 17 (3). — С. 27–33. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-27-33>.

14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сахалинской области в 2023 году» Государственный доклад Южно-Сахалинск: Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, 2024 г. — 193 стр. <https://65.rosпотребнадзор.ru/s/65/files/documents/regional/doklad/149665.pdf>

15. Mokomane M. et al. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis.* 2018; 5 (1): 29–43. — <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.

16. Подколзин, А.Т. Ассоциация возбудителей инфекционных диарей с летальными исходами у детей дошкольного возраста / А.Т. Подколзин [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т.11, № 4. — С. 752–762. — <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ARB-1515>.

17. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396(10258):1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).

18. Liu P. et al. The changing pattern of common respiratory and enteric viruses among outpatient children in Shanghai, China: Two years of the COVID-19 pandemic. *J Med Virol.* 2022 Oct;94(10):4696–4703. doi: 10.1002/jmv.27896.

19. Zhou J. et al. Effect of COVID-19 protective measures on the epidemiology characteristics of rotavirus, adenovirus, and coinfections among pediatric patients with acute gastroenteritis in Hangzhou, China. *Microbiol Spectr.* 2024 Mar;12(3):e0400723. doi: 10.1128/spectrum.04007-23.

20. Yasmin F. et al. Norovirus outbreak amid COVID-19 in the United Kingdom; priorities for achieving control. *J Med Virol.* 2022 Mar; 94(3):1232–1235. doi: 10.1002/jmv.27426.

21. Чернова, Т.М. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса / Т.М. Чернова [и др.] // Детские инфекции. — 2023. — № 22 (2). — С. 5–11. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11>.

22. Чубенко, Г.И. Структура острых кишечных инфекций в Амурской области / Г.И. Чубенко, Л.С. Слепцова // Амурский медицинский журнал. — 2022. — № 1 (32). — С. 65–68. — <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2022-1-65>.

23. Харченко, Г.А. Клинико-эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей в Астраханской области: результаты ретроспективного исследования / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова // Детские ин-

фекции. — 2020. — № 19 (3). — С. 44–50. — <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-44-50>.

24. Yang L. et al. Rotavirus and Norovirus Infections in Children Under 5 Years Old with Acute Gastroenteritis in Southwestern China, 2018–2020. *J Epidemiol Glob Health.* 2022 Sep; 12(3):292–303. doi: 10.1007/s44197-022-00050-8.

25. Li F. et al. Changes in the epidemiology and clinical characteristics of viral gastroenteritis among hospitalized children in the Mainland of China: a retrospective study from 2016 to 2020. *BMC Pediatr.* 2024 May; 24(1):303. doi: 10.1186/s12887-024-04776-1.

26. Shaheen MNF. Rotavirus gastroenteritis among hospitalized children under 5 years of age in the Eastern Mediterranean Region: a review. *East Mediterr Health J.* 2019 Aug; 25(6):422–430. doi: 10.26719/emhj.18.054.

27. Winder N. et al. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses.* 2022 Dec; 14(12):2811. doi: 10.3390/v14122811.

28. Calderwood LE. et al. Norovirus Outbreaks in Long-term Care Facilities in the United States, 2009–2018: A Decade of Surveillance. *Clin Infect Dis.* 2022 Jan; 74(1):113–119. doi: 10.1093/cid/ciab808.

29. Сергеевнин, В.И. Внутригодовая динамика эпидемического процесса острых кишечных инфекций и причины, обуславливающие ее характер сезонность / В.И. Сергеевнин [и др.] // Медицинский алфавит. — 2017. — Т. 2, № 18 (315). — С. 32–33.

30. Parrón I. et al. Working Group for the Study of Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Catalonia. Outbreaks of Gastroenteritis Due to Norovirus in Schools and Summer Camps in Catalonia, 2017–2019. *Microbiol Spectr.* 2022 Jun;10(3):e0011922. doi: 10.1128/spectrum.00119-22.

31. About the UK Health Security Agency. National Norovirus and Rotavirus Bulletin Routine norovirus and rotavirus surveillance in England, 2021 to 2022 season Week 48 report: data to week 46 (21 November 2021). Accessed June 3 2024. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037650/UKHSA-norovirus-bulletin-2021-to-2022-week-48.pdf.

32. Ронина, Д.М. Ответственность за нарушение санитарно-эпидемиологических требований к организации питания населения / Д.М. Ронина, М.А. Полханова // Сервис безопасности в России: опыт, проблемы, перспективы. Мониторинг, предотвращение и ликвидация чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера: Материалы международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 28 октября 2021 года. — Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский университет Государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, 2021. — С. 658–661.

33. Мозжухина, Н.А. и др. Особенности санитарно-эпидемиологической экспертизы проектов перепланировок объектов общественного питания, размещенных в жилых зданиях / Н.А. Мозжухина [и др.] // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2020. — №15(1). — С. 427–439.

References

1. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State Report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing; 2023: P.214–223 (In Russ.).

2. Kapustin D.V., Krasnova E.I., Zhirakovskaia E.V., et al. Clinico-epidemiological features and molecular-genetic

characteristics of acute intestinal infections of viral etiology in Novosibirsk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(10):11-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-11-17>

3. Kapustin D.V., Zhirakovskaya E.V., Sokolov S.N., et al. Virus diarrheas in structure of acute intestinal infections at adult residents of Novosibirsk. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016;(5(c)):9. (In Russ.)

4. Khaliullina S.V., Anokhin V.A. Specificities of diagnosing and therapeutic tactics in acute enteric infections of unknown etiology. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 13(2):55-60. (In Russ.)

5. [On approval of federal statistical monitoring forms with instructions for filling them out for the organization by the Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing of federal statistical monitoring of the sanitary condition of a constituent entity of the Russian Federation]. Moscow: Federal State Statistics Service; 2023 (In Russ.).

6. Sergevnin V.I. Modern Trends in Long-Term Dynamics of the Acute Intestinal Infection Incidence of Bacterial and Viral Etiology. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (4): 14–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-14-19>.

7. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018; 392(10142): 175-186. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31128-0.

8. Wei N., Ge J, Tan C, et al. Epidemiology and evolution of Norovirus in China. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021; 17(11): 4553–4566. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1961465>

9. Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Uskov A.N., et al. Current trends in paediatric infections in the Russian Federation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):119-133. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>

10. Baydakova E.V. Unguryanu T.N., Gordienko T.A., et al. Epidemiological characteristics of outbreaks of water-related gastrointestinal infections at the current stage (literature review). *Vyatskij medicinskij vestnik*. 2023;2(78):89-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2220-7880-2023-2-89-94>.

11. Kosova A.A., Chalapa V.I., Itani T.M., Semenov A.V. Epidemiological portrait of noroviral infection. *Ural Medical Journal*. 2022;21(3):114-128. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>

12. Yushhuk, N.D., Najgovzina N.B. Introduction to medical statistics with the basics of epidemiological analysis: a textbook. M.: GEOTAR-Media; 2021: 192 (In Russ.). ISBN 978-5-9704-6047-4

13. Molochkova O.V., Kovalev O.B., Rossina A.L., et al. Clinico-etiological characteristics of acute intestinal infections in hospitalized children of Moscow in 2015–2017. *Children Infections*. 2018;17(3):27-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-27-33>

14. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population of the Sakhalin region in 2023: State report] Yuzhno-Sakhalinsk.: Department of Rospotrebnadzor for the Sakhalin region, 2024 r. P.193 (In Russ.).

<https://65.rospotrebnadzor.ru/s/65/files/documents/regional/doklad/149665.pdf>

15. Mokomane M, Kasvosve I, de Melo E, et al. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Ther Adv Infect Dis*. 2018; 5 (1): 29–43. <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.

16. Podkolzin A.T., Kozhakhmetova T.A., Kyasova D.K., et al. A relationship between causative agents of infectious diarrhea and fatal outcomes in pre-school children // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(4): 752-762. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-ARB-1515

17. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and terri-

tories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396(10258):1204-1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)

18. Liu P, Xu M, Lu L, et al. The changing pattern of common respiratory and enteric viruses among outpatient children in Shanghai, China: Two years of the COVID-19 pandemic. *J Med Virol*. 2022 Oct;94(10):4696-4703. doi: 10.1002/jmv.27896.

19. Zhou J, Sun Y. Effect of COVID-19 protective measures on the epidemiology characteristics of rotavirus, adenovirus, and coinfections among pediatric patients with acute gastroenteritis in Hangzhou, China. *Microbiol Spectr*. 2024 Mar;12(3):e0400723. doi: 10.1128/spectrum.04007-23.

20. Yasmin F, Ali SH, Ullah I. Norovirus outbreak amid COVID-19 in the United Kingdom; priorities for achieving control. *J Med Virol*. 2022 Mar; 94(3):1232-1235. doi: 10.1002/jmv.27426.

21. Chernova T.M., Ivanov D.O., Pavlova E.B., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis. *Children Infections*. 2023;22(2):5-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11>

22. Chubenko G.I., Sleptsova L.S. Structure of acute intestinal infections in the Amur region. *Amur Medical Journal*. 2022; 1: 65-68. (In Russ.). doi:10.24412/2311-5068_2022_1_65.

23. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Clinical and epidemiological features of acute intestinal infections in children in the Astrakhan region: results of a retrospective study. *Children Infections*. 2020;19(3):44-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-44-50>

24. Yang L, Shi S, Na C, et al. Rotavirus and Norovirus Infections in Children Under 5 Years Old with Acute Gastroenteritis in Southwestern China, 2018-2020. *J Epidemiol Glob Health*. 2022 Sep; 12(3):292-303. doi: 10.1007/s44197-022-00050-8.

25. Li F, Guo L, Li Q, et al. Changes in the epidemiology and clinical characteristics of viral gastroenteritis among hospitalized children in the Mainland of China: a retrospective study from 2016 to 2020. *BMC Pediatr*. 2024 May; 24(1):303. doi: 10.1186/s12887-024-04776-1.

26. Shaheen MNF. Rotavirus gastroenteritis among hospitalized children under 5 years of age in the Eastern Mediterranean Region: a review. *East Mediterr Health J*. 2019 Aug; 25(6):422-430. doi: 10.26719/emhj.18.054.

27. Winder N, Gohar S, Muthana M. Norovirus: An Overview of Virology and Preventative Measures. *Viruses*. 2022 Dec; 14(12):2811. doi: 10.3390/v14122811.

28. Calderwood LE, Wikswo ME, Mattison CP, et al. Norovirus Outbreaks in Long-term Care Facilities in the United States, 2009-2018: A Decade of Surveillance. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan; 74(1):113-119. doi: 10.1093/cid/ciab808.

29. Sergevnin V.I., Kuzovnikova E.Zh., Tryasolobova M.A. Intra-annual dynamics of epidemic process of acute intestinal infections and causes determining its nature. *Medical alphabet*. 2017;2(18):32-33. (In Russ.)

30. Parrón I, Barrabeig I, Soldevila N, et al. Working Group for the Study of Outbreaks of Acute Gastroenteritis in Catalonia. Outbreaks of Gastroenteritis Due to Norovirus in Schools and Summer Camps in Catalonia, 2017-2019. *Microbiol Spectr*. 2022 Jun;10(3):e0011922. doi: 10.1128/spectrum.00119-22.

31. About the UK Health Security Agency. National Norovirus and Rotavirus Bulletin Routine norovirus and rotavirus surveillance in England, 2021 to 2022 season Week 48 report: data to week 46 (21 November 2021). Accessed June 3 2024. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1037650/UKHSA-norovirus-bulletin-2021-to-2022-week-48.pdf.

32. Ronina D.M., Polkhanova M.A. Administrative responsibility for violation of sanitary and epidemiological requirements for catering of the population. Security service in Russia: experience, problems, prospects. Monitoring, prevention and elimination of

natural and man-made emergencies: Materials of the international scientific and practical conference, St. Petersburg, October 28, 2021. — St. Petersburg: St. Petersburg University of the State Fire Service of the Ministry of Civil Defense, Emergencies and Disaster Response of the Russian Federation. 2021: P. 658-661. (In Russ.)

33. Mozhukhina N.A., Metelitsa N.D., Yeregin G.B., et al. Features of sanitary and epidemiological expertise of re-planning projects of public catering facilities located in residential buildings. Health is the basis of human potential: problems and solutions. 2020; №15(1): P. 427-439. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Сапега Елена Юрьевна — ведущий научный сотрудник, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций, к.м.н.; тел.: 8(4212)46-18-52, e-mail: evi.khv@mail.ru

Бутакова Людмила Васильевна — научный сотрудник Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций; тел.: 8(4212)46-18-52, e-mail: evi.khv@mail.ru

Троценко Ольга Евгеньевна — директор Хабаровского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии; тел.: 8(4212)32-52-28, e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БЕШЕНСТВА В КАМЕРУНЕ

Э.Э.К. Юмба, А.А. Кузин, А.Е. Зобов

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

Modern aspects of rabies in Cameroon

E.A.C. Youmba, A.A. Kuzin, A.E. Zobov

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

Резюме

В статье изложены результаты эпидемиологического исследования заболеваемости бешенством населения Республики Камерун в период с 2014 по 2022 г. Представлена система эпидемиологического надзора и мониторинга бешенства в Камеруне. По данным Всемирной организации здравоохранения, бешенство людей и животных признано эндемичным для Центральной Африки в целом, а в Камеруне, в частности, это инфекционное заболевание классифицируется как первый приоритетный зооноз в рамках реализации Национальной программы профилактики и борьбы с возвращающимися и вновь возникающими зоонозами (PNPLZER). Уровень средне-многолетней заболеваемости бешенством, зарегистрированный в период с 2014 по 2022 г., составил 405,7% (95% ДИ: 401,9–409,5%). По результатам ретроспективного эпидемиологического анализа представлена динамика случаев бешенства среди людей в Камеруне в соответствии с данными, зарегистрированными в оперативном центре чрезвычайных ситуаций общественного здравоохранения (CCOUSP). Самые высокие показатели были зафиксированы в период с 2018 г. (547,4%) по 2019 г. (276,8%), а самые низкие с 2021 г. (10,7%) по 2022 г. (3,1%). Для выявления социально-демографических факторов риска проведено обследование очагов бешенства с использованием специально разработанных анкет (карт сбора эпидемиологической информации). Картирование зарегистрированных случаев бешенства у людей было проведено для 10 административных районов страны с использованием программы LTR QGIS (квантовая ГИС), которая позволила показать распределение случаев заболевания по территории страны и динамику во времени. Установлено, что распределение случаев заболевания по территории не всегда зависит от плотности населения в административных районах, а связано с конкретными социально-демографическими факторами риска, такими как профессия, пол, возраст, тип животного-резервуара вируса, которые влияют на активность циркуляции возбудителя среди естественных хозяев.

Ключевые слова: эпидемиологический анализ, эпидемиологический надзор, мониторинг, вирус бешенства (бешенство), геоинформационная система (ГИС), QGIS (квантовая ГИС), Республика Камерун (Камерун).

Abstract

The article presents the results of an epidemiological study of the incidence of rabies in the population of the Republic of Cameroon in the period from 2014 to 2022. The system of epidemiological surveillance and monitoring of rabies in Cameroon is presented. According to WHO, human and animal rabies is recognized as endemic to Central Africa as a whole, and in Cameroon, in particular, this infectious goiter is classified as the first priority zoonosis within the framework of the National Program for the Prevention and Control of Recurrent and Re-emerging Zoonosis (PNPLZER). The average annual incidence of rabies recorded between 2014 and 2022 was 405.7% (95% CI: 401.9% – 409.5%). Based on the results of a retrospective epidemiological analysis, the dynamics of rabies cases among people in Cameroon is presented in accordance with data recorded at the Operational Center for Public Health Emergencies (CCOUSP). The highest rates were recorded in the period from 2018 (547.4%) to 2019 (276.8%), and the lowest in 2021 (10.7%) to 2022 (3.1%). To identify socio-demographic risk factors, a survey of rabies foci was conducted using specially designed questionnaires (epidemiological information collection cards). Mapping of registered cases of rabies in humans was carried out for 10 administrative regions of the country using the LTR QGIS (quantum GIS) program, which allowed us to show the distribution of cases across the country and dynamics over time. It has been established that the distribution of cases of the disease across the territory does not always depend on the population density in administrative districts, but is associated with specific socio-demographic risk factors such as profession, gender, age, type of animal reservoir of the virus, which affect the activity of the pathogen circulation among natural hosts.

Key words: epidemiological analysis, epidemiological surveillance, monitoring, rabies virus (rabies), geographic information system (GIS), QGIS (quantum GIS), Republic of Cameroon (Cameroon).

Введение

Бешенство — это вирусная зоонозная инфекция, вызываемая вирусом бешенства, а также другими РНК-вирусами с отрицательной цепью, относящимися к роду *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*. Она сохраняется на территориях, где бешенство собак не контролируется и где наиболее уязвимым группам населения не доступна постконтактная профилактика (PER) [1–3]. Программы эпидемиологического надзора и борьбы с бешенством, основанные на эффективной вакцинации и управлении популяцией собак, привели к ликвидации бешенства среди домашних животных. Однако бешенство остается проблемой здравоохранения в развивающихся странах, где собаки остаются основным резервуаром инфекции, обеспечивающим передачу возбудителя бешенства [1, 4]. С популяцией собак связаны причины почти 99% смертей среди людей. Поэтому крайне важно понимать факторы, влияющие на передачу и поддержание бешенства в популяциях собак, и эффективность вакцинации [5]. Следует отметить, что о случаях бешенства сообщается редко и фактическая эпидемическая и эпизоотическая обстановка существенно напряженнее, нежели та, которая предполагается согласно получаемым данным о регистрируемой заболеваемости (ВОЗ, 2023). Заражение бешенством может произойти не только при укусе, но и при внедрении вируса в предрасположенный к болезни организм через поврежденную кожу и слизистые оболочки, загрязненные слюной больного животного. Возможен и алиментарный путь заражения при поедании трупов животных, павших от бешенства, и травмировании слизистой ротовой полости острыми осколками костей [6, 7]. Основным средством борьбы с бешенством является постконтактная иммунизация [8]. Хотя бешенство приводит к летальному исходу при появлении клинических симптомов, его можно предотвратить с помощью предконтактной или постконтактной профилактической иммунизации (PER и PrEP соответственно). Смертность среди людей сохраняется в странах с низким и средним уровнем дохода, где болезнь эндемична в популяциях животных [9, 10].

Несмотря на то, что фактическая эпидемическая и эпизоотическая обстановка в Камеруне гораздо напряженнее той, которая характеризуется официальными данными, в стране имеется целый ряд факторов, негативно влияющих на её динамику. К ним относится, например, нехватка медицинского персонала, прошедшего подготовку по установленным случаям заболевания бешенством, незнание или пренебрежение населением опасности, которую представляет невакцинированное животное, ограниченный доступ к ветеринарным

препаратам и ветеринарной помощи и ряд других факторов.

С учётом изложенного, в целях улучшения качества эпидемиологического надзора и оптимизации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий представляется целесообразным изучить региональные особенности распределения заболеваемости бешенством по регионам на территории Камеруна.

Цель исследования — выявить региональные особенности распространения случаев бешенства, социально-демографические факторы риска, влияющие на его распространение и показать необходимость совершенствования стратегий, применяемых для эпидемиологического надзора за бешенством у людей в Камеруне.

Материалы и методы исследования

Информация о системе эпидемиологического надзора за бешенством была собрана на уровне оперативного центра по чрезвычайным ситуациям общественного здравоохранения (CCOUSH). Данные о количестве зарегистрированных случаев в период с 2014 по 2022 г. были получены из базы данных Управления по борьбе с болезнями, эпидемиями и пандемиями (DLMEP) и онлайн-базы данных DHIS2 Камеруна. Данные включали количество зарегистрированных подозрительных случаев, количество смертей по регионам и годам, а также подтверждение случаев заболевания в диагностической лаборатории.

В связи с низкой информативностью имеющихся первичных учётных документов была разработана специальная индивидуальная анкета, при помощи которой были получены данные о случаях, зарегистрированных на уровне определённых медицинских учреждений. Анкета содержит следующие разделы: информация о пациенте, признаки и симптомы, неврологические признаки и симптомы, факторы экспозиции, лабораторная информация, данные наблюдения за пациентом.

Определение регионов Камеруна, в которых производился отбор проб, было произведено после их ранжирования по количеству случаев заболевания (с 2018 г.). Первые 4 ранговых места заняли Центральный, Северный, Прибрежный и Южный регионы Камеруна. Отбор для анкетирования среди пациентов со случаями, подозрительными на бешенство, проводился случайным образом в 8 медицинских округах из расчёта 2 округа на регион. В состав исследуемой группы вошли 194 человека, проживающие в городских районах и получившие экстренную постконтактную вакцинопрофилактику. Кроме того, была изучена медицинская учётно-отчётная документация по 7 зарегистрирован-

ным смертельными исходам у лиц, не получивших вакцинопрофилактику.

Исследование включало несколько этапов. На подготовительном этапе были получены необходимые административные и этические разрешения на сбор данных, проведено извлечение, сбор и анализ сведений о случаях бешенства среди населения из национальной базы данных, выявление регионов с наибольшим количеством случаев заболевания и смертей, а также случайный выбор медицинских учреждений для анкетирования в выбранных регионах. На основном этапе проведено анкетирование пациентов при помощи разработанной анкеты, сформированы базы данных полученных результатов. На заключительном этапе были проведены обработка и анализ полученных данных, рассчитаны уровни заболеваемости бешенством людей.

Картирование было выполнено с использованием программного обеспечения QGIS (квантовая ГИС) версия 3.32.3 Лима длинной версии (LTR). Демографические данные были собраны на уровне Центрального бюро переписи и изучения населения Камеруна (BUCREP).

Результаты исследования

Бешенство является эндемичным заболеванием в Камеруне и классифицируется как первый приоритетный зооноз в рамках реализации Национальной программы профилактики и борьбы с возвращающимися и вновь возникающими зоонозами (PNPLZER) [5, 11, 12]. В 1980–1990-е гг. система эпидемиологического надзора за бешенством людей и собак в Камеруне была неструктурированной. В связи с созданием в Министерстве здравоохранения Камеруна специализированной структуры — PACE (панафриканская программа по борьбе с эпизоотиями) в 2004 г. и пересмотром SIMR (комплексный эпидемиологический надзор за заболеваниями и ответные меры) в 2011 г. произошло существенное усиление информационного обеспечения эпидемиологического надзора за бешенством людей и собак, что позволило констатировать эндемичность этого заболевания в стране. В свою очередь, эпизоотическая обстановка по бешенству у диких животных в Камеруне ещё недостаточно изучена [13–15]. Диагностика случаев бешенства проводится Центром Пастера Камеруна (ЦПК), который является одной из справочных лабораторий для 7 южных регионов Камеруна [16]. В свою очередь, образцы, происходящие из северных районов Камеруна (Крайний Север, Норт и Адамауа), направляются в национальную ветеринарную лабораторию (ЛАНАВЕТ) [1]. В отсутствие действующей на протяжении нескольких лет национальной стратегии эпидемиологического надзора и борьбы с бешенством фактический

ущерб от него среди людей и животных в Камеруне, вероятно, недооценивается, как и в других африканских странах. В Камеруне проводятся некоторые мероприятия по борьбе с бешенством, такие как ежегодная скидка на вакцинацию домашних животных и нерегулярные кампании по радиосвязи, но их фактический эффект остается неизвестным [17]. Информация о случаях заражения людей бешенством, скорее всего, занижена из-за неадекватной имеющейся информации [18, 19]. Бешенство входит в число заболеваний, находящихся под наблюдением в МИНСАНТЕ и МИНЕПИИ [13]. Этот мониторинг был введен в действие в 2011 г. и проводится пассивно и активно у животных и пассивно у людей. Чтобы разорвать пути передачи инфекции от животных к человеку, стратегия элиминации сочетает в себе организацию кампаний массовой вакцинации собак, уход за людьми, подвергшимися нападению бешеных животных, повышение осведомлённости широкой общественности и эпидемиологический надзор за бешенством. По данным Центра Пастера, в Камеруне в 2010–2013 гг. в 74,2% биологических образцов, взятых у собак, был положительный результат теста, а в период с 2012 по 2016 г. — в среднем 64,8% случаев [1, 20]. Все случаи, проанализированные в ЛАНАВЕТ, имели положительное подтверждение.

Система эпидемиологического надзора за бешенством человека в Камеруне (рис. 1) направлена на быстрое выявление sporadических случаев и вспышек бешенства, оперативное и надлежащее реагирование, выявление зон риска, оценку последствий, связанных с заболеваемостью. Оно носит преимущественно пассивный характер и осуществляется путем немедленного уведомления о подозрительных случаях бешенства, как описано в техническом руководстве по комплексному эпидемиологическому надзору за заболеванием и ответным мерам (SIMR, 2011). Стремясь повысить чувствительность этой системы за бешенством, Министерство здравоохранения Камеруна с 2012 г. ввело уведомление о случаях укусов собак со стороны местных органов эпидемиологического надзора. Наблюдение за укусами собак позволяет обратиться в сектор охраны здоровья животных с подозрением на эпизоотию собачьего бешенства. Законодательная и нормативная база борьбы с бешенством в Камеруне регулируется рядом законов, указов и постановлений. Однако, несмотря на это, в Камеруне нет национального плана борьбы с бешенством, хотя и реализуется национальная программа борьбы с инфекционными зоонозами. Законы о борьбе с бешенством, определяющие общую стратегию борьбы с бешенством животных, существуют, но не применяются [20].

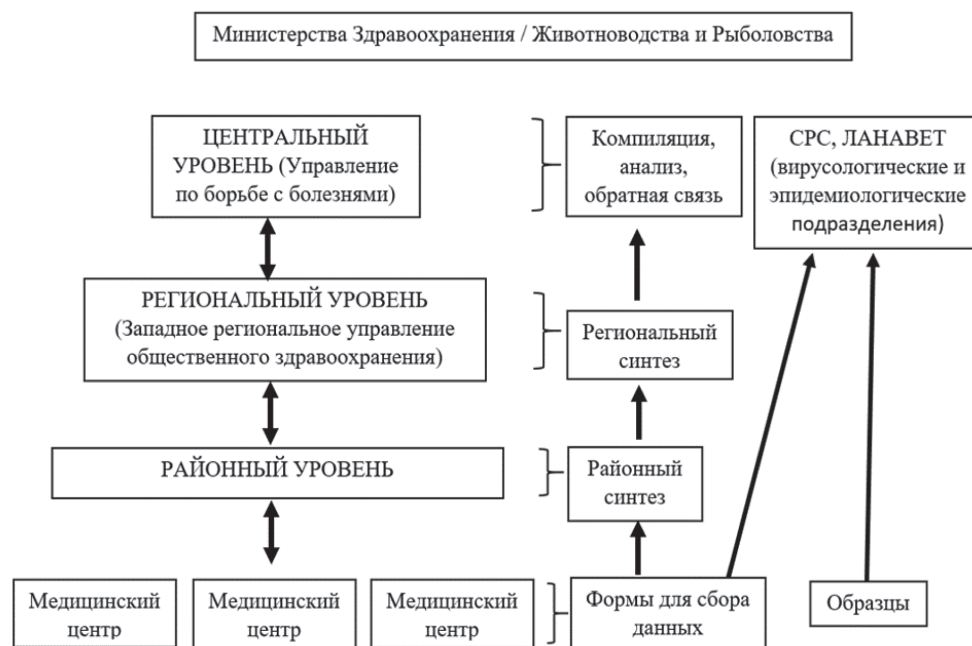


Рис. 1. Система эпидемиологического надзора за бешенством в Камеруне (Матурин Сирил Теджиокем, 2015)

Данные по бешенству на уровне управления по борьбе с болезнями, эпидемиями и пандемиями представлены в агрегированном виде с 2014 г. База содержит количество зарегистрированных подозрительных случаев и смертей по годам и регионам. В организационной структуре ССОУСП нет подразделения, специально отвечающего за эпидемиологический надзор и борьбу с болезнями зоонозного происхождения, а в формах первичных медицинских учётных документов отсутствует блок эпидемиологической информации. Тем не менее, существует координационный центр, отвечающий за обеспечение информационного взаимодействия между Министерством здравоохранения и диагностическими лабораториями, что позволяет осуществлять эпидемиологический надзор, но в ограниченном объёме. С 2014 по 2022 г. среднемноголетний уровень летальности от бешенства составлял 405,7%. Наибольшее количество случаев было зарегистрировано в 2018 г. (547,4%) и 2019 г. (276,7%), что соответствует периоду внедрения системы онлайн-мониторинга DHIS2 в стране. Распределение случаев бешенства за вышеуказанный период показывает, что в Центральном и Прибрежном регионах были зарегистрированы самые высокие среднемноголетние показатели заболеваемости в диапазоне 282,9% (95% ДИ: 282,4% — 283,4%) и 166,7% (95% ДИ: 166,4% — 167%) соответственно. Наименее поражённым регионом является Восточный: 7,6% (95% ДИ: 7,2% — 8%).

В период с 2014 по 2022 г. случаи бешенства были зарегистрированы во всех 10 регионах Камеруна (рис. 2). По оценкам специалистов, в 2018 г.

популяция собак в Камеруне составляла 695 001 особь, в том числе 320 534 домашних и 374 467 бродячих собак [21]. В ряде регионов с 2015 г. проводится кампания по массовой вакцинации домашних и бродячих собак и другие программы профилактики бешенства (МИНЕПИЯ, 2017).

В 2017 г. созданная система эпидемиологического надзора позволила выявить существенное количество случаев бешенства, что привело к принятию определённых противоэпидемических мер, таких как массовая вакцинация собак, кампании по повышению осведомлённости населения и т. д.

Заболеваемость бешенством населения в Камеруне с 2014 по 2022 г. демонстрирует волнообразную динамику с периодом подъёма в 2018 — 2019 гг. и последующим спадом. Это может быть связано с внедрением системы DHIS2 (информационное программное обеспечение для районного здравоохранения), после которого значительно увеличилось количество сведений о выявленных случаях заболевания, а также с дополнительными мерами по искоренению бешенства с помощью кампаний вакцинации бездомных собак, кампаний бесплатного скрининга и учебных занятий с населением об опасности, которую представляет бешенство.

По результатам проведённого анкетирования установлено, что никто из респондентов никогда не получал вакцину против бешенства и не знает о концепции иммунопрофилактики этого заболевания.

Подтверждение диагноза в лабораторных условиях было произведено только в 2 случаях (1% вы-

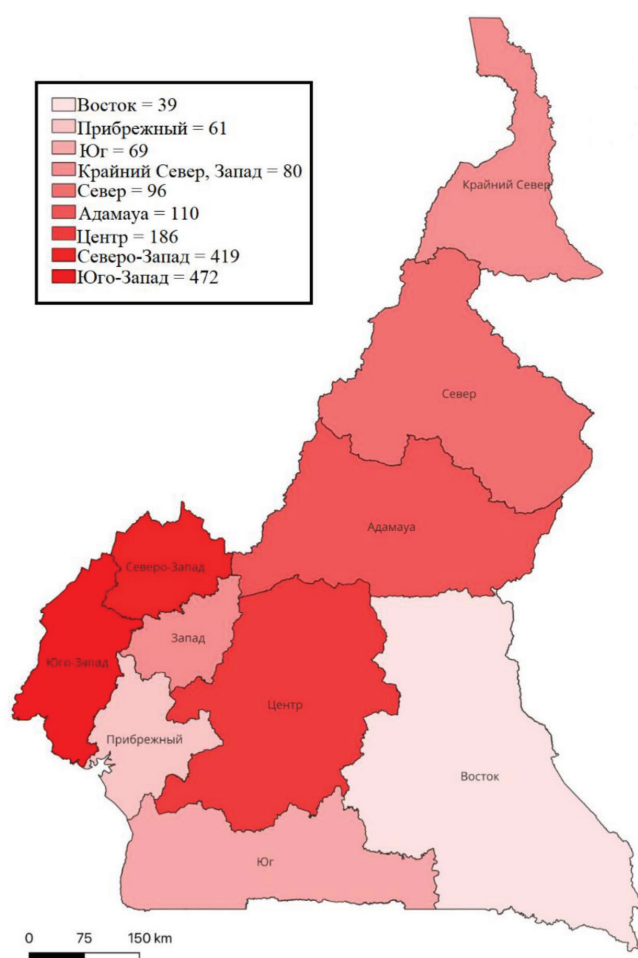


Рис. 2. Распределение случаев бешенства на территории Камеруна с 2014 по 2022 г.

борки) у жителей Северного региона после укуса домашних собак. В остальных 192 случаях лабораторного подтверждения не было получено.

Оценка распространённости по гендерному признаку показывает относительно равномерное распределение случаев бешенства среди женского (53,2%) и мужского (46,8%) пола. Необходимо отметить, что при оценке распределения зарегистрированных случаев заболевания по возрастным группам была выявлена группа по наибольшему риску нападения бездомных или домашних животных и заражения вирусом бешенства — девочки в возрасте от 5 до 14 лет (рис. 3).

Это может быть связано с отсутствием настороженности родителей в профилактике бешенства, а также незнанием детьми внешних проявлений заболевания у животных, в связи с чем риск нападения на ребёнка при попытках игры или ухода за ними значительно повышается.

Анализ распространённости случаев заболевания по профессиям (рис. 4) показывает, что группами риска являются, во-первых, студенты и школьники (66,2%), домохозяйки (12,4%), затем

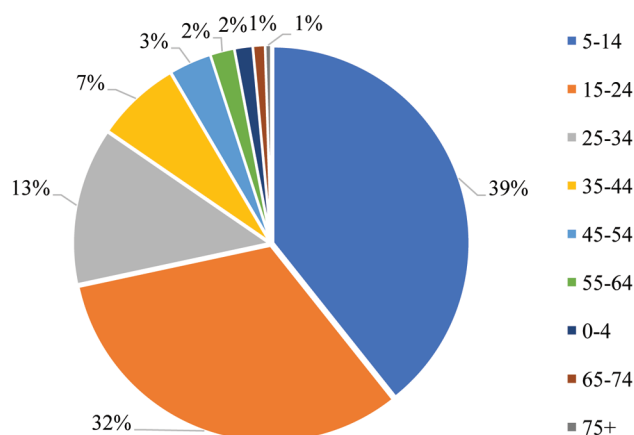


Рис. 3. Распределение случаев заболевания бешенством по возрастным группам населения Камеруна в 2018 — 2022 гг.

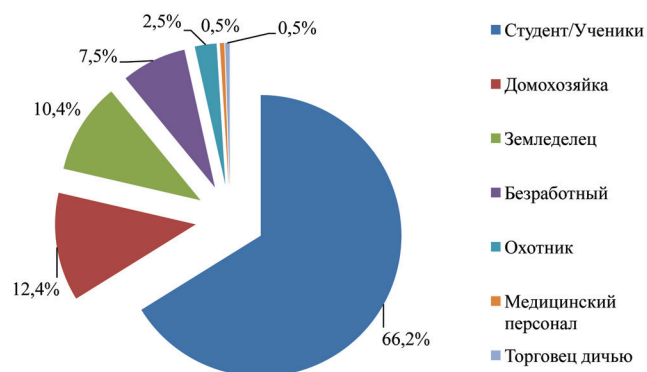


Рис. 4. Распределение случаев заболевания бешенством среди различных профессиональных групп населения Камеруна в 2018 — 2022 гг.

фермеры (10,4%), за которыми следуют безработные (7,5%) и, наконец, охотники-промысловики (2,5%). Медицинские работники и работники торговли (торговцы дичью) составляют минимальные доли по 0,5% соответственно.

По результатам исследования было установлено, что 59,7% случаев были вызваны нападением заболевших домашних собак по сравнению с 40,3% бродячих собак. Случаев заражения от диких животных зарегистрировано не было.

Распределение по типу инфицирующего контакта показало, что в 98% случаев это были укусы потенциально инфицированных животных и лишь 2% — оцарапывание.

Необходимо отметить, что проблемным вопросом в организации иммунопрофилактики является отсутствие легитимных данных о генотиповом составе вирусов, вызывающих бешенство, на всей территории Камеруна. Это связано с отсутствием либо крайне малым количеством проводимых молекулярно-генетических исследований.

Так, исследование, проведённое в Камеруне с 2014 по 2018 г., выявило генотипический пей-

заж возбудителей бешенства, циркулирующих в 21 предполагаемом случае бешенства человека (клада космополитов: субклад Африка-1a и 1b и клада Африка-2), но других данных, позволяющих сравнить этот пейзаж с 10 регионами Камеруна, до настоящего времени в необходимом объёме нет. Кроме того, представляется необходимым определение потенциальной роли в развитии бешенства человека других РНК-вирусов, относящихся к роду *Lyssavirus* семейства *Rhabdoviridae*, циркулирующих в популяциях диких животных [16].

Начиная с 2016 г., некоторые исследователи, в том числе из группы GREZOSP (исследовательская группа по эпидемиологии зоонозов и общественному здравоохранению), выдвигают гипотезу о возможной взаимосвязи между глобальным потеплением и увеличением числа случаев бешенства, особенно дикого происхождения.

В Камеруне, как и в целом в Африке, домашние животные обычно используются в качестве средства личной защиты и охраны имущества, привлекаются к охоте и отдельным сферам фермерства. Однако наблюдение за состоянием здоровья этих животных (включая вакцинацию, своевременную ветеринарную помощь) в подавляющем большинстве случаев не осуществляется, что является наиболее значимым фактором формирования эпидемиологических и эпизоотологических рисков, а также способствует реализации путей передачи вируса.

Несмотря на актуальность бешенства, антирабическая вакцина не входит в профилактический календарь вакцинации в Камеруне. Кроме того, и другие аспекты, такие как настороженность в отношении инфицирования, информирование населения и местных органов управления о концепциях вакцинации домашних и диких животных против бешенства, об эпидемиологическом надзоре, исследованиях и рисках, связанных с бешенством, по-прежнему остаются актуальными проблемами, которые необходимо активно развивать и своевременно решать.

Заключение

Таким образом, эпидемиологическая ситуация с бешенством человека в Камеруне, как и во всей остальной Африке, остается напряжённой и довольно сложной, несмотря на разработку инструментов, направленных на его профилактику. Заболевание распространено во всех 10 административных регионах Камеруна как среди животных, так и среди людей. Оно характеризуется низким качеством и недостаточной эффективностью эпидемиологического и эпизоотического надзора за заболеваемостью людей и животных, слабым лабораторным обеспечением, недостаточным количеством и качеством данных, представляемых национальным ор-

ганам власти о случаях заболевания, незнанием или пренебрежением населением опасности, которую представляет человеческое бешенство, невыполнением требований федерального и регионального законодательства. Формированию и поддержанию эпидемиологического и эпизоотологического неблагополучия по бешенству способствует несоблюдение ветеринарных правил владельцами домашних животных. Показано, что распространённость случаев бешенства, вызванного дикими животными, до сих пор остаётся неопределённой.

Таким образом, меры по контролю и защите людей и животных для эрадикации или снижения заболеваемости бешенством должны учитывать факторы риска, влияющие на распространение и сохранение вируса, а также и социально-экономические факторы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Sadeuh-Mba S.A., Besong, L., Demanou M., et al. Laboratory data of dog rabies in southern Cameroon from 2010 to 2013 // BMC Res Notes 7. 2014. 905C. doi:10.1186/1756-0500-7-905
2. William H. Wunner., Karl-Klaus Conzelmann. Chapter 2 — Rabies virus // Rabies (Fourth Edition). 2020. С. 43-81. doi:10.1016/B978-0-12-818705-0.00002-9.
3. Parize P., Dacheux L., Bourhy H. Rage [Rabies] // Rev Prat. 2019 Apr;69(4):423-428. French. PMID: 31626500.
4. Wallace RM., Cliquet F., Fehlner-Gardiner C., et al. Role of Oral Rabies Vaccines in the Elimination of Dog-Mediated Human Rabies Deaths // Emerg Infect Dis. 2020; 26(12):1-9. doi:10.3201/eid2612.201266
5. Bourhy H., de Melo G.D., Tarantola A. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage [New aspects of rabies control] // Bull Acad Natl Med. 2020;204(9):1000-1009. doi:10.1016/j.banm.2020.09.036
6. Заволока, А.А. О бешенстве / А.А. Заволока [и др.] // Vetpharma. — Сентябрь 2013. — Т. 4. — С. 24—31.
7. Гаврилов, А.В. Бешенство : учебное пособие / А.В. Гаврилов, А.В. Зотова. — Благовещенск, 2020. — 38 с.
8. Groleau G. Rabies // Emerg Med Clin North Am. 1992 May; 10(2):361-8. PMID: 1559475.
9. Lodha L., Manoor Ananda A., Mani R.S. Rabies control in high-burden countries: role of universal pre-exposure immunization // Lancet Reg Health Southeast Asia. 2023; 19:100258. Published 2023 Aug 1. doi:10.1016/j.lansea.2023.100258
10. Fooks A.R., Banyard A.C., Horton D.L., Johnson N., McElhinney L.M., et al. Current status of rabies and prospects for elimination // Lancet. 2014. Т. 384:1389—1399. doi : 10.1016/S0140-6736(13)62707-5 PMID: 24828901
11. Preparedness and response, One Health in action. « zoonotic disease prioritization for inter-sectoral engagement in Cameroon. Yaoundé, Cameroon ». march 3—4, 2016. С. 15.
12. Roger HEMPO. Les zoonoses majeures au Cameroun et leur incidence sur la population humaine: proposition d'un plan de lutte. Thèse. Université Cheikh Anta Diop. Sénégal. 1988. 157p.
13. Ministère de la Santé Publique du Cameroun. Plan strategique integre d'elimination de la rage humaine d'origine canine au Cameroun 2018 — 2030. Yaoundé, Avril 2018

14. Литусов, Н.В. Вирус бешенства : иллюстрированное учебное пособие / Н.В. Литусов. — Екатеринбург: УГМУ, 2018 — 21 с.

15. Dah I., Poueme Namegni R.S., Mouiche Mouliom M.M., et al. Prevalence and public health significance of rabies virus in bats in the North Region of Cameroon // *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(10):e0010803. Published 2023 Oct 23. doi:10.1371/journal.pntd.0010803

16. Sowe Wobessi J.N., Dibongue E., Tejiokem M.C., Njouom R., Sadeuh-Mba S.A. Detection and molecular characterization of rabies virus isolates from humans in Cameroon // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2023; Volume 105, Issue 1: 115834. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2022.115834

17. Sadeuh-Mba S.A., Momo J.B., Besong L., Loul S., Njouom R. Molecular characterization and phylogenetic relatedness of dog-derived Rabies Viruses circulating in Cameroon between 2010 and 2016 // *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(10):e0006041. Published 2017 Oct 30. doi:10.1371/journal.pntd.0006041

18. Sofeu C.L., Broban A., Njifou Njimah A., et al. Improving systematic rabies surveillance in Cameroon: A pilot initiative and results for 2014-2016 // *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(9):e0006597. Published 2018 Sep 6. doi:10.1371/journal.pntd.0006597

19. Ndukum J.A., Tchoumboue J., Tong J.C. Canine and Human Rabies in Cameroon // *Tropical Veterinarian.* 2002; 20:162-168. doi:10.4314/tv.v20i3.4497

20. Mathurin Cyrille Tejiokem. Rabies Situation in Cameroon: Role of a pilot initiative of surveillance system reinforcement in improving health authorities awareness. June 9-11, 2015, Gauteng, South Africa. 53p.

21. Kouamo J., Kana A.G.D., Dongmo C.C.Z. The study of prevalence and associated risk factors of diseases and other clinical conditions diagnosed in dogs and cats in Douala city, Cameroon // *Revue Vétérinaire Clinique.* 2021; Volume 56, Issue 2: 47-61. doi:10.1016/j.anicom.2021.01.001.

References

1. Sadeuh-Mba SA, Besong L, Demanou M. et al. Laboratory data of dog rabies in southern Cameroon from 2010 to 2013. *BMC Res Notes* 7. 2014; Pages 905. doi:10.1186/1756-0500-7-905

2. William H. Wunner, Karl-Klaus Conzelmann. Chapter 2 — Rabies virus. *Rabies (Fourth Edition).* 2020; Pages 43-81. doi:10.1016/B978-0-12-818705-0.00002-9.

3. Parize P, Dacheux L, Bourhy H. Rage [Rabies]. *Rev Prat.* 2019 Apr;69(4):423-428. French. PMID: 31626500.

4. Wallace RM, Cliquet F, Fehlner-Gardiner C, et al. Role of Oral Rabies Vaccines in the Elimination of Dog-Mediated Human Rabies Deaths. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(12):1-9. doi:10.3201/eid2612.201266

5. Bourhy H, de Melo GD, Tarantola A. Nouveaux aspects de la lutte contre la rage [New aspects of rabies control]. *Bull Acad Natl Med.* 2020;204(9):1000-1009. doi:10.1016/j.banm.2020.09.036

6. Zavoloka AA, Zavoloka AnA, Zavoloka AA, Zavoloka Andriy A. About rabies. *Vetpharma.* September 2013; 4:24 — 31. (In Russ).

7. Gavrilov AV, Zotova AV. Rabies/A study guide. Blagoveshchensk, 2020; 38p.

8. Groleau G. Rabies. *Emerg Med Clin North Am.* 1992 May; 10(2):361-8. PMID: 1559475.

9. Lodha L, Manoor Ananda A, Mani RS. Rabies control in high-burden countries: role of universal pre-exposure immunization. *Lancet Reg Health Southeast Asia.* 2023; 19:100258. Published 2023 Aug 1. doi:10.1016/j.lansea.2023.100258

10. Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, et al. Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet.* 2014; 384: 1389 — 1399. doi:10.1016/S0140-6736(13)62707-5 PMID: 24828901

11. Preparedness and response, One health in action. « zoonotic disease prioritization for inter-sectoral engagement in Cameroon. Yaoundé, Cameroon ». March 3 — 4, 2016: 15.

12. Roger HEMPO. Les zoonoses majeures au Cameroun et leur incidence sur la population humaine: proposition d'un plan de lutte. Thèse. Université Cheikh Anta Diop. Sénégal. 1988. 157p.

13. Ministère de la Santé Publique du Cameroun. Plan strategique integre d'elimination de la rage humaine d'origine canine au Cameroun 2018 — 2030. Yaoundé, Avril 2018.

14. Litusov NV. Rabies virus. An illustrated tutorial. — Yekaterinburg: UGMU, 2018 — 21 p. (In Russ).

15. Dah I, Poueme Namegni RS, Mouiche Mouliom MM, et al. Prevalence and public health significance of rabies virus in bats in the North Region of Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(10):e0010803. Published 2023 Oct 23. doi:10.1371/journal.pntd.0010803

16. Sowe Wobessi JN, Deboguer E, Tejiokem MC et al. Detection and molecular characterization of rabies virus isolates from humans in Cameroon. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 2023; 105(1):115834. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2022.115834.

17. Sadeuh-Mba SA, Momo JB, Besong L, Loul S, Njouom R. Molecular characterization and phylogenetic relatedness of dog-derived Rabies Viruses circulating in Cameroon between 2010 and 2016. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017; 11(10):e0006041. Published 2017 Oct 30. doi:10.1371/journal.pntd.0006041

18. Sofeu CL, Broban A, Njifou Njimah A, et al. Improving systematic rabies surveillance in Cameroon: A pilot initiative and results for 2014-2016. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(9):e0006597. Published 2018 Sep 6. doi:10.1371/journal.pntd.0006597

19. Ndukum J Awah, Tchoumboue J, Tong JC. Canine and Human Rabies in Cameroon. *Tropical Veterinarian.* 2002; 20: 162-168. doi:10.4314/tv.v20i3.4497.

20. Mathurin Cyrille Tejiokem. Rabies Situation in Cameroon: Role of a pilot initiative of surveillance system reinforcement in improving health authorities awareness. June 9-11, 2015, Gauteng, South Africa. 53p.

21. Kouamo J, Kana AGD, Dongmo CCZ. The study of prevalence and associated risk factors of diseases and other clinical conditions diagnosed in dogs and cats in Douala city, Cameroon. *Revue Vétérinaire Clinique.* 2021; Volume 56, Issue 2:47-61. doi.org/10.1016/j.anicom.2021.01.001.

Авторский коллектив:

Юмба Эбен Энн Кэтрин — адъюнкт кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: umov2022@mail.ru

Кузин Александр Александрович — начальник кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: paster-spb@mail.ru

Зобов Андрей Евгеньевич — преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru



НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНОГО ТЯЖЕЛЫМ КОКЛЮШЕМ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.Н. Чупрова^{1,2}, И.В. Бабаченко^{1,3}

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

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

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

Cardiac arrhythmias in a patient with severe whooping cough in the first year of life (clinical case)

S.N. Chuprova^{1,2}, I.V. Babachenko^{1,3}

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

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

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

Резюме

Коклюш продолжает лидировать в группе управляемых инфекционных заболеваний. Доказано, что в грудном возрасте (особенно в первые 3 месяца жизни) больные чаще переносят тяжелые формы коклюша с развитием осложнений, включая апноэ и легочную гипертензию. Исследования, посвященные анализу нарушений ритма сердца у детей с коклюшем и связи их с тяжестью заболевания единичны. В статье представлен клинический случай больного тяжелым коклюшем первого года жизни. Несмотря на отсутствие характерного для тяжелой формы коклюша лейкоцитоза, состояние ребенка было расценено как тяжелое за счет эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией, асистолией. Выявление нарушений ритма сердца у детей с коклюшем является важным в определении тактики их лечения, необходимости дальнейшего наблюдения кардиологом.

Ключевые слова: тяжелый коклюш, дети первого года жизни, нарушения ритма сердца.

Abstract

Whooping cough continues to lead in the group of vaccine-controlled infectious diseases. It is proved that in infants (especially in the first three months of life) patients more often endure severe forms of whooping cough with the development of complications, including apnea and pulmonary hypertension. There are few studies analyzing heart rhythm disorders in children with whooping cough and their relationship to the severity of the disease. The article presents a clinical case of a patient with severe whooping cough of the first year of life. Despite the absence of leukocytosis characteristic of severe whooping cough, the child's condition was considered as severe due to episodes of apnea accompanied by desaturation and asystole. Detection of heart rhythm disorders in children with whooping cough is important in determining the tactics of their treatment and the need for further observation by a cardiologist.

Key words: severe whooping cough, children of the first year of life, cardiac arrhythmias.

Введение

Коклюш продолжает лидировать в группе управляемых инфекционных заболеваний [1, 2]. Доказано, что в грудном возрасте (особенно в первые 3 месяца жизни) больные чаще переносят тяжелые формы коклюша с негладким течением и развитием осложнений, включая апноэ и легочную гипертензию [3–5]. Развитие выраженной брадикардии и асистолии во время респираторных расстройств у больных коклюшем может также определять тяжесть их состояния и требовать проведения интенсивной терапии.

В доступных научных публикациях представлены единичные данные об аритмиях при коклюше, и, как правило, они посвящены только анализу ча-

стоты брадикардии, асистолии. Иногда вообще такой анализ не проводится [6, 7].

Caballero Mora F.J. et al. в 2012 г. продемонстрировали случай пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, частой предсердной экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии (по данным суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ) у ребенка 35-дневного возраста на фоне коклюша [8]. В 2013 г. в Соединенных Штатах Америки было проведено многоцентровое проспективное когортное исследование [9], представлены результаты наблюдения за 127 больными коклюшем, из них 105 (83%) — дети в возрасте до 3 месяцев. Искусственная вентиляция легких потребовалась 43% детей, летальный исход

был у 9,4% пациентов. Легочная гипертензия была выявлена у 12,5% и присутствовала у 75% умерших пациентов по сравнению с 6% выжившими ($p < 0,001$). Среднее количество лейкоцитов в крови было значительно выше у пациентов, нуждавшихся в искусственной вентиляции легких ($p < 0,001$), с легочной гипертензией ($p < 0,001$) и у тех, кто не выжил ($p < 0,001$). В ходе исследования был сделан вывод о связи повышенного уровня лейкоцитов и легочной гипертензии с высоким риском смертности при коклюше у детей. Брадикардия была зарегистрирована у 63% пациентов, 11% имели остановку сердца. Нарушения ритма сердца были выявлены у 22 из 127 детей больных коклюшем, что составляло 17%, у 16 из них диагностирована тяжелая степень тяжести заболевания, у 6 — летальный исход. Это единственная опубликованная работа с представленным анализом аритмий у больных тяжелым коклюшем, в которой J.T. Berger et al. (2013) показали связь аритмий (без указания вида) с летальностью в данной группе пациентов [9]. Нарушения сердечного ритма достоверно чаще встречались у умерших пациентов ($p = 0,0060$).

Клинический случай

Пациентка И. в возрасте 1 месяца переведена в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) из другого лечебного учреждения Санкт-Петербурга в связи с ухудшением состояния с основным диагнозом: А 37.0. — Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*. Диагноз был выставлен на основании общепринятых диагностических критериев и подтвержден выявлением ДНК *B. pertussis* в мазке из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Из анамнеза известно, что девочка заболела 9 дней назад, когда на фоне нормальной температуры тела появились сухой кашель, насморк. Педиатром выстав-

лен диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция», рекомендованы свечи с интерфероном альфа-2b. Через неделю кашель стал приступообразным, некоторые эпизоды заканчивались срыгиванием, в связи с чем больная была госпитализирована в один из стационаров Санкт-Петербурга. Несмотря на проводимую антибактериальную, ингаляционную терапию в течение 2 сут, состояние девочки ухудшилось: стала вялой, регистрировались эпизоды апноэ, сопровождающиеся десатурацией до 80%. Больная переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ДНКЦИБ. При поступлении кожные покровы бледные, микроциркуляция не нарушена. Температура тела 36,8°C. В легких дыхание жесткое, ЧД 35 в мин, хрипы не выслушивались. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом 98–100%. Визуально область сердца не изменена, перкуторно границы относительной сердечной тупости соответствовали возрастной норме. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушивались. АД 98/50 мм рт. ст. По прикроватному монитору регистрировался синусовый ритм с ЧСС 130–140 уд/мин. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

В общеклиническом анализе крови регистрировали незначительный лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$) за счет лимфоцитоза (73%). Несмотря на отсутствие характерного для тяжелой формы коклюша лейкоцитоза, состояние больной было расценено как тяжелое за счет эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией.

При проведении 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 145–148 уд/мин. ЭОС не отклонена (рис. 1).

Электрокардиографические параметры соответствовали возрастной норме. По данным транс-

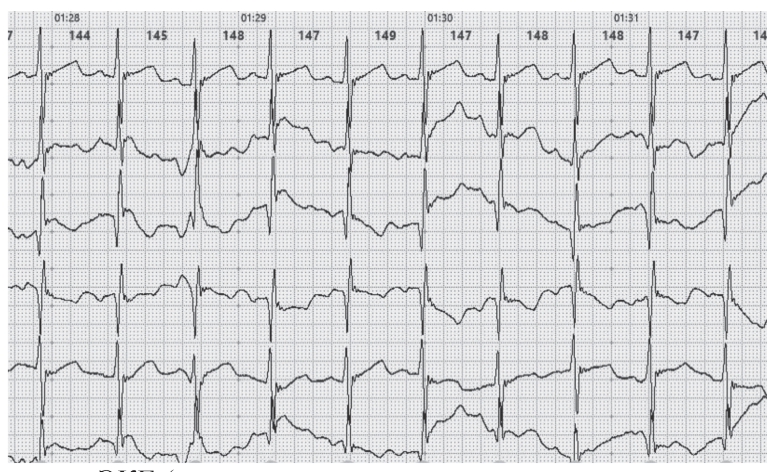


Рис. 1. Фрагмент ЭКГ (стандартные отведения и усиленные от конечностей, скорость записи 50 мм/с, вольтаж 10 мм/мВ) больной коклюшем И.

торакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвуковой прибор Philips EPIQ 5 (Нидерланды), полости сердца не увеличены (оценка по Detroit Z-score). Систолическая функция правого и левого желудочков в норме. Створки клапанов без особенностей. Систолическое раскрытие полулунных клапанов и диастолическое раскрытие атриовентрикулярных клапанов не ограничены. Патологическая регургитация не выявлена. Нижняя полая вена и легочная артерия не расширены. Давление в легочной артерии в норме.

За время наблюдения в ОРИТ отмечались частые (более 20 за сутки) эпизоды спазматического кашля, сопровождавшиеся периодически апноэ, десатурацией (до 80%). Девочка была проконсультирована кардиологом. Учитывая эпизоды задержки дыхания, включая апноэ, несмотря на отсутствие фоновой кардиальной патологии, рекомендовано проведение суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ). Все эпизоды апноэ сопоставлялись с данными суточной записи ЭКГ (прикроватного монитора и ХМ ЭКГ). Во время проведения исследования (комплекс суточного мониторирования ЭКГ «Миокард-Холтер-2») регистрировался синусовый ритм. Средняя ЧСС составила 142 уд/мин, что соответствовало возрастной норме, максимальная — 170 уд/мин. Выявлены два эпизода нарушений ритма сердца: 1) асисто-

лия продолжительностью 3020 мс, замещающий суправентрикулярный ритм с ЧСС 37–53 уд/мин (рис. 2); 2) эпизод снижения ЧСС с 146 уд/мин до выраженной брадикардии 58 уд/мин, без развития асистолии; единичная суправентрикулярная (S) экстрасистола (рис. 3).

Вышеописанные нарушения ритма сердца регистрировались во время апноэ, сопровождающегося десатурацией менее 80% (1 эпизод), и задержки дыхания продолжительностью менее 10 с (2 эпизод), развившихся на фоне спазматического кашля.

Учитывая стойкий синусовый ритм, нормальные значения средней ЧСС, адекватный прирост ЧСС, отсутствие диагностически значимых пауз ритма (вне эпизодов апноэ), выявленные изменения не могли трактоваться как проявление патологии синусового узла, а были расценены как рефлексорная брадикардия, асистолия. Все эпизоды задержки дыхания сопровождались снижением ЧСС, а во время апноэ регистрировались нарушения ритма сердца в виде замещающего суправентрикулярного ритма, выраженной брадикардии, асистолии, сопровождающихся десатурацией менее 80%. На фоне проводимой терапии состояние пациентки нормализовалось, и она была выписана домой. Однако, учитывая тяжесть заболевания, эпизоды апноэ на фоне спазматического кашля,

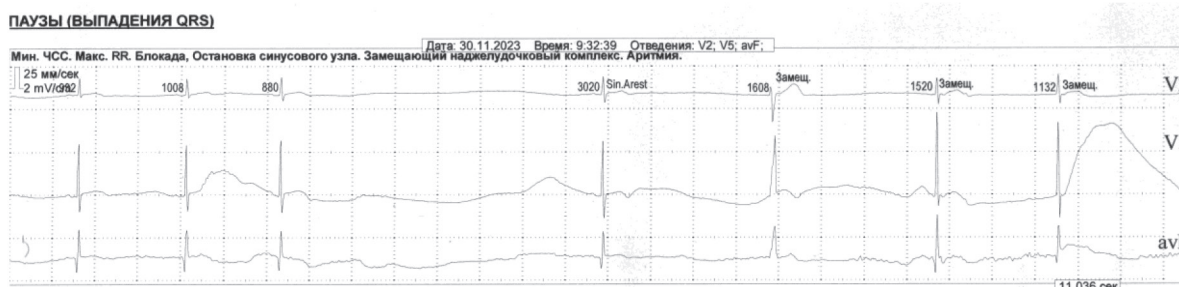


Рис. 2. Фрагмент ХМ ЭКГ (скорость записи 25 мм/с). Нарушения ритма сердца, зарегистрированные во время апноэ на фоне спазматического кашля, у больной коклюшем Ц.

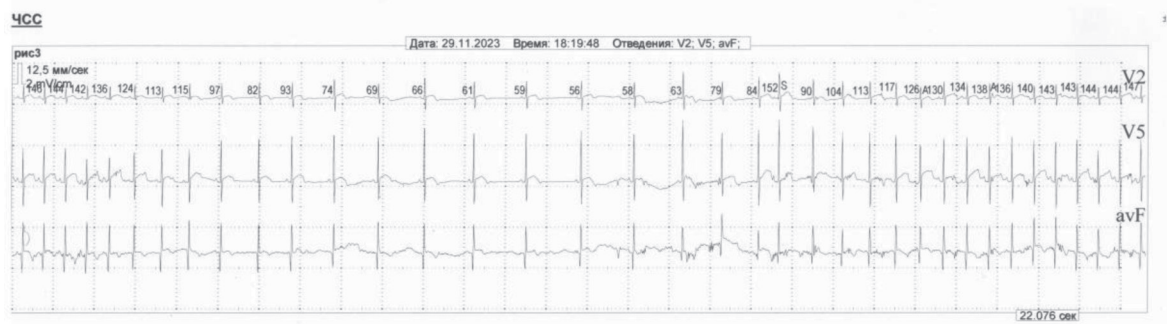


Рис. 3. Фрагмент ХМ ЭКГ (скорость записи 25 мм/с). Выраженная брадикардия, единичная суправентрикулярная экстрасистола (на рисунке обозначена S), зарегистрированные во время задержки дыхания на фоне спазматического кашля, у больной коклюшем Ц.

сопровожающиеся развитием асистолии, выраженной десатурацией, было рекомендовано наблюдение кардиологом, проведение повторного суточного ХМ ЭКГ. По данным ХМ ЭКГ в динамике на фоне синусового ритма с ЧСС, соответствующей возрастной норме, появились нарушения ритма сердца, не зарегистрированные ранее и не связанные с нарушением дыхания: эпизод неустойчивой (указана стрелкой) суправентрикулярной тахикардии с ЧСС 164–172 уд/мин (рис. 4), редкие (4) монотормные одиночные желудочковые (на рисунке обозначены V-1) экстрасистолы (рис. 5).

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует необходимость своевременной диагностики нарушений ритма сердца у детей с коклюшем. Дети раннего возраста, особенно первого года жизни, больные коклюшем, угрожаемы по развитию летального исхода за счет остановки сердца. Кардиологические осложнения (включая сердечные аритмии) коклюша изучены недостаточно. В доступных научных публикациях представлены единичные данные об аритмиях при коклюше, и, как правило, они посвящены только анализу частоты брадикардии, асистолии. Встречаются упоминания о возможной синусовой тахикар-

дии и повышении артериального давления вследствие вазоконстрикторного действия коклюшного токсина. Оптимальной тактикой ведения больных с тяжелым коклюшем раннего возраста является мультидисциплинарное наблюдение ребенка с участием не только невролога в связи с частыми неврологическими осложнениями, окулиста, реаниматолога, но и детского кардиолога. Асистолия, выраженная брадикардия, возникающие во время апноэ, у детей с тяжелым коклюшем (особенно у детей первого года жизни) могут приводить к усугублению гипоксии, появлению дефицита энергообеспечения кардиомиоцитов и, как следствие, к развитию различных аритмий, в том числе жизнеугрожающих, как во время болезни, так и после перенесенного заболевания, что требует дальнейшего наблюдения такого пациента в периоде реконвалесценции, а возможно, и на протяжении более длительного времени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проходило без финансовой поддержки третьих сторон.



Рис. 4. Фрагмент ХМ ЭКГ (скорость записи 25 мм/с) девочки 11 лет в динамике (после выписки из стационара). Эпизод неустойчивой суправентрикулярной тахикардии с ЧСС 164–172 уд/мин

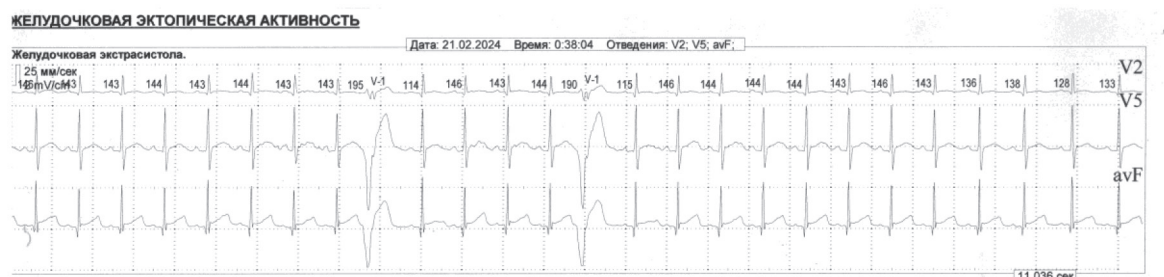


Рис. 5. Фрагмент ХМ ЭКГ (скорость записи 25 мм/с) девочки 11 лет в динамике (после выписки из стационара). Одиночные монотормные желудочковые экстрасистолы

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.
2. Медкова, А.Ю. Состав популяций и сроки персистенции бактерий *Bordetella pertussis* у больных коклюшем и контактных лиц в семейных очагах / А.Ю. Медкова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2021. — Т. 41, № 2. — С. 3–12. — DOI: 10.17116/molgen2023410213.
3. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко. — СПб: Комментарий, 2014. — 174 с.
4. Machado MB, Passos SD. Severe pertussis in childhood: update and controversy — systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2019 Jun 19; 37 (3):351–362. doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;3;00006.
5. Guo S, Zhu Y, Guo Q, Wan C. Severe pertussis in infants: a scoping review.
6. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2352606. doi:10.1080/07853890.2024.23526.
7. Wang C, Zhang H, Zhang Y, Xu L, Miao M, Yang H, Liu Y, He S, Pang L. Analysis of clinical characteristics of severe pertussis in infants and children: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2021 Feb 5;21(1):65. doi: 10.1186/s12887-021-02507-4.
8. Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, Hoffmann Y, Baleine JF, Boeuf B, Patural H, Millet A, Labenne M, Vialet R, Pinquier D, Cotillon M, Rambaud J, Javouhey E. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021 May 7;11(1):70. doi: 10.1186/s13613-021-00856-y.
9. Caballero Mora FJ, Sanz Santiago V, Tamariz-Martel Moreno A, Serrano Gonz lez A, Ba o Rodrigo A. Arritmias auriculares y ventriculares en lactante con tos ferina [Atrial and ventricular arrhythmias in a child with whooping cough]. *An Pediatr (Barc).* 2012 Dec;77(6):420-2. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.05.003.
10. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth CJL, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE. Pertussis illness in children, a multi- center prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(4): 356–65. doi:10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024 — 364 p. (in Russian).
2. Medkova A.Yu., Semin E.G., Kulikov S.V., Nesterova Yu.V., Babachenko I.V., Sinyashina L.N., Karataev G.I. Composition of populations and duration of persistence of *Bordetella pertussis* bacteria in whooping cough patients and contact persons in family foci. *Molecular genetics, microbiology and virology.* 2023;41(2):3–12. — DOI: 10.17116/molgen2023410213. (in Russian).
3. Babachenko, I.V. Whooping cough in children. St. Petersburg, 2014:174 (in Russian).
4. Machado MB, Passos SD. Severe pertussis in childhood: update and controversy — systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2019 Jun 19; 37 (3):351–362. doi: 10.1590/1984-0462/2019;37;3;00006.
5. Guo S, Zhu Y, Guo Q, Wan C. Severe pertussis in infants: a scoping review.
6. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2352606. doi:10.1080/07853890.2024.23526.
7. Wang C, Zhang H, Zhang Y, Xu L, Miao M, Yang H, Liu Y, He S, Pang L. Analysis of clinical characteristics of severe pertussis in infants and children: a retrospective study. *BMC Pediatr.* 2021 Feb 5;21(1):65. doi: 10.1186/s12887-021-02507-4.
8. Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, Hoffmann Y, Baleine JF, Boeuf B, Patural H, Millet A, Labenne M, Vialet R, Pinquier D, Cotillon M, Rambaud J, Javouhey E. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2021 May 7;11(1):70. doi: 10.1186/s13613-021-00856-y.
9. Caballero Mora FJ, Sanz Santiago V, Tamariz-Martel Moreno A, Serrano Gonz lez A, Ba o Rodrigo A. Arritmias auriculares y ventriculares en lactante con tos ferina [Atrial and ventricular arrhythmias in a child with whooping cough]. *An Pediatr (Barc).* 2012 Dec;77(6):420-2. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.05.003.
10. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth CJL, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE. Pertussis illness in children, a multi- center prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14(4): 356–65. doi:10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.

Авторский коллектив:

Чупрова Светлана Николаевна — врач-детский кардиолог, врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-911-117-18-66; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

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



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

А.И. Болгова^{1,2}, Л.А. Ащина¹, Н.И. Баранова¹, О.Н. Лесина¹

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.

A clinical case of extremely severe COVID-19 with a favourable outcome

A.I. Bolgova^{1,2}, L.A. Aschina¹, N.I. Baranova¹, O.N. Lesina¹

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

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

Резюме

COVID-19 — это инфекционное заболевание, которое может протекать от носительства и легких симптомов острой респираторной вирусной инфекции до двусторонней пневмонии, тяжелой дыхательной недостаточности, развития острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, сепсиса и шока. Одним из предикторов тяжелого течения инфекции являются пожилой возраст и сопутствующие заболевания. В работе рассмотрен клинический случай COVID-19 пациентки С., 86 лет, которая поступила в стационар, в отделение реанимации и интенсивной терапии на 10-й день заболевания, в крайне тяжелом состоянии. Был установлен диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии с 70 % поражением легких, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В дополнение к противовирусной терапии ремдесивиром и симптоматической была применена патогенетическая терапия препаратом тоцилизумаб. При поступлении у пациентки наблюдались лейкопения, тромбоцитопения, повышенные значения СОЭ, мочевины, значительное повышение маркеров воспаления СРБ и Д-димера, а также pCO_2 . Во время лечения в стационаре наблюдалась положительная динамика состояния и лабораторных показателей. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, все лабораторные показатели нормализовались, за исключением незначительного повышения уровня СРБ и pCO_2 . Несмотря на возраст пациента и тяжесть течения COVID-19, комплексное применение препаратов с разнонаправленным действием, в том числе тоцилизумаба, может способствовать улучшению исхода заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, клинический случай, тяжесть заболевания, исход, тоцилизумаб.

Abstract

COVID-19 is an infectious disease that can progress from carrier and mild symptoms of acute respiratory infections to bilateral pneumonia, severe respiratory failure, acute respiratory distress syndrome (ARDS), multiorgan failure, sepsis and shock. One of the predictors of severe course of infection is advanced age and comorbidities. In this work we considered a clinical case of COVID-19 patient S., 86 years old, who was admitted to the hospital, to the intensive care unit on the 10th day of the disease, in an extremely severe condition. A diagnosis of bilateral polisegmental pneumonia with 70 % lung involvement caused by SARS-CoV-2 virus was made. In addition to antiviral therapy with remdesivir and symptomatic therapy, pathogenetic therapy with tocilizumab was applied. On admission, the patient had leukopenia, thrombocytopenia, elevated values of COE, urea, significant elevation of inflammatory markers CRP and D-dimer, as well as pCO_2 . During inpatient treatment, positive dynamics of the condition and laboratory parameters were observed. The patient was discharged in satisfactory condition, all laboratory parameters were normalised, except for a slight increase in CRP and pCO_2 levels. Despite the age of the patient and the severity of COVID-19 course, the combined use of drugs with multidirectional action, including tocilizumab, may improve the outcome of the disease.

Key words: COVID-19; clinical case; disease severity; outcome, tocilizumab.

Введение

В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию COVID-19. Исходы COVID-19 варьируют от бессимптомного течения

до госпитализации в отделение интенсивной терапии и смерти [1]. Многочисленные исследования были направлены на выявление возможных факторов риска тяжелого исхода заболевания.

При этом изучались демографические факторы, и было установлено, что пожилой возраст является наиболее сильным предиктором тяжелого течения [2]. Кроме того, выявлены симптомы, связанные с тяжелым течением заболевания, которые включают одышку, лихорадку, кашель, усталость и сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, хронические респираторные заболевания, диабет, цереброваскулярные заболевания и хроническую почечную недостаточность [3]. Тяжелым осложнением данного заболевания является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который встречается у 15,6% пациентов с тяжелой пневмонией [4]. Известно, что инфекция SARS-CoV-2 в тяжелых случаях вызывает чрезмерный иммунный ответ, известный как цитокиновый шторм. Цитокиновый шторм — это потенциально смертельное иммунное осложнение инфекционного заболевания, характеризующееся активацией иммунных клеток на высоком уровне и избыточной продукцией воспалительных цитокинов и медиаторов [5]. Считается, что синдром высвобождения цитокинов является основной причиной тяжести заболевания и смерти у пациентов с COVID-19 и связан с высоким уровнем циркулирующих цитокинов, тяжелой лимфопенией, тромбозом и массивной инфильтрацией мононуклеарных клеток во многих органах [6, 7]. Биомаркеры, предсказывающие тяжелое течение COVID-19, включают различные маркеры воспаления и реакции острой фазы, такие как СРБ, интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин, ЛДГ, уровень лейкоцитов, лимфопения и др. Также было обнаружено, что уровень D-димера как маркера свертывания крови и тромбоза был повышен у невыживших пациентов [3, 8]. Поэтому в терапевтических схемах врачи по показаниям, помимо этиотропного и симптоматического лечения, применяют препараты патогенетической направленности. Одним из таких препаратов является препарат тоцилизумаб, который представляет рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG1. Эффективность данного препарата у пациентов с COVID-19 может быть объяснена блокированием ИЛ-6-ассоциированного воспалительного ответа организма и связанного с ним высвобождения цитокинов [9]. Анализ летальности от COVID-19 показал высокий процент умерших среди больных пожилого (60–79 лет — 53,4%) и старческого (80–96 лет — 30,2%) возрастов [10]. Несмотря на это, в практике имеются клинические случаи тяжелой формы COVID-19, которые заканчиваются выздоровлением.

Клинический случай

Пациентка С., 86 лет поступила в Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи 15.03.2022 с жалобами (со слов родственников) на слабость, одышку, сухой кашель, спутанность сознания. Из анамнеза известно, что пациентка заболела 05.03.2022, когда повысилась температура тела до 38,5°C, появились слабость и боль в горле. Был вызван участковый терапевт, им же назначены умифеновир («Арбидол») по 200 мг 4 раза в день, интерферон альфа-2b («Гриппферон») в нос по 3 впрыска в каждый носовой ход 5 раз в день, парацетамол при температуре тела выше 38°C, обильное теплое питье, полоскание ротоглотки ромашкой и фурацилином. В последующие 4 дня состояние пациентки было без улучшения — нарастала слабость, сохранялась фебрильная температура тела, появился сухой навязчивый кашель. На 6-е сутки заболевания (10.03.2022) был повторно вызван участковый терапевт, к лечению добавлен азитромицин по 500 мг перорально 1 раз в день. Далее 15.03.2022 (на 10-е сутки заболевания) с утра родственники заметили, что пациентка С. стала заторможенная, вялая, адинамичная, наблюдалась одышка и тахипноэ. Была вызвана скорая медицинская помощь, пациентка доставлена в приемное отделение Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи. При поступлении состояние было оценено как крайне тяжелое с подозрением на COVID-19. Сознание находилось на уровне оглушения. Элементарные команды пациентка не выполняла, в пространстве и времени не ориентировалась, отвечала односложно. Наблюдалась цианотичная окраска кожных покровов, тургор тканей был снижен. В зеве была отмечена умеренная гиперемия, миндалины обычного размера, налетов не было. Аускультативно дыхание было ослаблено по всем полям, хрипы не выслушивались. Сатурация кислорода в крови не превышала 66%, при подаче увлажненного кислорода 20 л/мин сатурация повысилась лишь до 81%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивается. Стул, диурез, со слов родственников, не нарушены. Пациентка сразу же госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где была переведена на ИВЛ. Обследование больной было проведено согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 от 22.02.2022. Ввиду тяжести состояния пациентке была выполнена рентгенография органов грудной клетки и установлен диагноз двусторонней полисегментарной пневмонии с 70% поражением легких. Для подтверждения этиологического диагноза проведено исследование мазка из зева и носа на выявление РНК SARS-CoV-2

методом ПЦР, который оказался положительным. Забор крови у пациентки С. для проведения лабораторных исследований осуществлялся на 1-е, 3-и, 10-е сутки пребывания в стационаре и в день выписки. Были проведены: общий анализ крови (были важны показатели лейкоцитов и тромбоцитов), СОЭ, биохимический анализ крови (показатели белка, альбумина, мочевины, СРБ, ферритина, ЛДГ, Д-димера), а также анализ коагулограммы (протромбин, АЧТВ, МНО).

При госпитализации в стационар было назначено следующее лечение: противовирусная терапия (ремдесивир 200 мг в/в капельно в 1 день, со 2-го дня по 100 мг в/в капельно); патогенетическая терапия (тоцилизумаб 400 мг в/в капельно); антикоагулянтная терапия (гепарин по 2,5 ЕД 4 раза в день); антибактериальная терапия (цефтриаксон по 1 г 2 раза в день); противовоспалительная терапия (метилпреднизолон 500 мг в/в капельно); отхаркивающее средство ацетилцистеин («АЦЦ 600 ЛОНГ»); антиоксидантная терапия — цитофлавин 10 мл на 100 мл 0,9% NaCl в/в капельно); жаропонижающие (парацетамол 500 мг). Пациентка находилась в ОРИТ с 15.03.2022 по 25.03.2022 и была выписана в удовлетворительном состоянии 05.04.2022.

В таблице отражены показатели лабораторного обследования пациентки С. Как видно из полученных результатов, на 1-е сутки пребывания в стационаре у пациентки наблюдались лейкопения, тромбоцитопения, СОЭ была выше нормальных значений, общий белок и альбумин были ниже референсных значений, мочевины была повышена, СРБ превышал верхнюю границу нормы практически в 74 раза, Д-димер превышал нормальные значения в 2,5 раза, pCO_2 был выше нормы.

На 3-и сутки терапии уже видна положительная динамика по лабораторным показателям. Лейкопения еще сохранялась, но уровень тромбоцитов нормализовался, наблюдалось снижение СОЭ практически до верхней границы нормы, уровни белка и альбумина были в пределах нормальных значений, мочевины также заметно снизилась и приблизилась к значениям верхней границы нормы, уровень СРБ снизился практически в 2 раза, но был выше нормальных значений, Д-димер также снизился, но оставался выше референсных значений, pCO_2 оставался выше нормы.

На 10-е сутки лечения в стационаре уровень лейкоцитов нормализовался и был в пределах нормальных значений, СОЭ снизилась и стала в пределах референсных значений, мочевины была незначительно повышена, уровень СРБ дополнительно снизился в 4,7 раза, но оставался выше нормы, также наблюдалось снижение уровня Д-димера, однако его уровень еще превышал нормальные значения, уровень pCO_2 оставался выше нормы.

При выписке пациентки С. из стационара уровень лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, белка, альбумина, мочевины, ферритина, ЛДГ, Д-димера, протромбина, АЧТВ, pO_2 был в пределах референсных значений, уровень СРБ также заметно снизился, но незначительно превышал нормальные значения, уровень pCO_2 также оставался выше нормы.

Обсуждение

В настоящее время выделены группы риска по возникновению осложнений COVID-19. У лиц пожилого возраста, имеющих в анамнезе сопутствующие заболевания, чаще развивается тяжелое те-

Таблица

Показатели лабораторного обследования пациентки с COVID-19 в динамике

Показатели	1-е сутки	3-и сутки	10-е сутки	Выписка	Нормы
Лейкоциты, $10^9/л$	3,3	2,1	5,6	7,9	4 – 9
Тромбоциты, $10^9/л$	110	142	203	201	180 – 320
СОЭ, мм/ч	45	33	11	8	0 – 30
Белок, г/л	58,8	66	65,2	63	64 – 83
Альбумин, г/л	33,3	36,3	35,2	33	34 – 53
СРБ, мг/л	369,3	189,0	40,0	11,2	0 – 5
Мочевина, ммоль/л	14,4	9,1	8,9	7,7	2,5 – 8,3
Ферритин, мкг/л	23,2	18,3	13	11,5	10 – 150
ЛДГ, МЕ/л	101	98	83	78	0 – 247
Д-димер, нг/мл	1120	950	770	220	Менее 443
Протромбин, %	88	85	82	78	70 – 120
АЧТВ, с	31,1	28,2	27,1	27,4	27 – 41,4
МНО, у.е.	1,2	1,1	0,9	0,8	0,8 – 1,2
pO_2 , мм рт. ст.	98,2	96,3	98,9	97,4	90 – 100
pCO_2 , мм рт. ст.	55,4	59,6	62,2	69,9	37 – 41

чение заболевания, с возможными осложнениями [11]. При этом характерны дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов, гиперактивный иммунный ответ, сопровождающийся чрезмерной стимуляцией лимфоцитов с последующей лимфопенией и повышенной активацией макрофагов с высоким выбросом интерлейкина ИЛ-6, вызывающим развитие цитокинового шторма и системного воспаления [12, 13].

На примере изучаемого клинического случая было доказано, что в тяжелых случаях, помимо противовирусной и антибактериальной терапии, показано применение патогенетического лечения. Результаты исследования показали, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 с гипоксемией и признаками воспаления (СРБ ≥ 75 мг/л) [9]. При лечении тоцилизумабом отмечено значительное снижение потребности в респираторной поддержке и уровня маркеров воспаления (СРБ и нейтрофилов) у всех пациентов, при этом при введении препарата на ранней воспалительной стадии до 15 дней от начала заболевания было отмечено снижение летальности от COVID-19 у лиц с тяжелым течением заболевания [14].

В данном клиническом случае рассмотрена пациентка, 86 лет, с диагнозом двусторонней полисегментарной пневмонии с 70% поражением легких, вызванном вирусом SARS-CoV-2, 10 дней от момента заболевания, основные лабораторные показатели были изменены, наблюдалось значительное повышение маркеров воспаления Д-димера и СРБ, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у пациентов с тяжелым течением COVID-19 пневмонии, препарат тоцилизумаб был показан к применению. На протяжении терапии у пациентки С. наблюдалась положительная динамика клинического состояния и лабораторных показателей, которые пришли практически к нормальным значениям к моменту выписки. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Как и любой лекарственный препарат, тоцилизумаб имеет ряд побочных эффектов, а также может вызвать осложнения, связанные с его применением, поэтому очень важным является отбор пациентов, у которых он будет эффективен и безопасен. По данным одного из исследований, было показано, что у пациентов в тяжелом состоянии, находящихся на ИВЛ, применение тоцилизумаба не привело к снижению летальности [15]. Другие исследования свидетельствуют о более высокой эффективности тоцилизумаба, если препарат назначается в ранние сроки заболевания. Так, отмечалось снижение числа летальных исходов при применении тоцилизумаба в течение первых 2 дней от поступления в отделение реанимации

и интенсивной терапии [16]. Однако Moiseev S. et al. не выявили различий в эффективности раннего и позднего назначения тоцилизумаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 [17]. В работе Авдошиной Д.Д. и др. (2020 г.) на примере клинического случая пациентки, которая имела двустороннюю полисегментарную пневмонию и подтвержденный диагноз COVID-19, была показана высокая эффективность применения тоцилизумаба на 15-й день заболевания на фоне малоэффективного лечения противовирусными и антибактериальными препаратами. В результате у пациентки, у которой развилась тяжелая степень заболевания (КТ-3), было отмечено значительное снижение уровня СРБ, нормализация уровня лейкоцитов, а также повышение сатурации при дыхании атмосферным воздухом до 96% и улучшение общего самочувствия [18].

В целом, данные научных исследований свидетельствуют об эффективности применения тоцилизумаба в снижении летальности и улучшении исходов COVID-19 [19].

Заключение

Представленный в работе клинический случай свидетельствует о том, что, несмотря на возраст пациента и тяжесть течения COVID-19, комплексное применение препаратов с разнонаправленным действием, в том числе тоцилизумаба, может способствовать улучшению исхода заболевания.

Литература

1. Попов, В.В. Опыт применения тоцилизумаба для лечения цитокинового шторма у пациента с тяжелым течением вирусной пневмонии вызванной SARS-CoV-2 (Клиническое наблюдение) / В.В. Попов [и др.] // Health, Food & Biotechnology. — 2020. Т. 2, № 2. — С.12–21.
2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health* 2021; 6(12): e006434.
3. Щербак, С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С.Г. Щербак [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. — 2022. — Т. 4, № 1. — С.14–36.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720.
5. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 250-256.
6. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 355-362.
7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034.
8. Nemec H.M., Ferenczy A., Christie B.D., et al. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022; 88(9): 2115-2118.
9. Таубэ А. А. Безопасность применения ремдесивира и тоцилизумаба при лечении COVID-19 / А.А. Таубэ [и др.] //

Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. — Т. 8, №3. — С.160-162.

10. Иванис, В.А. Анализ летальных исходов от COVID-19 в Приморском крае. / В.А. Иванис [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — № 2. — С. 54–59.

11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475-481.

12. Зарянова, Е.А. Респираторные вирусные инфекции, SARS-CoV-2 и хроническая обструктивная болезнь легких / Е.А. Зарянова [и др.] // Пульмонология. — 2022. — Т. 32, № 4. — С. — 616–625.

13. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии / Т.В. Клыпа [и др.] // Предикторы тяжелого течения. Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 6–20.

14. Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728. DOI: 10.1038/s41598-021-99291-z.

15. Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539.

16. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41-51.

17. Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3.

18. Авдошина, Д.Д. Тоцилизумаб в лечении системной воспалительной реакции у пациента с COVID-19 (Клинический случай) / Д.Д. Авдошина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 90–93.

19. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502.

References

1. Popov V.V., Ovechkin V.S., Osokin G.Y., et al. Experience with tocilizumab for the treatment of cytokine storm in a patient with severe course of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2 (Clinical observation). *Health, Food & Biotechnology.* 2020; 2(2): 12-21 (in Russian).

2. Starke K.R., Reissig D., Petereit-Haack G., et al. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Global Health* 2021; 6(12): e006434.

3. Scherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D. Risk factors for the severe course and lethal outcome of COVID-19. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehab.* 2022; 4(1):14-36 (in Russian).

4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-1720.

5. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(1): 250-256.

6. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (6): 355-362.

7. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034.

8. Nemec H.M., Ferenczy A., Christie B.D., et al. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg.* 2022; 88(9): 2115-2118.

9. Taube A.A., Kazakov A.S., Darmostukova M.A., et al. Safety of remdesivir and tocilizumab in the treatment of COVID-19. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020; 8(3):160-162 (in Russian).

10. Ivanis V.A., Popov A.F., Kraskina V.A. Analysis of COVID-19 fatal outcomes in the Primorsky territory. *Pacific Medical Journal.* 2023; 2:54-59 (in Russian).

11. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): 475-481.

12. Zaryanova E.A., Osipova G.L., Osipova V.V. Respiratory viral infections, SARS-CoV-2 and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2022; 32 (4): 616-625 (in Russian).

13. Klypa T.V., Bychinin M.V., Mandel I.A., et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Predictors of severe course. Clinical Practice.* 2020; 11 (2): 6-20 (in Russian).

14. Durán-Méndez A., Aguilar-Arroyo A.D., Vivanco-Gómez E. et al. Tocilizumab reduces COVID-19 mortality and pathology in a dose and timing-dependent fashion: a multi-centric study. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 19728.

15. Fisher M.J., Raymundo L.A.M., Monteforte M. et al. Tocilizumab in the treatment of critical COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study of mechanically ventilated patients. *Int. J. Inf. Dis.* 2021; 103: 536–539.

16. Gupta S., Wang W., Hayek S.S. et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181: 41-51.

17. Moiseev S., Avdeev S., Tao E. et al. Neither earlier nor late tocilizumab improved outcomes in the intensive care unit patients with COVID-19 in a retrospective cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (1): e3.

18. Avdoshina D.D., Dyachkov A.G., Gusev D.A. Tocilizumab in the treatment of systemic inflammatory response in a patient with COVID-19 (Clinical case). *Journal of Infectology.* 2020; 12 (3): 90-93 (in Russian).

19. Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (16): 1491–1502.

Авторский коллектив:

Болгова Александра Игоревна — аспирант кафедры инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; заведующий инфекционным отделением Пензенского областного клинического центра специализированных видов медицинской помощи; тел.: 8(8412)32-45-66, + 7-937-913-33-13, e-mail: albolgova@mail.ru

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(8412)43-43-57, + 7-937-400-48-20, 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(8412)43-43-57, + 7-937-408-16-90, e-mail: cnil@piuv.ru

Лесина Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пензенского института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: + 7-964-874-50-87, e-mail: olesinasampe@mail.ru



БОТУЛОТОКСИН И БОТУЛИЗМ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.С. Коровкина¹, Е.И. Каширская², Л.П. Черенова², М.П. Костинов^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

Botulinum toxin and botulism. A clinical case.

E.S. Korovkina¹, E.I. Kashirskaya², L.P. Cherenova², M.P. Kostinov^{1,3}

¹ Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

³ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

Резюме

Ботулизм — это острое инфекционное заболевание, вызываемое нейротоксином, продуцируемым бактерией *Clostridium botulinum*, и характеризующееся тяжелыми бульбарными поражениями. Ботулизм отличается сложностью диагностики и в неблагоприятных случаях может привести к летальному исходу. На сегодняшний момент в комплексной терапии ботулизма обязательным является введение смеси антитоксических сывороток. Помимо специфического лечения, всем пациентам проводится патогенетическая терапия. Вакцинопрофилактики ботулизма на сегодняшний день не существует. Специфическая профилактика проводится полианатоксином узкой группы лиц, находящихся в контакте с *Clostridium botulinum* или их токсинами. В сыворотке крови у ряда лиц могут определяться нейтрализующие противоботулинические антитела, оказывающие защитный эффект при встрече с инфекцией. В данной работе представлен клинический случай тяжелого ботулизма у пациента с одновременным отсутствием симптоматики заболевания у членов семьи.

Препараты ботулотоксина давно используются в эстетической медицине. Стоит заметить, что молекула ботулотоксина имеет высокую молекулярную массу и может вызывать иммунный ответ при повторных введениях, особенно в области, богатой лимфатическими узлами. Образующие специфические антитела относятся к классу IgG и могут обладать нейтрализующими свойствами. В приведенном нами клиническом случае у жены пациента в ходе повторяющихся инъекций ботулотоксина произошло, по всей вероятности, образование нейтрализующих антител, что, в свою очередь, защитило женщину от заболевания.

Ключевые слова: ботулизм, клинический случай ботулизма, противоботулиническая сыворотка, эстетическая медицина, ботулотоксин, абоботулотоксин, нейтрализующие антитела.

Abstract

Botulism is an acute infectious disease caused by a neurotoxin produced by the bacterium *Clostridium botulinum* and characterized by severe bulbar lesions. Botulism is characterized by the complexity of diagnosis and in adverse cases can lead to death. At the moment, in the complex therapy of botulism, the introduction of a mixture of antitoxic serums is mandatory. In addition to specific treatment, pathogenetic therapy is performed for all patients. Specific prophylaxis is carried out with polyanatoxin to a narrow group of people in contact with *Clostridium botulinum* or their toxins. However, neutralizing anti-botulinum antibodies may be detected in the blood serum of a number of individuals, which have a protective effect when encountering an infection. This article presents a clinical case of severe botulism in an adult patient with simultaneous absence of symptoms of the disease in family members.

Botulinum toxin preparations have long been used in aesthetic medicine. It is worth noting that the botulinum toxin molecule has a high molecular weight and can cause an immune response with repeated injections, especially in areas rich in lymph nodes. Forming specific antibodies belong to the IgG class and may have neutralizing properties. In the above clinical case, the patient's wife, during repeated injections of botulinum toxin, most likely, the formation of neutralizing antibodies occurred, which, in turn, protected the woman from the disease.

Key words: botulism, clinical case of botulism, anti-botulinum serum, aesthetic medicine, botulinum toxin, abobotulinotoxine, neutralizing antibodies.

Введение

Ботулизм — это острое инфекционное заболевание, возникающее в результате отравления нейротоксином, вырабатываемым бактерией *Clostridium botulinum*, и характеризующееся тяжелым поражением нервной системы. Данное заболевание отличается сложностью диагностики на ранних этапах, тяжелым течением и высокой летальностью. Выздоровление возможно при своевременном обращении пациента к врачу, ранней диагностике и своевременном проведении специфической серотерапии [1].

Заболеваемость ботулизмом на современном этапе чаще всего связана с употреблением в пищу домашних консервов (овощных и грибных), а также вяленой рыбы кустарного производства [1, 2]. Кроме пищевого, выделяют раневой ботулизм и ботулизм новорожденных [3].

В клинике ботулизма выделяют 2 основных синдрома: общеинтоксикационный гастроинтестинальный и синдром поражения ЦНС. Стоит отметить, что синдром интоксикации при ботулизме выражен незначительно, гастроинтестинальный синдром встречается в начале заболевания у трети больных, и именно поэтому паралитический синдром является наиболее значимым и позволяет диагностировать заболевание [2, 3].

В комплексной терапии ботулизма обязательным компонентом неотложной терапии является введение антитоксических сывороток. До установления типа токсина вводят смесь моновалентных сывороток (тип А, Е и В) в соответствии с инструкцией с проведением пробы по Безредко [1, 2].

Для диагностики ботулизма для большинства лабораторий оптимальным является метод биопробы на мышах, однако данный метод может давать отрицательный результат даже при крайне тяжелом течении ботулизма. В этом случае диагноз может быть установлен по клиническим и/или клинико-эпидемиологическим данным, а лабораторное подтверждение не состояться. Однако лечение заболевания должно быть проведено по всем современным канонам, независимо от результата биопроб.

Существуют специфические и неспецифические меры профилактики ботулизма. В качестве неспецифических мероприятий выделяют соблюдение общих санитарных правил при приготовлении заготовок. Специфическая профилактика или активная иммунизация проводится полианатоксином узкой группе лиц, находящихся в контакте с *Clostridium botulinum* или их токсинами [3].

В рутинной практике вакцинация против ботулизма не проводится, однако у ряда лиц могут определяться в сыворотке крови нейтрализующие антитела к ботулотоксину. Точное количество та-

ких лиц неизвестно, поскольку в рутинной практике определение уровней нейтрализующих антител невозможно. Предположительно образование данных антител может наблюдаться, например, после перенесенной пищевой токсикоинфекции, вызванной возбудителем ботулизма, а также у лиц, получающих ботулинотерапию [4].

Клинический случай

Пациент К., 55 лет. Поступил в стационар с жалобами на выраженную слабость, тошноту, отсутствие аппетита, слабость в руках и ногах, нечеткость зрения, двоение в глазах, умеренные боли в эпигастрии. Из анамнеза известно, что накануне госпитализации в кругу семьи употреблял в пищу вяленую рыбу. Через 2 ч отметил возникновение слабости, ноющих болей в эпигастрии, однократно наблюдалась рвота пищей с примесью желчи. Самостоятельно промыл желудок, принял 6 таблеток активированного угля. Состояние продолжало ухудшаться: нарасла мышечная слабость, появились сухость во рту, нечеткость зрения, двоение в глазах, чувство кома в горле, затрудненное дыхание, вздутие живота. Спустя 24 ч обратился в приемное отделение Областной инфекционной клинической больницы г. Астрахани. Госпитализирован с диагнозом «Ботулизм, тяжелое течение. ДН 2 ст.».

Status praesens: состояние больного тяжелое. В сознании, в контакт вступает хорошо. Голос гнусавый, с носовым оттенком. Цианоза нет. Глотание затруднено. Мышечная сила значительно снижена. Дыхание поверхностное. ЧДД — 22 в минуту, SpO_2 85%. В легких дыхание ослабленное везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс 88 ударов в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стула не было. Симптом Пастернацкого отрицательный. Мочился. Менингознаков нет.

С момента поступления в ОРИТ находился на дотации увлажненным O_2 , SpO_2 повысилась до 95%, экскурсия грудной клетки удовлетворительная. Поставлен назогастральный зонд. Проведено промывание желудка и кишечника, промывные воды взяты на бактериологическое исследование. Внутримышечно введена противоботулиническая сыворотка (ПБС) в дозе 25 000 ЕД с проведением пробы по Безредко в присутствии врача: тип А 10000 МЕ, тип В 5000 МЕ, тип Е 10000 МЕ. Реакции на введение ПБС в течение 25 мин наблюдения нет. Гемодинамика стабильная: АД 120 — 125/70 мм рт. ст., пульс 84 уд/мин, ритмичен, удовлетворительных качеств, микроциркуляция удовлетворительная. ЧДД 18 в минуту, SpO_2 97%. В сознании, адекватен.

Пациент находился в ОРИТ 5 суток. В динамике состояние больного улучшилось: исчезли признаки дыхательной недостаточности, улучшилось зрение, глотание, исчезли птоз и мидриаз. Сохранялись сухость во рту, мышечная слабость, поддержка стула. Гемодинамика стабильная. Одышки нет. SpO_2 97%. Учитывая положительную динамику, ПБС повторно не вводилась.

В стационаре, кроме введения ПБС, получал антибактериальную, инфузионную и симптоматическую терапию, на фоне чего состояние больного улучшилось, неврологическая симптоматика полностью регрессировала. По техническим причинам биопроба не была проведена. Остатки рыбы были переданы на бактериологическое исследование в Центр гигиены и эпидемиологии в Астраханской области, был получен отрицательный результат, что было расценено как гнездный тип поражения продукта. Таким образом, диагноз ботулизма был установлен по клинико-эпидемиологическим данным. Больной выписан из стационара через 21 день в удовлетворительном состоянии под наблюдение терапевта и невролога.

Одновременно с этим жена пациента, которая также употребляла в пищу ту же самую рыбу, в течение первых суток отмечала незначительный дискомфорт в эпигастральной области, при этом клинических проявлений ботулизма в виде бульбарных нарушений не отмечалось. Из анамнеза известно, что на протяжении более 5 лет регулярно (2 раза в год) пользуется услугами косметолога и по эстетическим показаниям получает ботулинотерапию препаратом ботулотоксина (действующее вещество Абоботулотоксин А: комплекс ботулинический токсин типа А — гемагглютинин). За процедуру пациентка разово получает 100 ЕД препарата. Последнее введение препарата проводилось за 6 месяцев до указанных событий.

Обсуждение

Коррекция возрастных изменений кожи лица и шеи занимает важное место в современной косметологии. Препараты ботулотоксина А (БТА) широко и успешно используются с целью коррекции мимических морщин, формы лица и его объемов, возрастных изменений, а также для профилактики и коррекции рубцов, лечения розацеа и гипергидроза и при ряде других состояний. Молекула ботулотоксина является достаточно крупной белковой молекулой с высокой молекулярной массой (150 кДа), содержащей больше количество линейных и конформационных эпитопов, которые могут выступить в качестве потенциальных сайтов для связывания со специфическими антителами класса IgG, которые, в свою очередь, могут относиться к классу нейтрализующих антител. Кроме того, стоит учитывать тот факт, что многократ-

ность проводимых процедур, а также место введения (лицо и шея — анатомическая область, богатая лимфатическими узлами) способствуют развитию более выраженного иммунного ответа [4]. Таким образом, антитела могут образовываться как к самому БТА (нейтрализующие антитела, являющиеся причиной неэффективности ботулинотерапии), так и к комплексобразующим белкам (данный вид антител не обладает нейтрализующим действием и их влияние на эффективность терапии не доказано) [4–6]. Частота образования антител при применении БТА по неврологическим показаниям, по данным различных клинических исследований, составляет 1,2–2,2% для онаботулотоксина А (ботокс), 1,8% для абоботулотоксина А (диспорт), 0–1,1% для инкоботулотоксина А (ксеомин) [7]. В рутинной практике уровни нейтрализующих антител к ботулотоксину не определяются, в первую очередь из-за отсутствия простых, недорогих и высокочувствительных методов диагностики [4, 8]. Не стоит забывать и о том, что иммуногенность молекулы ботулотоксина может зависеть от различных факторов и до сих пор остается до конца неясной. Ряд авторов указывают на развитие серорезистентности как на существенный недостаток ботулинотерапии, снижающей ее эффективность и заставляющей искать новые терапевтические подходы. Однако в приведенном нами клиническом случае наличие, по всей видимости, нейтрализующих антител к ботулотоксину послужило своеобразной серопротекцией у пациентки при употреблении в пищу продуктов, контаминированных *Clostridium botulinum*.

Литература

1. Никифоров, В.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма / В.В. Никифоров [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2019. — Т. 9, № 4. — С. 253–259. — DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.
2. Харченко, Г.А. Ботулизм в Астраханской области: ретроспективное исследование / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, А.А. Кимирилов // Детские инфекции. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 33–40. — DOI: 10.22627/2072-8107-2021-21-1-33-40.
3. Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 1104 с.
4. Albrecht P., Jansen A., John-Ih Lee, Moll M., Ringelstein M., Rosenthal D., Bigalke H., Artas O., Hartung H., Heffer H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019. 92(1):e48 — e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688.
5. Мантурова, Н.Е. Препараты ботулинического токсина: что мы имеем и что видим на горизонте? / Н.Е. Мантурова, Е.А. Чайковская, С.Л. Тимебаева // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. — 2020. — № 2. — С. 70–80. — DOI: 10.17116/plast.hirurgia202002170.
6. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017, 69(2):200–235. DOI: 10.1124/pr.116.012658. DOI: 10.1124/pr.116.012658.

7. Орлова, О.Р. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике / О.Р. Орлова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2017. — Т. 117, № 9. — С. 132–141.

8. Walter U., Mühlenhoff C., Benecke R., Dressler D., Mix E., Alt J., Wittstock M., Dudsek A., Storch A., Kamm C. Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*, 2020, vol. 94, № 20, e2109-e212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444.

References

1. Nikiforov V.V., Tomilin YU.N., Chernobrovkina T.YA., Yankovskaya YA.D., Burova S.V. Trudnosti rannej diagnostiki i lecheniya botulizma // *Arhiv" vnutrennej mediciny*. 2019. Tom 9, № 4. S. 253-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.

2. Harchenko G.A., Kimirilova O.G., Kimirilov A.A. Botulizm v Astrahanskoj oblasti: retrospektivnoe issledovanie // *Detskie infekcii*. 2022. Tom 21, № 1. S. 33-40. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-21-1-33-40.

3. Infekcionnye bolezni: nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Ya. Vengerova — Moskva: GEOTAR-Media, 2019. — 1104 s.

4. Albrecht P., Jansen A., John-Ih Lee, Moll M., Ringelstein M., Rosenthal D., Bigalke H., Artas O., Hartung H., Heftner H. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019. 92(1):e48 — e54. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006688.

5. Manturova N.E., CHajkovskaya E.A., Timerbaeva S.L. Preparaty botulinicheskogo toksina: chto my imeem i chto vidim na gorizonte? // *Plasticheskaya hirurgiya i esteticheskaya medicina*. 2020. № 2. S. 70 — 80. DOI: 10.17116/plast.hirurgia202002170.

6. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev.* 2017, 69(2):200- 235. DOI: 10.1124/pr.116.012658. DOI: 10.1124/pr.116.012658.

7. Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Hat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zaharov D.V. Sootnoshenie edinic dejstviya razlichnyh preparatov botulinicheskogo nejroproteina pri ispol'zovanii v nevrologicheskoy praktike // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017. Tom 117, №9. S.132 141.

8. Walter U., Mühlenhoff C., Benecke R., Dressler D., Mix E., Alt J., Wittstock M., Dudsek A., Storch A., Kamm C. Frequency and risk factors of antibody-induced secondary failure of botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*, 2020, vol. 94, № 20, e2109-e212. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009444.

Авторский коллектив:

Коровкина Елена Сергеевна — старший научный сотрудник лаборатории алергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Каширская Елена Игоревна — заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru

Чернова Леля Павловна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-960-861-13-75, e-mail: AGMA@ASTRANET.RU

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: monolit.96@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСЛОЖНЕННОГО И РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ *CL. DIFFICILE*-АССОЦИИРОВАННОГО КОЛИТА У РЕБЕНКА ДО 1 ГОДА

О.Л. Тумаш, Л.С. Сергейчик

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

Clinical case of complicated and recurrent course of *Cl. difficile*-associated colitis in a child under 1 year of age

O.L. Tumash, L.S. Sergeichik

Gomel State medical University, Gomel, Republic of Belarus

Резюме

В настоящее время антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), является одной из проблем системы здравоохранения во многих странах мира и основным возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В статье описан клинический случай из собственной практики возникновения *Cl. difficile*-ассоциированных диарей (CDI – *Clostridioides difficile* Infection) у ребенка первого года жизни. В описанном клиническом случае у ребенка на фоне антибактериальной терапии развился первый эпизод CDI, который из-за неадекватной длительности лечения привел к рецидиву заболевания и развитию осложнения в виде сепсиса. Таким образом, данным клиническим случаем мы хотим обратить внимание врачей практического звена на проблему CDI у детей раннего возраста. В настоящее время, несмотря на существенные изменения в диагностике CDI, постановка диагноза CDI у детей раннего возраста является сложной задачей, что требует разработки точных диагностических критериев постановки диагноза и определения дополнительных диагностических маркеров для разграничения здорового носительства от заболевания.

Ключевые слова: *Cl. difficile*-ассоциированная диарея, дети до 1 года, рецидив, осложнения.

Abstract

Currently, antibiotic-associated diarrhea caused by *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) is one of the problems of the health care system in many countries of the world and the main causative agent of healthcare-associated infections. The article describes a clinical case from our own practice of the occurrence of *Cl. difficile* associated diarrhea (CDI) in a child in the first year of life. In the described clinical case, the child developed the first episode of CDI against the background of antibiotic therapy, which, due to the inadequate duration of treatment, led to a relapse of the disease and the development of complications in the form of sepsis. Thus, with clinical case, we want to draw the attention of practitioners to the problem of CDI in young children. Currently, despite significant changes in the diagnosis of CDI, the diagnosis of CDI in young children is challenging, requiring the development of accurate diagnostic criteria for diagnosis and the definition of additional diagnostic markers to distinguish healthy carriage from disease.

Key words: *Cl. difficile* associated diarrhea, child under 1 year of age, complicated and recurrent.

Введение

В настоящее время антибиотик-ассоциированная диарея, вызванная *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), является одной из проблем системы здравоохранения во многих странах мира и основным возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1, 2]. В странах Европы и Северной Америки на долю *Cl. Difficile*-ассоциированных диарей (CDI) приходится до 20% всех антибиотик-ассоциированных диарей (ААД) и до 40–45% всех случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1]. Наиболее широко CDI была изучена у взрослых пациентов с выделением наиболее значимых факторов риска: использование антибиотиков в анамнезе, по-

жилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний и госпитализаций [3].

У детей CDI встречается значительно реже, чем у взрослых, но в последнее время наметилась тенденция к увеличению количества случаев CDI у детей. [4]. При этом наблюдается рост заболеваемости CDI у госпитализированных детей и в амбулаторных условиях [5, 6]. По данным А. Damrongmanee, CDI в амбулаторной педиатрической практике регистрируется у 6,2% детей, в стационарах — у 20–25% детей [7]. По данным Л.Г. Борониной, в одном из многопрофильных стационаров в России частота выявления токсинов *Cl. difficile* у детей составила 37,4% [8].

CDI относительно часто развивается у детей старше 2 лет независимо от способа введения

антибиотика, но считается крайне редкой у новорожденных и детей раннего возраста [9, 10]. Но в исследовании, проведенном Pai S., Aliyu S.H. в 2012 г., включавшем 75 детей с CDI, максимум заболеваемости установлен в группе детей младше 2 лет [11]. По данным других авторов, на частоту возникновения CDI у детей влияет возраст пациентов. Самая низкая частота возникновения CDI отмечается у новорожденных — 0,5/10 000, у детей в возрасте <1 года частота возникновения аналогична частоте у детей в группе 5–9 лет и составляет 32,01/10 000 и 35,27/10 000 соответственно, самая высокая частота CDI у детей в возрасте 1–4 лет (44,87/10 000) [12, 13].

Данные о заболевании CDI у детей в возрасте младше 2 лет публикуются достаточно редко. Существует всего несколько исследований, сравнивающих группы детей, инфицированных *Cl. difficile*, с диареей, и контрольную группу. В отделении ургентной помощи для детей у 7% пациентов с диареей и у 14,8% контрольной группы имела место колонизация *Cl. difficile* [14]. В 2 исследованиях госпитализированных пациентов в возрасте от 0 до 2 лет у 11–59% с диареей и у 24–33% пациентов контрольной группы были колонизированы *Cl. difficile* [11, 15]. Среди госпитализированных новорожденных частота бессимптомного носительства составляет от 15% до 63%, у детей до 2 лет — от 3% до 33%, у детей старше 2 лет — до 8,3% [16].

Предикторами возникновения CDI у детей являются возраст, мужской пол, искусственное вскармливание, наличие коморбидной патологии и хирургических вмешательств, прием антисекреторных препаратов (ингибиторов протонной помпы), многократные клизмы, использование подгузников, продолжительное нахождение назогастрального, гастростомического и еюностомического зондов, сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, почечная недостаточность, нарушения со стороны гуморального иммунитета, но наиболее важными факторами являются предшествующая антибактериальная терапия (АБТ) и длительность госпитализации [17]. Многие из данных факторов риска часто встречаются у госпитализированных детей, но не всегда их наличие приводит к возникновению CDI.

Наличие связи между развитием CDI у детей с частотой и длительностью госпитализаций подчеркивается многочисленными исследованиями. Риск колонизации кишечника *Cl. difficile* возрастает пропорционально длительности госпитализации, и каждая последующая неделя нахождения в стационаре увеличивает риск инфицирования примерно на 8%: после 2 недель госпитализации частота развития CDI составляет около 10%, а после 4 и более недель достигает 50% случаев [18–20].

Клинические проявления CDI могут варьировать от легкой диареи до развития псевдомембранозного колита (ПМК), осложненного токсическим мегаколом, перфорацией кишечника, сепсисом, септическим шоком [21]. Тяжелая форма CDI с осложнениями реже встречается у детей, чем у взрослых, и возникает в 8% случаев [22]. Осложнения чаще возникают у детей с гематологическими злокачественными новообразованиями или у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, младенцев с болезнью Гиршпрунга или пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [15].

Летальность от CDI составляет около 30%. Уровень смертности, связанной непосредственно с CDI, оценивается в 5%, тогда как смертность, связанная с осложнениями, достигает 15–25% и до 34% в отделениях интенсивной терапии [18]. Имеются сообщения о тяжелом течении CDI с летальным исходом у новорожденных и детей младше 2 лет [9].

Рецидивирующее течение CDI наблюдается в 12–30% случаев [17]. Клинические проявления и симптомы рецидива в большинстве случаев похожи на те, которые наблюдались при первом эпизоде. Если у пациента был один рецидив, частота повторных рецидивов увеличивается до 40–65% [9]. По данным ряда исследований, рецидив CDI у детей может быть ассоциирован с сопутствующими заболеваниями, количеством примененных АБТ, злокачественными заболеваниями, наличием у пациента трахеостомической трубки, недавним оперативным вмешательством, повышением уровня воспалительных маркеров в кале (например, лактоферрин, кальпротектин, интерлейкин-8) во время первичного инфицирования [23, 24]. Рецидивы CDI повышают риск развития летального исхода и являются причиной длительной изоляции пациента и высокой стоимости лечения. Наличие 3 факторов риска (госпитализация, АБТ и прием ИПП) достоверно повышает риск рецидива независимо от возраста пациента.

Ниже мы приводим клинический случай возникновения CDI у ребенка до 1 года с рецидивом и развитием осложнений из собственной практики.

Клинический случай

Мальчик Д., 1 мес. (05.05.2023) был переведен из Центральной районной больницы в Гомельскую областную детскую клиническую больницу (ГОДКБ) на 10-й день болезни. При поступлении мама предъявляла жалобы на вялость ребенка, снижение аппетита (отказывается брать рожок) и массы тела (за последние 3 недели ребенок потерял 840 г).

Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности, первых срочных родов (40,5 нед.). Масса тела при рождении — 3440 г, рост — 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Ранний неонатальный

период протекал без особенностей. Выписан из родильного дома на 5-е сутки. Вакцинирован: ВГВ, БЦЖ-М. С рождения находится на искусственном вскармливании.

Анамнез заболевания: в возрасте 14 дней у ребенка отмечалось повышение температуры тела до субфебрильных цифр (до 37,7°C), вялость, снижение аппетита, частый водянистый зеленый стул без примесей. Ребенок был госпитализирован в ГОДКБ с диагнозом «Острый гастроэнтерит предположительно инфекционной этиологии средней степени тяжести». Ребенку была назначена антибактериальная (цефтриаксон в/в) и регидратационная терапия с учетом потерь. В бактериологическом исследовании кала была выделена *Klebsiella spp* 10⁸. На фоне АБТ у ребенка развился повторный эпизод диареи с явлениями интоксикации. При обследовании кала методом ИФА на токсины *Cl. difficile* был выявлен токсин А. Был выставлен диагноз «Острый гастроэнтерит, обусловленный *Klebsiella spp*. 10⁸, средней степени тяжести. Пеленочный дерматит» и произведена коррекция лечения — был отменен цефтриаксон и назначен ванкомицин через рот. На фоне приема ванкомицина отмечалась положительная динамика, и на 7-е сутки лечения мать отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре, и ребенок был выписан домой с улучшением и рекомендацией продолжить прием ванкомицина амбулаторно общим курсом до 10 дней. Дома мать самостоятельно прервала курс ванкомицина.

Через 5 дней после выписки состояние ребенка ухудшилось: ребенок стал вялым, необходимый объ-

ем кормления не съедал, начал терять вес (суммарно за последние 3 недели ребенок потерял 840 г от массы тела при рождении), стул 8–10 раз в сутки со слизью и прожилками крови. Ребенок был госпитализирован в Центральную районную больницу, откуда, учитывая тяжесть состояния, продолжающийся диарейный синдром, переведен в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГОДКБ.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как тяжелое, стабильное за счет изосмолярной дегидратации, анемического синдрома, признаков белково-энергетической недостаточности, синдрома мальабсорбции. Масса тела при поступлении — 2600 г. Ребенок в сознании, вялый, адинамичный, большую часть времени спит. Аппетит снижен, не сосет, питание по назогастральному зонду усваивает. Крик средней силы. Двигательная активность, мышечный тонус снижены. Физиологические рефлексy вызываются, быстро истощаются. Большой родничок 1×1 см, не выбухает, не западает. Кожные покровы бледные, сухие. На коже ягодич, в области промежности отмечается гиперемия. Температура тела 36,7°C. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 40 в мин., SpO₂ 98%. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС 135 в мин. Отмечается вздутие живота, при пальпации мягкий, доступен глубокой пальпации. Перистальтика кишечника вялая. Мочеиспускание свободное, диурез — 2,3 мл/кг/ч. Стул жидкий до 7 раз за сутки с прожилками крови.

Ребенку было проведено комплексное обследование согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями. Результаты основных лабораторных методов исследования представлены в таблице и на рисунке.

Таблица

Данные общего анализа крови ребенка Д. за время повторной госпитализации

Дата	Лейкоциты	Эритроциты	Гемоглобин	Тромбоциты	Эозинофилы	Палочкоядерные нейтрофилы	Сегментоядерные нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	СОЭ
23.05	17,7	5,0	173	244	1	9	53	27	10	2
29.05	23,33	5,69	193	314	1	5	64	21	9	М/к
02.06	20,5	4,09	135	154	0	1	59	27	13	
07.06	15,79	4,11	134	152	2	13	56	21	8	1
12.06	21,47	4,44	132	422	0	16	42	37	5	2
18.06	17,3	3,45	105	20	5	3	55	31	5	10
22.06	23,7	3,16	98	90	6	1	43	33	16	7
26.06	24	3,43	106	397	8	2	47	26	16	6
04.07	12,2	2,8	85	621	13	3	25	45	14	9
12.07	1,5	3,35	103	601	13	2	33	36	15	4

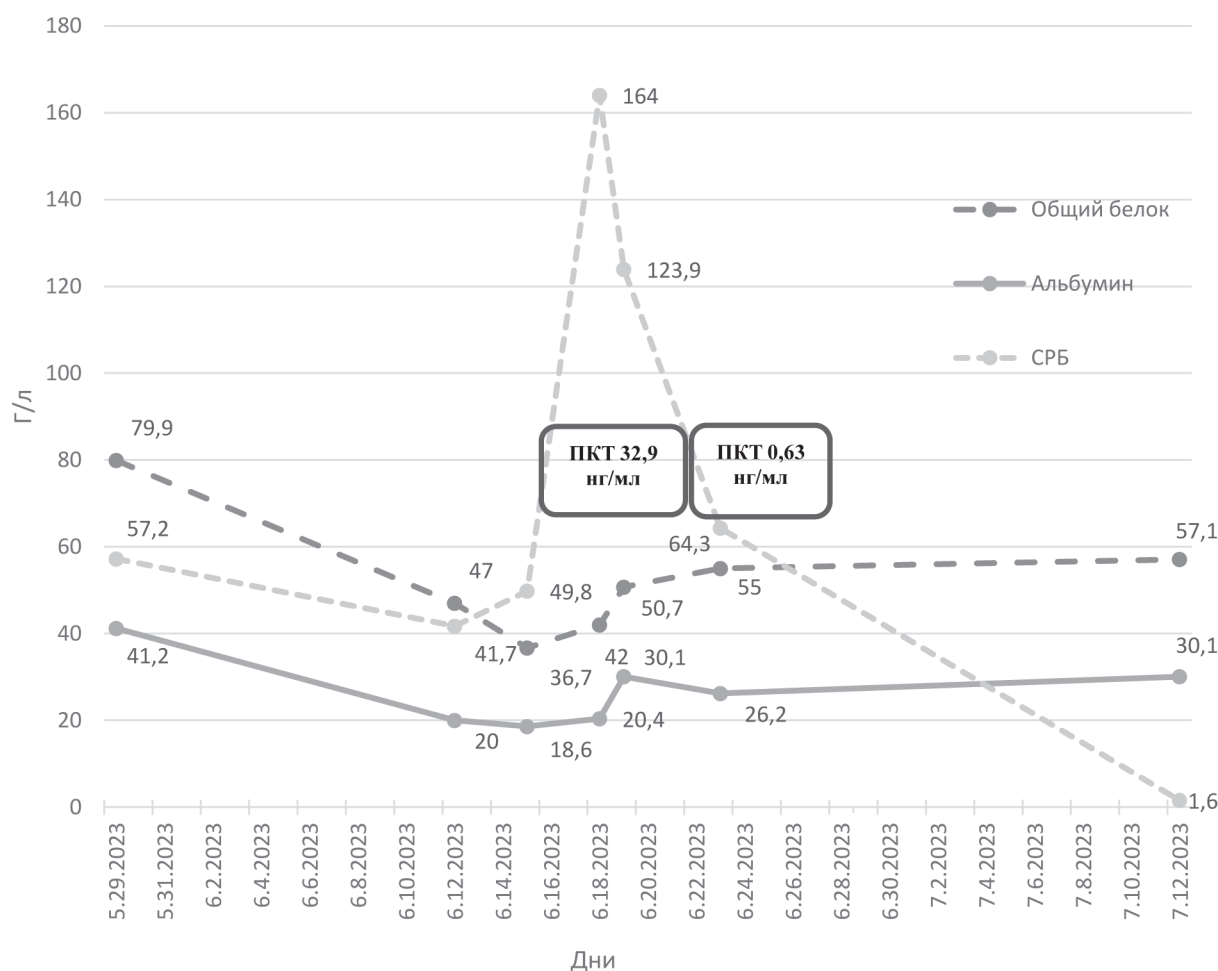


Рис. Динамика основных маркеров воспаления в период наблюдения

При исследовании кала выделены токсин А и токсин В *Cl. difficile*, уровень кальпротектина составил >1000 мкг/г. В бактериологическом исследовании кала *Klebsiella pneumonia* 10^6 . При УЗИ органов брюшной полости у ребенка отмечалось гепатомегалия, нарушение моторной функции кишечника, признаки колита (стенки толстого кишечника гипоехогенны, утолщены, имеет место сужение просвета толстого кишечника на всем протяжении, избыточная пневматизация нисходящего отдела, сигмы), на Эхо-КГ — открытое овальное окно.

Учитывая тяжесть состояния, длительность и особенности течения заболевания, проведено исследование иммунного статуса ребенка с последующей консультацией иммунолога — выявлен дисбаланс субпопуляционного состава лимфоцитов со снижением содержания Т-клеток, повышение В-клеток и естественных киллеров. Проведена консультация генетика, был исключен муковисцидоз и наследственные болезни обмена и выставлен диагноз «Белково-энергетическая недостаточность. Синдром мальабсорбции».

Учитывая тяжесть состояния ребенка, клиническую симптоматику, наличие положительных токсинов А и В к *Cl. difficile*, выставлен клинический диагноз: *Cl. difficile*-ассоциированная инфекция: колит, тяжелой степени тяжести, первый рецидив. Сохраняющийся неустойчивый характер стула, наличие кишечной инфекции в анамнезе, проявления белково-энергетической недостаточности требовали коррекции питания, ребенок переведен на лечебную смесь с высокой степенью гидролиза белка (Alfare). Назначена патогенетическая терапия ванкомицином 10 мг/кг/сут 4 раза в день per os + per rectum: инстилляции ванкомицина 10 мг/кг/сут 2 раза в день и метронидазол внутривенно по 7,5 мг/кг каждые 8 ч. На фоне проводимой терапии на 4-й день лечения отмечалась положительная динамика — уменьшение частоты стула до 4 раз в сутки, ребенок стал усваивать 50 — 75 мл смеси каждые 2,5 ч, из рожка сосал сам, не лихорадил.

На 7-е сутки пребывания в стационаре состояние ребенка с отрицательной динамикой: отмеча-

лось повышение температуры тела до фебрильных цифр, нарастание симптомов интоксикации. В лабораторных анализах отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) СРБ, прокальцитонина, фибриногена, лейкоцитов, тромбоцитопении, гипоальбуминемии и проявления лактатацидоза. Принимая во внимание появление клинических признаков ССВО и изменения в лабораторных показателях (в ОАК: лейкоцитоз, анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения; в биохимическом анализе крови: увеличение СРБ до 164 г/л, прокальцитонан 32,9 нг/л), решено усилить антибактериальную терапию: добавлен меропенем из расчета 120 мг/кг/сут, с целью коррекции вторичной тромбоцитопении (тромбоциты $20 \times 10^9/\text{л}$) проведен курс глюкокортикостероидной терапии (дексаметазона 0,5 мг/кг 2 раза в день). Учитывая риск развития вторичного иммунодефицита на фоне длительно текущей бактериальной инфекции, с целью коррекции иммунологического статуса назначен октагам 0,8 г/кг внутривенно. Продолжена инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и коррекции нутритивного статуса.

В посеве крови на стерильность от 18.06 (дата ухудшения состояния) выделена *Klebsiella pneumoniae*, чувствительная к амоксиклаву, имипенему, гентамицину, нитрофурантоину, тобрамицину. На основании клинико-лабораторных данных был выставлен заключительный клинический диагноз:

Основной: *C. difficile*-ассоциированная инфекция: колит, тяжелой степени тяжести, первый рецидив.

Осложнения: Септицемия, вызванная *Klebsiella pneumoniae*. Белково-энергетическая недостаточность умеренной степени. Анемия тяжелой степени, смешанного генеза

Сопутствующие заболевания: Малая аномалия сердца: открытое овальное окно. Задержка темпов психомоторного развития.

В дальнейшем отмечается положительная динамика на фоне проводимой терапии: температура снизилась до нормальных цифр, ребенок стал усваивать энтеральное питание, нормализовался стул, отмечалась положительная весовая кривая.

Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии в возрасте 2 мес. 1 нед. с весом 3755 г (+ 1155 г от массы тела при поступлении).

Обсуждение

В настоящее время принято считать, что важнейшим этапом в жизни ребенка, определяющим здоровье человека в детском и во взрослом возрасте, является первая тысяча дней жизни (период, который включает в себя 270 дней внутриутроб-

ного развития и 2 года (730 дней) после рождения [25]. В данный период времени желудочно-кишечный тракт ребенка отличается незрелостью, физиологически повышенной проницаемостью кишечного барьера. В этих условиях происходит процесс формирования микробиоты, имеющей решающее влияние на формирование иммунной системы (концепция метаболического программирования (импринтинг)) [26, 27].

В настоящее время сложилось мнение, что у детей в возрасте до 1 года из-за особенностей микробиоты кишечника имеет место высокий уровень колонизации кишечника токсигенными штаммами *Cl. difficile* при отсутствии клинических проявлений. Частота бессимптомного носительства *Cl. difficile* в среднем составляет 37% у детей до 1 мес. и 30% у детей от 1 до 6 мес. [29]. Высокая резистентность по мнению ряда авторов к CDI у детей до 1 года может быть связана с отсутствием рецепторов к токсинам на энтероцитах, незрелостью слизистой оболочки кишечника, наличием защитных факторов, поступающих с грудным молоком и составом кишечной микробиоты [28]. Естественное родоразрешение, преждевременный разрыв околоплодных оболочек, применение антибиотиков в анамнезе оказывают небольшое влияние на частоту носительства. Значимым фактором в колонизации является контакт ребенка с окружающей средой, где насчитывается *Cl. difficile* (например, нахождение ребенка в стационаре: микроорганизм выделяется с рук персонала стационара, ванночек для детей, оксиметров, электронных термометров, полов стационара). Было выявлено, что у детей на грудном вскармливании частота носительства меньше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании (14% и 30% соответственно) [29].

Однако в ряде работ было показано, что в 26% случаях среди детей, госпитализированных с CDI, были дети в возрасте до 1 года, в 5% случаях — новорожденные [23]. Таким образом, не стоит сбрасывать со счетов *Cl. difficile* как этиологический фактор кишечных инфекций у детей до 1 года.

В данном клиническом примере у ребенка раннего возраста на фоне АБТ, назначенной по поводу кишечной инфекции, вызванной условно-патогенным возбудителем, развилась CDI. Согласно литературным данным, которые нашли подтверждение в нашем клиническом случае, предрасполагающими факторами развития CDI у детей первого года жизни могут быть длительное нахождение ребенка в стационаре, ранний переход на искусственное вскармливание, АБТ, наличие иммунодефицитных состояний [30, 31]. Осложнением CDI у ребенка явилось развитие сепсиса на фоне снижения резистентной функции микробиоты, что привело к транслокации микробов из кишечника в кровь. Данный патогенетический механизм возникнове-

ния сепсиса впервые был описан у детей с онкопатологией [32]. Нарушение микробиоты кишечника, по данным авторов, предрасполагает к сепсису и может увеличивать риск негативных исходов сепсиса. Дефект кишечного барьера («дырявый кишечник») позволяет перемещать микробные молекулы (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs)) или жизнеспособные организмы из кишечника в кровоток или другие стерильные участки организма (кишечная транслокация), что способствует системному воспалению [33].

Описанием данного клинического случая мы хотим обратить внимание врачей практического звена на возможность развития CDI у детей в возрасте до 1 года. Отсутствие настороженности по поводу возможности возникновения CDI у детей, особенно у детей первых лет жизни, приводит к поздней диагностике и, соответственно, к несвоевременному лечению детей с данной инфекцией. Кроме того, в настоящее время, несмотря на существенные изменения в диагностике CDI, постановка диагноза CDI у детей раннего возраста является сложной задачей.

Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) рекомендовано использование двухступенчатого алгоритма диагностики антибиотико-ассоциированной диареи [34]. М.А. Сухина и др. рекомендуют использование трехступенчатого алгоритма диагностики, основанного на использовании иммунологических, бактериологических и молекулярно-биологических методах [36]. Таким образом, нет единого подхода к диагностике CDI, и в каждом конкретном клиническом случае должна проводиться комплексная оценка состояния ребенка и определяться необходимость многоэтапного алгоритма обследования, подходящего для детей раннего возраста. К сожалению, в рутинной практике в настоящее время использование трехступенчатого алгоритма затруднительно, поэтому зачастую используется один метод, что значительно снижает результативность.

Заключение

Таким образом, в настоящее время проблема CDI у детей выходит на новый этап и затрагивает детей разных возрастных групп, что требует разработки точных диагностических критериев постановки диагноза CDI у детей, а также разработки диагностических алгоритмов для дифференциальной диагностики здорового носительства от заболевания.

Литература

1. Николаева, И.В. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литерату-

ры) / И.В. Николаева, И.В. Шестакова, Г.Х. Муртазина // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018. — Т.3, № 1. — С. 34–42. — DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.5

2. Miller B.A. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in community hospitals / L. F. Chen, D. J. Sexton, D. J. Anderson // *Infect. Cont. hosp. ep.* — 2011. — №32. — P. 387–90.

3. Loo V.G. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization / A. M. Bourgault, L. Poirier, F. Lamothe, S. Michaud, N. Turgeon et al. // *N Engl J Med*. — 2011. — № 365. — P. 1693-1703.

4. Deshpande A. *Clostridium difficile* infection in the hospitalized pediatric population: increasing trend in disease incidence / A. Deshpande, C. Pant, M.P. Anderson // *Pediatr. Infect Dis J.* — 2013. — vol. 32. — P. 1138.

5. Shim J.O. *Clostridium difficile* in children: To treat or not to treat? / J.O. Shim // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* — 2014. — № 17. — P. 80–84.

6. Nylund C.M. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States / C. M. Nylund, A. Goudie, J. M. Garza, G. Fairbrother and M. B. Cohen // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2011. — №165. — P.451–457.

7. Damrongmanee A. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting / A. Damrongmanee, N. Ukrapol // *J Med Assoc Thai.* — 2007. — №90(3). — P.513-517.

8. Боронина, Л.Г. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной *Clostridium difficile* у детей в многопрофильном стационаре / Л.Г. Боронина [и др.] // *Поликлиника*. — 2016. — № 4 (1). — С. 17–20.

9. Kim J. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006 / J. Kim, S. A Smathers, P. Prasad, K. H. Leckerman, S. Coffin, T. Zaoutis // *Pediatrics*. — 2008. — № 122 (6). — P. 1266-70. doi: 10.1542/peds.2008-0469.

10. Молочкова, О.В. Профилактика антибиотикоассоциированной диареи у детей лактодержим пробиотиком / О.В. Молочкова [и др.] // *Детские инфекции*. — 2016. — № 4. — С. 37–41.

11. Мазанкова, Л.Н. Антибиотико-ассоциированные диареи и *CL. difficile*-инфекция у детей: факторы риска / Л.Н. Мазанкова, С.Г. Перловская // *Детские инфекции*. — 2015. — № 14 (2). — С. 29–34. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-30-34>

12. Zilberberg M.D. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997–2006 / M. D. Zilberberg, G. S. Tillotson, C. McDonald // *Emerg Infect Dis.* — 2010. — №. 16. — P. 604-609.

13. Duleba K. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea / M. Pawlowska, M. Wietlicka-Piszc // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2014. — №. 33. — P. 201-209. doi: 10.1007/s10096-013-1946-1

14. Boenning D.A. *Clostridium difficile* in a pediatric outpatient population / G. R. Fleisher, J. M. Campos, C. W. Hulkower, R. W. Quinlan // *Pediatr Infect Dis.* — 1982. — № 1 (5). — P. 336–338.

15. Borali E and De Giacomo C. *Clostridium difficile* infection in children: A review / Borali E and De Giacomo C // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2016. — №. 63. — P. 130–140. doi: 10.1097/MPG.0000000000001264.

16. Cerquetti M. *Clostridium difficile* in childhood diarrhea / I. Luzzi, A. Caprioli, A. Sebastianelli, P. Mastrantonio // *Pediatr Infect Dis J.* — 1995. — № 14 (7). — P. 598–603.

17. Dong N. Risk factors for *Clostridioides difficile* infection in children: a systematic review and meta-analysis / Z. R. Li, P. Qin, C. X. Qiang, J. Yang, Y. N. Niu, X. R. Niu, X. X. Liu, W. G.

- Wang, B. J. Wen, Z. R. Ouyang, Y. L. Zhang, M. Zhao, JY. R. Li, J. H. Zhao // *J Hosp Infect.* — 2022. — № 130. — P. 112-121. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.004
18. Czepiel J. Clostridium difficile infection: review / M. Drózd, H. Pituch, E. J. Kuijper, W. Perucki, A. Mielimonka, S. Goldman, D. Wultańska, A. Garlicki, G. Biesiada // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2019. — № 38 (7). — P. 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
19. Dop D. Clostridium difficile infection in pediatric patients (Review) / I. R. Marcu, V. Padureanu, D. C. Caragea, R. Padureanu, S. A. Niculescu, C. E. Niculescu // *Biomed Rep.* — 2023. — № 20 (2). — P. 18. doi: 10.3892/br.2023.1706
20. Barakat M. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles / Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2011. — № 52 (1). — P. 60-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
21. Fletcher J.R. Clostridioides difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota / C. M. Pike, R. J. Parsons, A. J. Rivera, M. H. Foley, M. R. McLaren et al. // *NAT COMMUN.* — 2021. — №12. — P. 462.
22. Wendt J.M. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations / J. A. Cohen, Y. Mu et al // *Pediatrics.* — 2014. — № 133 (4). — P. 651–658.
23. Adams D.J. Community-associated Clostridioides difficile infection in children: A review of recent literature / J. B. Barone and C. M. Nylund // *J Pediatric Infect Dis Soc.* — 2021. — №10 (Suppl_3). — P. 22–26.
24. Dabard J. A new antibiotic produced by a Ruminococcus gnavus strain isolated from human feces / C. Bridonneau, C. Philippe, P. Anglade, D. Molle, M. Nardi, M. Ladir, H. Girardin, F. Marcille, A. Gomez, M. Fons, A. Ruminococcin // *Appl Environ Microbiol.* — 2001. — 67 (9). — P. 4111–8.
25. Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров. Медицинский совет. — 2020 (1). — С. 15–22. — <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-15-22>.
26. Волобуев, А.Н. Нейрогенетика мозга: сон и долголетие человека / А.Н. Волобуев, Н.П. Романчук, С.В. Булгакова // *Бюллетень науки и практики.* — 2021. — № 3 (7). — <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64..>
27. Камалова, А.А. Современные подходы к профилактике ожирения у детей / А.А. Камалова // *Рос. вестник перинатол. и педиатр.* — 2016. — № 61 (6). — С. 43–48. — DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48.
28. Kociolek L.K. Natural clostridioides difficile toxin immunization in colonized infants. / R. O. Espinosa, D. N. Gerdling, A. R. Hauser, E.A. Ozer, M. Budz et al. // *CLIN INFECT DIS.* — 2020. — № 70. — P. 2095–102.
29. Jangi S. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. T. Lamont // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 2010. — № 51 (1). — С. 2–7.
30. Дмитриева, Н.В. Clostridium difficile-ассоциированная инфекция / Н.В. Дмитриева, И.А. Ключникова, И.И. Шильникова // *Сибирский онкологический журнал.* — 2014. — № 61 (1). — С. 47–53.
31. Кветная, А.С. Этиопатогенетические и эпидемиологические особенности Clostridium difficile-ассоциированной инфекции / А.С. Кветная, П.С. Макриди, М.К. Бехтерева // *Журнал Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена.* — 2014. — № 3. — С. 52–57.
32. Montassier E. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection / E. Montassier, G. A. Al-Ghalith, T. Ward, S. Corvec, T. Gastinne, G. Potel et al. // *Genome Medicine.* — 2016. — № 8(1). — P. 49. doi: 10.1186/s13073-016-0301-4
33. Amornphimoltham P. Gut leakage of fungal-derived inflammatory mediators: Part of a gut-Liver-Kidney axis in bacterial sepsis / P. Amornphimoltham, P. ST. Yuen, R.A. Star, A. Leelahavanichkul // *Dis Dis Sci.* — 2019. — № 64. — P. 2416–28. doi: 10.1007/s10620-019-05581-y
34. Van Prehn J. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults / J. Van Prehn, E. Reigadas, E.H. Vogelzang, E. Bouza, A. Hristea, B. Guery, M. Krutova, T. Nor n, F. Allerberger, J.E. Coia, A. Goorhuis, van T.M. Rossen, R.E. Ooijsaar, K. Burns, B.R. Scharvik Olesen, S. Tschudin-Sutter, M.H. Wilcox, M.J.G.T. Vehreschild, F. Fitzpatrick, E.J. Kuijper // *Clin Microbiol Infect.* — 2021. — № 2. — P. 1-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
35. Сухина, М.А. Алгоритм лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированной диареи / М.А. Сухина [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2018. — № 2. — С. 45–53.

References

1. Nikolaeva I.V. Sovremennye strategii diagnostiki i lecheniya Clostridium difficile-infekcii (obzor literatury) / I. V. SHestakova, G. H. Murtazina // *Acta Biomedica Scientifica.* — 2018. — №1. — Т. 3. — С. 34–42. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.5
2. Miller B.A. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant staphylococcus aureus in community hospitals / L. F. Chen, D. J. Sexton, D. J. Anderson // *Infect. Cont. hosp. ep.* — 2011. — №32. — P. 387–90.
3. Loo V.G. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization / A. M. Bourgault, L. Poirier, F. Lamothe, S. Michaud, N. Turgeon et al. // *N Engl J Med.* — 2011. — № 365. — P. 1693-1703.
4. Deshpande A. Clostridium difficile infection in the hospitalized pediatric population: increasing trend in disease incidence / A. Deshpande, C. Pant, M.P. Anderson // *Pediatr. Infect Dis J.* — 2013. — vol. 32. — P. 1138.
5. Shim J.O. Clostridium difficile in children: To treat or not to treat? / J.O. Shim // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* — 2014. — № 17. — P. 80–84.
6. Nylund C.M. Clostridium difficile infection in hospitalized children in the United States / C. M. Nylund, A. Goudie, J. M. Garza, G. Fairbrother and M. B. Cohen // *Arch Pediatr Adolesc Med.* — 2011. — №165. — P.451–457.
7. Damrongmanee A. Incidence of antibiotic-associated diarrhea in a pediatric ambulatory care setting / A. Damrongmanee, N. Ukrapol // *J Med Assoc Thai.* — 2007. — №90(3). — P.513-517.
8. Boronina L.G. Laboratornaya diagnostika infekcii, vyzvannoj Clostridium difficile u detej v mnogoprofil'nom stacionare / E. V. Samatova, S. M. Blinova, M. P. Kukushkina, S. S. Ustyugova, S. A. Panova // *Poliklinika.* — 2016. — № 4 (1). — С. 17-20.
9. Kim J. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006 / J. Kim, S. A. Smathers, P. Prasad, K. H. Leckerman, S. Coffin, T. Zaoutis // *Pediatrics.* — 2008. — № 122 (6). — P. 1266-70. doi: 10.1542/peds.2008-0469.
10. Molochkova O.V. Profilaktika antibiotikoassotsiirovanoj diarei u detej laktosoderzhashchim probiotikom / O. V. Kládova, A. A. Novokshonov, N. L. Val'tc, YU. V. Kompaniec, N. L. Grishkevich // *Detskie infekcii.* — 2016. — №4. — С 37-41.

11. Mazankova L.N. Antibiotiko-associirovannye diarei i CL. difficile-infekciya u detej: faktory riska / L. N. Mazankova, S. G. Perlovskaya // Detskie infekcii. — 2015. — № 14 (2). — S.29-34. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-2-30-34>
12. Zilberberg M.D. Clostridium difficile infections among hospitalized children, United States, 1997–2006 / M. D. Zilberberg, G. S. Tilotson, C. McDonald // Emerg Infect Dis. — 2010. — № 16. — P. 604-609.
13. Duleba K. Clostridium difficile infection in children hospitalized due to diarrhea / M. Pawlowska, M. Wietlicka-Piszcz // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2014. — № 33. — P. 201-209. doi: 10.1007/s10096-013-1946-1
14. Boenning D.A. Clostridium difficile in a pediatric outpatient population / G. R. Fleisher, J. M. Campos, C. W. Hulkower, R. W. Quinlan // Pediatr Infect Dis. — 1982. — № 1 (5). — P. 336–338.
15. Borali E and De Giacomo C. Clostridium difficile infection in children: A review / Borali E and De Giacomo C // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2016. — № 63. — P. 130–140. doi: 10.1097/MPG.0000000000001264.
16. Cerquetti M. Clostridium difficile in childhood diarrhea / I. Luzzi, A. Caprioli, A. Sebastianelli, P. Mastrantonio // Eur J Clin Microbiol Infect Dis J. — 1995. — № 14 (7). — P. 598–603.
17. Dong N. Risk factors for Clostridioides difficile infection in children: a systematic review and meta-analysis / Z. R. Li, P. Qin, C. X. Qiang, J. Yang, Y. N. Niu, X. R. Niu, X. X. Liu, W. G. Wang, B. J. Wen, Z. R. Ouyang, Y. L. Zhang, M. Zhao, JY. R. Li, J. H. Zhao // J Hosp Infect. — 2022. — № 130. — P. 112-121. doi: 10.1016/j.jhin.2022.09.004
18. Czepiel J. Clostridium difficile infection: review / M. Drózd, H. Pituch, E. J. Kuijper, W. Perucki, A. Mielimonka, S. Goldman, D. Wultańska, A. Garlicki, G. Biesiada // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2019. — № 38 (7). — P. 1211-1221. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6
19. Dop D. Clostridium difficile infection in pediatric patients (Review) / I. R. Marcu, V. Padureanu, D. C. Caragea, R. Padureanu, S. A. Niculescu, C. E. Niculescu // Biomed Rep. — 2023. — № 20 (2). — P.18. doi: 10.3892/br.2023.1706
20. Barakat M. Antibiotic-associated bloody diarrhea in infants: clinical, endoscopic, and histopathologic profiles / Z. El-Kady, M. Mostafa, N. Ibrahim, H. Ghazaly // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2011. — № 52 (1). — P. 60-4. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181da215b.
21. Fletcher J.R. Clostridioides difficile exploits toxin-mediated inflammation to alter the host nutritional landscape and exclude competitors from the gut microbiota / C. M. Pike, R. J. Parsons, A. J. Rivera, M. H. Foley, M. R. McLaren et al. // NAT COMMUN. — 2021. — №12. — P. 462.
22. Wendt J.M. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations / J. A. Cohen, Y. Mu et al // Pediatrics. — 2014. — № 133 (4). — P. 651–658.
23. Adams D.J. Community-associated Clostridioides difficile infection in children: A review of recent literature / J. B. Barone and C. M. Nylund // J Pediatric Infect Dis Soc. — 2021. — №10 (Suppl_3). — P. 22–26.
24. Dabard J. A new antibiotic produced by a Ruminococcus gnavus strain isolated from human feces / C. Bridonneau, C. Phillipe, P. Anglade, D. Molle, M. Nardi, M. Ladir, H. Girardin, F. Marcille, A. Gomez, M. Fons, A. Ruminococcin // Appl Environ Microbiol. — 2001. — 67 (9). — P. 4111–8.
25. Pervaya tysyacha dnei razvitiya rebenka i nutritivnoe programmirovaniye: real'no li eto? Genetika v rukah pediatrov. Medicinskij sovet. — 2020 (1). — S. 15-22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-15-22>.
26. Volobuev A.N. Nejrogenetika mozga: son i dolgoletie cheloveka / N. P. Romanchuk, S. V. Bulgakova // Byulleten' nauki i praktiki. — 2021. — № 3 (7). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/64..>
27. Kamalova A.A. Sovremennye podhody k profilaktike ozhireniya u detej / A. A. Kamalova // Ros. vestnik perinatol. i pediatr. — 2016. — № 61 (6). — S. 43-48. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-43-48.
28. Kociolek L.K. Natural clostridioides difficile toxin immunization in colonized infants. / R. O. Espinosa, D. N. Gerdling, A. R. Hauser, E.A. Ozer, M. Budz et al. // CLIN INFECT DIS. — 2020. — № 70. — P. 2095–102.
29. Jangi S. Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life / S. Jangi, J. T. Lamont // J Pediatr Gastroenterol Nutr. — 2010. — № 51 (1). — C. 2–7.
30. Dmitrieva N.V. Clostridium difficile-associirovannaya infekciya / N. V. Dmitrieva, I. A. Klyuchnikova, I. I. SHil'nikova // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. — 2014. — № 61 (1). — S. 47–53.
31. Kvetnaya A.S. Etiopatogeneticheskie i epidemiologicheskie osobennosti Clostridium difficile-associirovannoj infekcii / A. S. Kvetnaya, P. S. Makridi, M. K. Bekhtereva // Zhurnal Medicinskij alfavit. Epidemiologiya i gigiena. — 2014. — № 3. — S. 52–57.
32. Montassier E. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection / E. Montassier, G. A. Al-Ghalith, T. Ward, S. Corvec, T. Gastinne, G. Potel et al. // Genome Medicine. — 2016. — № 8(1). — P. 49. doi: 10.1186/s13073-016-0301-4
33. Amornphimoltham P. Gut leakage of fungal-derived inflammatory mediators: Part of a gut-Liver-Kidney axis in bacterial sepsis / P. Amornphimoltham, P.ST. Yuen, R.A. Star, A. Leelahavanichkul // Dig Dis Sci. — 2019. — № 64. — P. 2416–28. doi: 10.1007/s10620-019-05581-y
34. Van Prehn J. Guideline Committee of the European Study Group on Clostridioides difficile. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults / J. Van Prehn, E. Reigadas, E.H. Vogelzang, E. Bouza, A. Hristea, B. Guery, M. Krutova, T. Nor n, F. Allerberger, J.E. Coia, A. Goorhuis, van T.M. Rossen, R.E. Ooijselaar, K. Burns, B.R. Scharvik Olesen, S. Tschudin-Sutter, M.H. Wilcox, M.J.GT. Vehreschild, F. Fitzpatrick, E.J. Kuijper // Clin Microbiol Infect. — 2021. — № 2. — P. 1-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
35. Suhina M.A. Algoritm laboratornoj diagnostiki Clostridium difficile-associirovannoj diarei / M.A. Suhina, I.V. Obrazcov, V.I. Mihalevskaya, S.I. Achkasov, A.L. Safin, YU.A. SHelygin // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2018. — №2. — S. 45-53.

Авторский коллектив:

Тумаш Оксана Леонидовна – доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375(232)35-97-00, +375-29-738-53-05, e-mail: tumash_ox@mail.ru

Сергейчик Лилия Сергеевна – старший преподаватель кафедры педиатрии с курсом ФПКП Гомельского государственного медицинского университета; тел.: +375(232)35-97-00, +375-44-762-89-59, e-mail: petrashunaslilya@yandex.by



ВСЕВОЛОДУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЦИНЗЕРЛИНГУ – 70 ЛЕТ

Всеволод Александрович Цинзерлинг родился 6 августа 1954 г. в медицинской семье. Его отец А.В. Цинзерлинг (1923–1995) и дед В.Д. Цинзерлинг (1891–1960) — выдающиеся патологоанатомы. Феномен семьи Цинзерлингов — три поколения профессоров-патологоанатомов — уникальный случай в мировой практике. Мать В.А. Цинзерлинга — патологоанатом-нейрогистолог, к.м.н. В.Ф. Цинзерлинг (1921–2005). После окончания с отличием Ленинградского педиатрического медицинского института в 1977 г. В.А. Цинзерлинг начал заниматься патологической анатомией первоначально в Ленинградском научно-исследовательском институте детских инфекций и в заочной аспирантуре Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей (под руководством О.К. Хмельницкого), а затем в Педиатрическом медицинском институте. К моменту защиты докторской диссертации (1988) он был самым молодым доктором наук — патологоанатомом в стране.

На непростую долю Всеволода Александровича Цинзерлинга выпало продолжение исследований отца и деда одновременно с развитием собственного нейроинфекционного направления. Его очень успешное заведование кафедрой отца на протяжении 15 лет в Педиатрической медицинской академии было нарушено из-за травли, организованной тогдашним ректором. Научные исследования пришлось продолжать в стенах других учреждений.

В.А. Цинзерлинг является автором 510 научных работ, в том числе 24 монографий и руководств и их разделов (в том числе 5 на английском языке), 6 учебников или их разделов, 170 статей в ведущих отечественных и 16 — в зарубежных журналах, он является соавтором 10 версий клинических рекомендаций МЗ РФ по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Индекс Хирша — 31. Среди выдающихся достижений последних лет обобщение собственных исследований по инфекционным поражениям ЦНС в двух руководствах издательства «Шпрингер» в 2021 и 2022 гг. Им же первым в России и одним из первых в мире описана патоморфология новой коронавирусной инфекции с проекцией на актуальные аспекты её патогенеза.

При его консультировании успешно защищены 5 диссертаций на соискание ученой степени доктора (С.Н. Кадырова, Е.В. Эсауленко, В.И. Уланова, А.Н. Коваленко, В.Е. Карев), 21 — кандидата медицинских наук и 1 — phd (Л. Стабаева в Ка-



захстане). 2 докторские диссертации (Ю.Р. Зюзя, А.В. Колобов) будут в ближайшее время представлены в диссертационные советы.

Наряду с многолетней педагогической работой (в том числе на английском языке) на педиатрическом, лечебном и стоматологическом факультетах (Педиатрического медицинского института, медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, 1-го Ленинградского медицинского института, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова), В.А. Цинзерлинг являлся одним из основных организаторов кафедр патологии на медицинском факультете Санкт-Петербургского университета (под руководством академика Ю.В. Наточина) и Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. Разработанная им концепция преподавания в развитие идей А.В. Цинзерлинга позволили издать ряд учебников как для студентов, так и для учащихся медицинских колледжей. На протяжении всех лет своей педагогической работы В.А. Цинзерлинг организовывал и проводил общие и тематические циклы усовершенствования врачей как на базовых кафедрах, так и на выездях.

Начиная с 1990 г., В.А. Цинзерлинг по совместительству работает в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, первоначально как врач-патологоанатом, а с 1996 г. — как руководитель Центра инфекционной патологии.

В.А. Цинзерлинг активно участвует в научных исследованиях, посвященных патологической анатомии многих заболеваний, выступая в роли как исполнителя, так и научного консультанта: туберкулёза, пневмоний, вирусных респираторных инфекций, внутриутробных инфекций, плацентитов, гепатитов и др.

Работая с 2017 г. в Институте экспериментальной медицины НМИЦ им. В.А. Алмазова заведующим отделом патоморфологии, В.А. Цинзерлинг, наряду с участием в ряде прикладных экспериментальных исследований, подключился к анализу общепатологических проблем, базируясь на сопоставлениях клинико-лабораторных и морфологических данных на моделях патологических процессов у свиней.

В.А. Цинзерлинг с 2002 г. является членом президиума Российского общества патологоанатомов, членом профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Патологическая анатомия», членом

рабочей группы Главного патологоанатома МЗ РФ, активным членом Европейского общества патологов (рабочие группы «Инфекционная патология», «Аутопсийная патология», «История патологии»). Постоянно выступает в качестве приглашенного лектора на российских (по специальностям «Патологическая анатомия» и «Инфекционные болезни») и европейских (по специальности «Патология») конгрессах. В.А. Цинзерлинга отличают высокая работоспособность, требовательное отношение к себе, ответственность, исполнительность, высокий профессионализм.

Свободно владеет английским и немецким языками, может изъясниться на французском и испанском.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет Всеволода Александровича с Юбилеем и желает крепкого здоровья, счастья, благополучия и новых ярких профессиональных достижений!

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»

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. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u 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://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).