

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 16 №4, 2024

ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30.
СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 150 МЛ

**ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ
С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ***

ОРВИ
ГРИПП
ГЕРПЕС

**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!**

- Противовирусный препарат широкого спектра действия (включая грипп, ОРВИ и герпес)*
- Повышает противовирусный иммунитет*
- Поставляется с удобным мерным шприцем для более точного дозирования

● Для детей с 3 лет*

✓ БЕЗ
РЕЦЕПТА



БЕЗ
АРОМАТИЗАТОРОВ,
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



БОЛЬШЕ
ИНФОРМАЦИИ
НА САЙТЕ
**GROPRINOSIN®-
RICHTER.RU**



QR-КОД СО ССЫЛКОЙ
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ
СИРОПА
**ГРОПРИНОСИН®-
РИХТЕР**



QR-КОД СО ССЫЛКОЙ
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА
ГРОПРИНОСИН®

РЕКЛАМА. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА». ИНН 7706460475. 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8, Тел.: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: GRFARMA@G-RICHTER.RU / ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (ВЕНГРИЯ) Г. МОСКВА, 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8, Тел.: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: CENTR@G-RICHTER.RU. [HTTPS://GROPRINOSIN-RICHTER.RU](https://gropriosin-richter.ru), ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛИСТКАМ-ВКЛАДЫШАМ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТАБЛЕТОК ГРОПРИНОСИН® И СИРОПА ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР: [HTTPS://GRLS.MINZDRAV.GOV.RU](https://grls.minzdrav.gov.ru). ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000277)-(РГ-РУ) ОТ 01.04.2024, СИРОП РУ ЛП-№(002147)-(РГ-РУ) ОТ 11.04.2023.

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ**

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, №4, 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

Проблемная статья

- Харит С.М., Романова Л.В., Константинова Ю.Е., Богдан С.А.*
Что изменилось в отношении медицинских работников к вакцинации после пандемии COVID-195

Обзор

- Халиуллина С.В., Анохин В.А., Лутфуллин И.Я., Долговская Д.Е., Назарова О.А.*
Парвовирусная B19-ассоциированная пурпура-петехиальная экзантема. Дифференциальный диагноз с васкулитами неинфекционной природы.....13
- Эсауленко Е.В., Иброхимова А.Д., Позднякова М.Г., Новак К.Е.*
Современные аспекты терапии острых респираторных вирусных инфекций (систематический обзор).....23

Оригинальное исследование

- Гусев Д.А., Мусатов В.Б., Карнаухов Е.В., Жданов К.В., Гордеева С.А., Павлов А.В.*
Этиологическая структура и профиль антибиотикорезистентности возбудителей при бактериемии у больных новой коронавирусной инфекцией.....32
- Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И.*
Анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от различных факторов.....40
- Константинова Ю.Е., Жирков А.А., Алексеева Л.А., Вильниц А.А., Бессонова Т.В., Жданов К.В.*
Иммунологические критерии дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваний с сепсисом у детей.....49
- Сокогутун С.А., Симакова А.И., Михайлов А.О., Плехова Н.Г.*
Опыт применения специфических рекомбинантных моноклональных антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.....60
- Передерий А.А., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Венев Е.В., Коноплева С.А., Коржанова М., Писарева М.М., Гусев Д.А., Лиознов Д.А.*
Идентификация редких однонуклеотидных генетических полиморфизмов в геноме госпитализированных больных COVID-19.....68
- Ли Ю.А., Дмитраченко М.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Королев И.Б., Сапрыкин С.Л.*
Динамика цитокинового профиля при вакцинации против гриппа у юношей в Приморском крае.....78

CONTENTS

Problem Article

- Kharit S.M., Romanov L.V., Konstantinova Yu.E., Bogdan S.A.*
What has changed in the attitude of health workers towards vaccination after the pandemic COVID-195

Review

- Haliullina S.V., Anohin V.A., Lutfullin I.Ya., Dolgovskaya D.E., Nazarova O.A.*
Parvovirus B19-associated purpureo-petechial exanthema. Differential diagnosis with non-infectious vasculitis.....13
- Esaulenko E.V., Ibrokhimova A.D., Pozdnyakova M.G., Novak K.E.*
Modern aspects of the therapy of acute respiratory viral infections (systematic review)23

Original Research

- Gusev D.A., Musatov V.B., Karnaukhov E.V., Zhdanov K.V., Gordeeva S.A., Pavlov A.V.*
Etiological structure and profile of antimicrobial resistance of pathogens in bacteremia in COVID-19 patients32
- Urunova D.M., Akhmedjanova Z.I., Akhmedjanov R.I.*
Analysis of survival of HIV-infected patients depending on various factors40
- Konstantinova Yu.E., Zhirkov A.A., Alekseeva L.A., Vilnits A.A., Bessonov T.V., Zhdanov K.V.*
Immunological criteria for the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with MERS-COV-2 and infectious diseases with sepsis in children49
- Sokotun S.A., Simakova A.I., Mikhailov A.O., Plekhova N.G.*
Experience in using specific recombinant monoclonal antibodies in comorbid patients with coronavirus infection60
- Perederiy A.A., Komissarov A.B., Danilenko D.M., Venev E.V., Konopleva S.A., Korzhanova M., Pisareva M.M., Gusev D.A., Lioznov D.A.*
Identification of rare single nucleotide polymorphisms in the genome of hospitalized COVID-19 patients68
- Li Yu.A., Dmitrachenko M.N., Kostinov M.P., Markelova E.V., Korolev I.B., Saprykin S.L.*
Influenza vaccination and cytokine profile dynamics in young men in Primorsky krai78

Юминова Н.В., Контаров Н.А., Долгова Е.И.
Исследование характеристик летальности
от COVID-19 на территории Российской Федерации
в 2020 – 2023 гг. с помощью модели
фазового перехода второго рода85

Гумбатова Л.А., Е.В. Лебедева, Сергеева Т.А.,
Асланов Б.И., Гордеева С.А., Гусев Д.А.
Возможности рационального применения
бактериофагов в терапии инфекций,
вызванных полирезистентными штаммами
Klebsiella pneumoniae91

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Харит С.М., Лобзин Ю.В.
Фармакоэкономическая эффективность вакцинации
девочек-подростков против папилломавирусной
инфекции в регионах Российской Федерации99

Эпидемиология

Заморщицова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С.
Семейные очаги HDV-инфекции в Республике
Саха (Якутия)105

Обмен опытом

Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Жганов К.В., Лиознов Д.А.,
Бабаченко И.В., Дмитриев А.С., Дондурей Е.А.,
Краснов В.В., Мазанкова Л.Н., Продеус А.П.,
Ртищев А.Ю., Рычкова С.В., Сидоренкова Е.В.,
Хаертынов Х.С., Эсауленко Е.В.
Инновации в лечении гриппа
у детей и подростков.....112

Хроника122

Перечень статей за 2024 год128

Правила для авторов133

Yuminova N.V., Kontarov N.A., Dolgova E.I.
The study of the mortality characteristics
of SARS-CoV-2 in the territory of the Russian Federation
in 2020 – 2023 using the second-order
phase transition model85

Gumbatova L.A., Lebedeva E.V., Sergeeva T.A.,
Aslanov B.I., Gordeeva S.A., Gusev D.A.
Possibilities of rational application of bacteriophages
in the therapy of infections caused by polyresistant
strains of *Klebsiella pneumoniae*.....91

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Kharit S.M., Lobzin Yu.V.
Cost-effectiveness of vaccination against HPV
of adolescent girls in the regions
of Russian Federation99

Epidemiology

Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.
Family foci of hdv infection in the Republic of Sakha
(Yakutia)105

Exchange of experience

Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Zhdanov K.V., Lioznov D.A.,
Babachenko I.V., Dmitriev A.S., Dondurey E.A.,
Krasnov V.V., Mazankova L.N., Prodeus A.P.,
Rtishchev A.Yu., Rychkova S.V., Sidorenkova E.V.,
Khaertynov Kh.S., Esaulenko E.V.
Innovations in the treatment and prevention
of influenza in children and adolescents.....112

Chronicle.....122

List of Papers, 2024128

Instruction to autor133



ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ В ОТНОШЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ К ВАКЦИНАЦИИ ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ COVID-19

С.М. Харит¹, Л.В. Романова², Ю.Е. Константинова¹, С.А. Богдан²

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

² Головной центр гигиены и эпидемиологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

What has changed in the attitude of health workers towards vaccination after the pandemic COVID-19

S.M. Kharit¹, L.V. Romanov², Yu.E. Konstantinova¹, S.A. Bogdan²

¹ Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² The Head Center of Hygiene and Epidemiology of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Резюме

Отношение к вакцинации медицинских работников изучалось неоднократно. После активной агитации за вакцинацию во время пандемии по данным ряда исследований произошло снижение доверия к прививкам в целом.

Цель: анализ отношения медицинских работников к вакцинопрофилактике, эффективности и безопасности вакцин против различных инфекций в 2024 г.

Материалы и методы: в онлайн-анкетировании на сайте www.meta.gcgie.ru в период с 1.04.2024 по 1.06.2024 (2 календарных месяца) приняли участие 1508 человек, 91,6 % женщины. По профессиональной принадлежности из 1033 ответивших на этот вопрос было: 525 медсестер (50,8 %), 156 терапевтов (15,1 %), 115 педиатров (11,1 %), 96 хирургов (9,3 %), 41 эпидемиолог (4,0 %). Статистическая обработка результатов опроса проводилась с помощью BI-системы.

Результаты: из 1045 ответивших 832 относятся к прививкам положительно (79,6 %), 142 (13,6 %) — нейтрально, 60 — настороженно (5,7 %) и 12 — негативно (1,1 %). 25,1 % опрошенных (264 из 1051) считают, что при некоторых инфекциях лучше переболеть, чем быть привитым. О недоверии и недооценке вакцинации свидетельствует значительное различие между ответом о необходимости вакцинации и проведением этой прививки себе, а также оценкой эффективности вакцин. Для вакцины против кори о необходимости говорят 90,7 %, только 83,5 % привито и лишь 76,7 % уверены в эффективности вакцины. В отношении других инфекций показатели еще меньше. Только 49,9 % (525 из 1053 ответов) считают необходимыми вакцины от инфекций, не включенных в национальный календарь прививок. Отсутствие уверенности в безопасности вакцин проявляется в том, что медики связывают прививки с развитием детского церебрального паралича, онкологии (по 10,7 %), аутоиммунных заболеваний (38,3 %), эпилепсии (12,0 %). Как причины отказов пациентов от вакцинации медики назвали небезопасность вакцин (83,7 % — 881 из 1052 ответов), неэффективность (24,3 % — 256 из 1052), отсутствие необходимости прививок вообще (14,5 % — 157 из 1052), религиозные взгляды (38,4 % — 404 из 1052 ответов). Для улучшения работы по вакцинопрофилактике 44,5 % считают необходимой

Abstract

The attitude towards vaccination of medical workers has been studied repeatedly. After active campaigning for vaccination during the pandemic, there was a decrease in confidence in vaccinations in general.

The aim of the work was analysis of the attitudes of medical workers towards vaccination, the effectiveness and safety of vaccines against various conditions in 2024 y

Materials and methods. In the online survey site www.meta.gcgie.ru in the period from 1.04.2024 to 1.06.2024 (2 calendar months) 1,508 people took part, 91.6 % women. By profession, out of 1033 respondents there were: 525 nurses (50.8 %), 156 therapists (15.1 %), pediatricians — 115 (11.1 %), surgeons 96 (9.3 %), epidemiologists 41 (4.0 %). The questionnaire included 50 questions with 5-13 possible answers. Statistical processing of the survey results was carried out using a BI-system:

Results. Out of 1045 respondents, 832 treat vaccinations positively (79.6 %), 142 (13.6 %) — neutrally, cautiously — 60 (5.7 %) and negatively — 12 (1.1 %), 25.1 % of respondents (264 out of 1051) believe that it is better to get over some infections than to be vaccinated. There is a significant difference between confirming the answer about the need for vaccination and vaccinating yourself, as well as evaluating the effectiveness of the vaccine (even for measles vaccines, 90.7 % say they need to be vaccinated, only 83.5 % are vaccinated and only 76.7 % are confident in the effectiveness of the vaccine. Only 49.9 % (525 out of 1,053 responses) believed that vaccines against infections not included in the national vaccination calendar were necessary. The lack of confidence in the safety of vaccines is manifested in the fact that doctors associate vaccinations with the development of cerebral palsy, oncology (10.7 % each), autoimmune diseases (38.3 %), epilepsy (12.0 %). Doctors named unsafe vaccines (83.7 % — 881 out of 1052 responses), inefficiency (24.3 % -256 out of 1052), no need for vaccinations at all (14.5 % -157 out of 1052), religious reasons (38.4 % 404 out of 1052 responses) as the reasons for patients' refusal of vaccination. To improve the work on vaccination, 44.5 % indicated the need for information on the official websites of the Ministry of Health of the Russian Federation, FMBA, Rospotrebnadzor and Roszdravnadzor

Conclusion The results of the survey indicate the need to modernize the system of training in vaccination of medical

информацию на официальных сайтах Министерства здравоохранения, Федерального медико-биологического агентства, Роспотребнадзора и Росздравнадзора

Заключение: результаты опроса свидетельствуют о необходимости модернизации системы обучения по вакцинопрофилактике медицинских работников разных специальностей, развития новых форм подачи информации, использования официальных сайтов, разработки алгоритмов общения с населением по приверженности вакцинации.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, отношение к вакцинации, безопасность и эффективность вакцин, медицинские работники.

Введение

В 2019 г., еще до пандемии коронавирусной инфекции, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила 10 угроз мировому здравоохранению, одной из которых названа нерешительность в отношении вакцин. Консультативная группа ВОЗ констатировала, что «причины, по которым люди предпочитают не вакцинироваться, сложны: самоуспокоенность, неудобства в доступе к вакцинации и отсутствие уверенности в прививках. При этом работники здравоохранения остаются наиболее доверенными советниками и влиятельными лицами в принятии решений о вакцинации» (<https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>).

Действительно степень вовлеченности медицинского персонала в проведение профилактических прививок во многом определяет величину доверия к вакцинации в современном обществе. По данным отечественных публикаций 2018 – 2019 гг., число медицинских работников, положительно относящихся к прививкам, колебалось от 80% до 95% [1 – 3]. В качестве причин отрицательного отношения 58% респондентов из сомневающих и негативно воспринимающих вакцины ссылались на профессиональный или личный негативный опыт, в том числе 52% — на высокий риск серьезных осложнений, 21% — на отсутствие достоверной информации об эффективности вакцин, 15% ориентировались на мнения коллег. На вопрос о проведенной (или планируемой) вакцинации своих детей заявили, что будут прививать: 94% респондентов — против дифтерии и столбняка, 93% — против полиомиелита, 88% — против кори, 87% — против туберкулеза, 85% — против коклюша, 80% — против гепатита В, 77% — против эпидемического паротита, 76% — против краснухи, 57% — против гриппа, 43% — против пневмококковой инфекции, 31% — против гемofilьной инфекции, также 40% отметили, что делали своим детям прививки против ветряной оспы, вирусного гепатита А, ротавирусной инфекции, менингококковой инфекции, клещевого энцефалита [1].

workers of various specialties, the development of new forms of information presentation, the use of official websites, the development of algorithms for communicating with the population on adherence to vaccination,

Key words: vaccine prophylaxis, attitude to vaccination, safety and effectiveness of vaccines, medical workers.

Интересно, что отношение медицинских работников к вакцинации зависит от специализации, опыта предшествующей вакцинации. Так, проводившийся нами опрос 2018 г. показал, что к вакцинам, недавно включенным в календарь прививок, настороженно или отрицательно относятся 26,7% терапевтов (24 из 90), что достоверно больше ($\chi^2 = 4,552$, $p < 0,05$), чем педиатров 10,0% (4 из 40). Медицинские работники детских поликлиник в 2,6 раза чаще рекомендуют проведение прививок — 69 из 75 (92,0%), чем сотрудники взрослых поликлиник — 113 из 137 (82,5%). Основная причина отказов от вакцинации, по мнению большинства медицинских работников (76,6 – 88,8%), — это информация о том, что прививки опасны [3].

К сожалению, за время пандемии отношение к вакцинации изменилось не в лучшую сторону. Сравнительное исследование опросов 2021 и 2023 гг. показало, что почти 82% из 1207 опрошенных получили прививку от COVID-19, чаще всего педиатры (94%), за которыми следуют члены семьи — врачи (87%), фармацевты (74%) и медсестры (73%) ($p < 0,01$). С сентября 2021 г. по январь 2023 г. доля медицинских работников, рекомендуемых вакцинацию своим пациентам (COVID-19 и рутинную), снизилась для всех вакцин и групп пациентов, а поддержка требований по вакцинации против COVID-19 — с 65 до 46% ($p < 0,01$) [4, 5]. Мета-анализ, опубликованный в 2023 г., включивший 13 исследований, свидетельствует, что положительное решение о проведении вакцинации против коронавирусной инфекции зависело от уровня образования и пола и варьировало от 27,7% до 77,3%. Мужчины, люди пожилого возраста и врачи чаще делали прививки, чем женщины и медсестры [6]. Отношение медицинских работников к вакцинации можно косвенно оценить по тому, какие вакцины и как часто они рекомендуют своим пациентам [7].

Цель исследования — анализ отношения медицинских работников к вакцинопрофилактике, эф-

фективности и безопасности вакцин против различных инфекций в 2024 г.

Материалы и методы исследования

В период с 1.04.2024 по 1.06.2024 (2 календарных месяца) на сайте www.meta.gscje.ru была размещена анкета в виде электронный формы с автоматическим сохранением результатов в базу данных. Анкета состояла из 50 вопросов с 5–13 вариантами ответов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью VI-системы:

1. Проведена проверка данных на корректность (формы, где получены менее 1% ответов, были исключены из выборки, также из выборки были исключены повторные ответы, если 1 человек отвечал 2 раза).

2. Полученные данные были представлены в количественном и процентном виде (первичная статистическая обработка) Не все ответили на каждый вопрос, расчет проводили исходя из числа ответивших на каждый из вопросов.

Результаты исследования и обсуждение

Среди ответивших на анкету преобладали женщины — 958 из 1046 ответивших (91,6%), мужчин было 88 (8,4%), проживают в небольшом городе 595 из 1053 ответивших (56,5%), в крупных городах — 420 (39,9%), в сельской местности — 38 (3,6%).

По профессиональной принадлежности из 1033 ответивших на данный вопрос было: 525 медсе-

стер (50,8%), 156 терапевтов (15,1%), 115 педиатров (11,1%), 96 хирургов (9,3%), 41 эпидемиолог (4,0%), остальную группу составили врачи других специальностей — от 36 до 5 человек в группе (неврологи, фтизиатры, врачи скорой и неотложной помощи, аллергологи, инфекционисты, неонатологи и др.). По месту работы из 1048 ответивших: 606 человек (57,8%) работают в государственных учреждениях, в том числе 226 (21,6%) в стационаре.

Вопросы анкеты были сформулированы так, чтобы не только оценить отношение к вакцинации, но и понять, достаточны ли знания о вакциноуправляемых инфекциях у медицинских работников. Одним из базовых являлся вопрос отношения к вакцинации. Из 1045 ответивших 832 относятся к прививкам положительно (79,6%), 142 — нейтрально (13,6%), 60 — настороженно (5,7%) и 12 — негативно (1,1%). Интересно, что в публикациях 2018–2019 гг. число лиц, положительно относившихся к вакцинации, было больше [1–3]. Практически четверть (25,1%) опрошенных (264 из 1051) считают, что при некоторых инфекциях лучше переболеть, чем быть привитым.

Чтобы оценить, какие же вакцины медики считают необходимыми, были заданы различающиеся по форме вопросы, но освещающие именно отношение к вакцинам (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что 90,7% считают необходимой прививку против кори, но только 83,5% привито против кори и лишь 76,7% уверены, что вакцина эффективна. Число ме-

Таблица 1

Отношение опрошенных медицинских работников к вакцинопрофилактике различных инфекций

Инфекционные заболевания	Против каких инфекций нужны прививки, 1386 чел.		Против каких инфекций вы привиты, 1055 чел.		Эффективна ли вакцинация, 1322 чел.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корь	1257	90,7	881	83,5	1014	76,7
Столбняк	1243	89,7	877	83,1	1066	80,6
Гепатит В	1206	87,0	867	82,2	914	69,1
Туберкулёз	1196	86,3	755	71,3	850	64,3
Полиомиелит	1189	85,8	783	74,2	923	69,8
Краснуха	1152	83,1	716	67,9	901	68,2
Дифтерия	1146	82,7	879	83,3	973	73,0
Коклюш	1132	81,7	780	73,9	869	65,7
Эпидемический паротит	979	70,6	517	49,0	699	52,9
Менингококковая инфекция	908	65,5	148	14,0	518	39,2
Грипп	858	61,9	697	66,1	456	34,5
Пневмококковая инфекция	855	61,7	288	27,3	470	35,6
Клещевой энцефалит	828	59,7	285	27,0	549	41,5
Ветряная оспа	767	55,3	278	26,4	517	39,1
Вирус папилломы человека	744	53,7	51	4,8	342	25,9
Гепатит А	726	52,4	304	28,8	506	38,3

Окончание таблицы 1

Инфекционные заболевания	Против каких инфекций нужны прививки, 1386 чел.		Против каких инфекций вы привиты, 1055 чел.		Эффективна ли вакцинация, 1322 чел.	
	абс	%	абс	%	абс	%
Коронавирусная инфекция	688	49,6	783	74,2	370	28,0
Гемофильная инфекция	582	42,0	83	7,9	322	24,4
Ротавирусная инфекция	365	26,3	—	—	195	14,8
Привит(-а) в детстве, не знаю, от чего			127	12,0		
Вакцины неэффективны					32	2,4

дицинских работников, считающих необходимой ту или иную вакцину, колеблется от 90,7% для ко-ревой вакцинации до 26,3% для ротавирусной. При этом для каждой инфекции имеется значительный разрыв между высказыванием, что вакцинация нужна, проведением этой прививки себе и оценкой эффективности вакцины. Это свидетельствует или о недооценке рисков различных инфекций, что, видимо, связано с незнанием особенностей, тяжести течения каждой инфекции, риском инвалидизации и смерти, или о незнании свойств, эффективности вакцин. Не исключено, что причина в недостаточном освещении проблемы инфекций и вакцинации в медицинской литературе, ограниченных сведениях, получаемых при базовом обучении в медицинском колледже или вузе, а также при повышении квалификации и, видимо, в преимущественном использовании информации о вакцинации из СМИ и интернета, а не из професси-

ональных источников. Полученные результаты определяют необходимость включения вопросов вакцинопрофилактики при обучении и повышении квалификации медицинских работников разных специальностей. О недостаточности знаний вакцинопрофилактики свидетельствует и то, как оценили реактогенность, безопасность и эффективность вакцин. Так, в наименее реактогенные попали вакцины календаря прививок по эпидемическим показаниям (против гепатита А, ветряной оспы, вируса папилломы человека — ВПЧ) (рис. 1). При этом вакцины против этих трех инфекций только 25,9—38,3% опрошенных считали эффективными, тогда как эффективность этих вакцин по предупреждению соответствующих инфекций превышает 90% [8—10]. И только 49,9% (525 из 1053 ответов) ответили, что вакцины от инфекций, не включенных в национальный календарь прививок, необходимы.

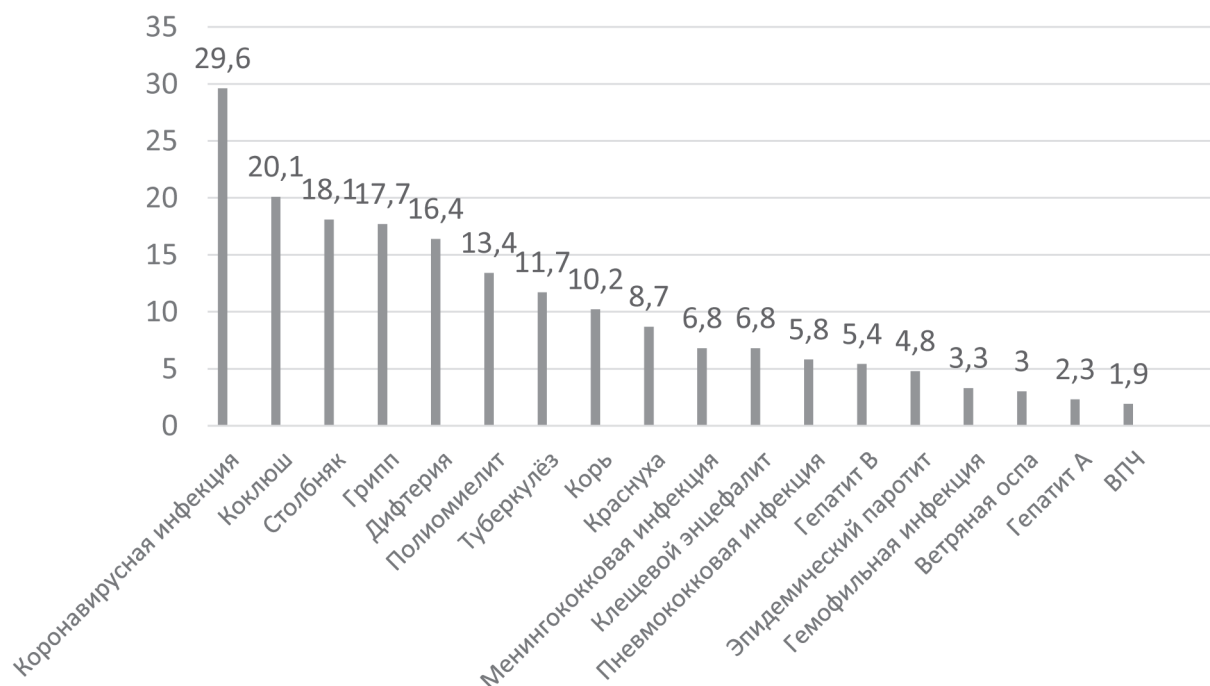


Рис. 1. Результаты ответа на вопрос о том, какие вакцины вызывают наибольшее число побочных проявлений после иммунизации в виде реакций и осложнений

Недостаточность знаний о безопасности вакцин характеризуют ответы на вопросы о том, какую патологию провоцируют вакцины и инфекции (табл. 2). Так, 10,7% опрошенных связывают с вакцинами возникновение детского церебрального паралича (ДЦП) — группу хронических не прогрессирующих симптомокомплексов двигательных нарушений, вторичных по отношению к поражениям или аномалиям головного мозга, возникающим в перинатальном (околородовом) периоде с ложным прогрессированием по мере роста ребёнка. Несмотря на то, что в последние годы появилось много информации о неспецифическом действии рутинных вакцин как факторов, «тренирующих» иммунную систему и даже обладающих онколитическим действием, 10,7% ответивших связывают вакцинацию с развитием онкологии [11, 12]. Сохраняется мнение о связи вакцин с аутизмом и бесплодием. Однако позитивным является тот факт, что риски вакцин считаются все же меньшими, чем риски инфекций.

Когда медики оценивали причины отказов родителей от вакцинации, они называли небезопасность вакцин (83,7% — 881 из 1052 ответов), неэффективность (24,3% — 256 из 1052), отсутствие необходимости прививок (14,5% — 157 из 1052), неожиданно большую долю в причинах отказа занимает религиозная аргументация (38,4% 404 из 1052 ответов). Анализ ответов косвенно свидетельствует о недостаточности обоснованных аргументов для убеждения пациентов в безопасности и эффективности вакцин, что также позволяет сделать вывод о необходимости дополнительного образования по разделам вакцинопрофилактики. Роль религиозных взглядов в отказе от вакцинации определяет необходимость информационной работы об инфекциях и вакцинации с религиозными лидерами разных конфессий. Идея о необходимости вовлечения неформальных, религиоз-

ных, политических лидеров в пропаганду вакцинопрофилактики была сформулирована экспертами ВОЗ еще в XX в. Нельзя не вспомнить и историю программы вариоляции в России, когда Екатерина II для пропаганды этой меры привлекла к этому Сенат, Синод, литераторов. Оценка того, где получают информацию о вакцинации медицинские работники (рис. 2), показывает, что почти треть (27,3%) пользуются данными из интернета, поэтому важно, чтобы эта информация была получена на официальных сайтах, о чем свидетельствует ответ 44,5% участников (рис. 3).

В целом, проведенный опрос подтвердил, что, хотя медицинские работники являются профессиональной группой риска по инфекциям, уровень привитости не достигает значений (за исключением гриппа, коронавирусной инфекции и кори), которые могли бы обеспечить хорошую иммунную прослойку, и это сохраняет риски заболеть управляемыми инфекциями. Достаточно высокая привитость против кори, гриппа и коронавирусной инфекции связана с реализацией обязательной иммунизации против этих инфекций, проводившейся в последние годы по постановлениям Главного государственного врача, и это ставит вопрос о том, не является ли более эффективной система обязательной вакцинации, которая действует в ряде стран мира [13].

Одновременно с анкетированием медицинских работников было проведено анкетирование родителей, результаты которого проанализированы отдельно. В этих анкетах на вопрос об основном источнике информации о вакцинации 69% (245 из 355) ответивших назвали медицинских работников и только 12,1% — интернет, 8,2% — мнение семьи, столько же указали на передачи по телевидению и менее 2% сослались на известных людей и религиозных лидеров. Высокая степень доверия медицинским работникам и выявленная достаточ-

Таблица 2

Данные по оценке пользы/риска вакцин на основании ответов на вопросы о том, какую патологию запускают инфекции и вакцины против этих инфекций

Патология	Что из указанного может провоцировать вакцина?		Что из указанного может провоцировать инфекция?	
	абс.	%	абс.	%
Аллергии	1173	83,5	695	51,3
Аутоиммунные заболевания	538	38,3	824	60,9
Эпилепсии	169	12,0	248	18,3
Детский церебральный паралич	151	10,7	187	13,3
Онкология	151	10,7	203	15,0
Аутизм	106	7,5	92	6,8
Желтухи	105	7,5	451	33,3
Бесплодие	85	6,0	415	30,6



Рис. 2. Источники информации о вакцинации для медицинских работников



Рис. 3. Результаты ответа на вопрос о том, какие информационные ресурсы нужны медицинским работникам по вопросам вакцинопрофилактики

но высокая степень сомнений в вакцинации у самих медицинских работников являются теми факторами, которые могут определять недостаточную привитость и рост заболеваемости управляемыми инфекциями.

К недостаткам представленного анализа следует отнести то, что не было проведено более детальное изучение и сопоставление точек зрения врачей и медицинских сестер, медицинских работников взрослых и детских учреждений, что

может явиться предметом последующего исследования.

Заключение

Результаты опроса свидетельствуют о необходимости: модернизации системы обучения по вакцинопрофилактике медицинских работников разных специальностей, развития новых форм подачи информации, например, внедрения деловых игр, решения ситуационных задач, обучения взаимодействию с сомневающимися пациентами, родителями; использования официальных сайтов как основы объективной информации о безопасности и эффективности вакцин; разработки совместно с социологами и психологами алгоритмов общения медицинских работников с населением по приверженности вакцинации; вовлечения различных лидеров в продвижение вакцинопрофилактики. Внутренняя уверенность в важности вакцинации, принятие решения о необходимости проведения прививок определяется не только сухой информацией, но и, в первую очередь, как считают психологи, эмоциональным восприятием. Однако эмоционального воздействия никакие учебники по инфекциям не сформируют. Может быть, дополнением к учебникам по инфекциям и методичкам по вакцинопрофилактике станет художественная литература, которая задевает в нас именно эмоциональную сторону, в которой есть немало эмоциональных описаний инфекций.

В заключение хочется привести небольшую цитату: «Это вспышка оспы, дай-то Бог, чтобы не эпидемия..... Прежде всего, нужна вакцинация всего населения. Всего населения, сколько же это человек? Три, четыре, пять тысяч, считая городок и плантации? Сколько на пункте вакцины? Где она хранится?

Оппозиция утверждала, что эпидемия была сознательно спровоцирована с целью сорвать намеченные на это время торжества. Да, пожалуй, кроме этой версии, никакой другой не было, если не считать самого главного — возникновение эпидемий объясняется отсутствием необходимых превентивных мер, отсутствием внимания к проблемам эндемий и эпидемий» (Жорж Амаду «Тереза Батиста»).

Литература

1. Галина, Н.П. Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей / Н.П. Галина // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2018. — № 17 (3). — С. 74–79. — DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79.
2. Лопушов, Д.В. Отношение медицинских работников к вакцинации на современном этапе / Д.В. Лопушов [и др.] // Казанский мед. журнал. — 2018. — № 99 (5). — С. 812–817. — DOI: 10.17816/KMJ2018-812

3. Будникова, Е.А. Отношение медицинских работников к вакцинопрофилактике / Е.А. Будникова, С.М. Харит, И.В. Фридман // Медицина экстремальных ситуаций. — 2019. — № 21(4). — С. 491–498.

4. Дениосова, О.А. Вакцинация против COVID-19: мнение медицинских работников / О.А. Дениосова, А.П. Денисов, В.В. Дробышев // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26, № 2. — С. 63–68. — <https://doi.org/10.17116/profmed20232602163>

5. Changes in vaccine attitudes and recommendations among US Healthcare Personnel during the COVID-19 pandemic Matthew Z. Dudley 1,2, Holly B. Schuh 1,3, Amanda Forr 1,4, Jana Shaw 5 & Daniel A. Salmon NPJ Vaccines 2024; 9:49 <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00826-y>.

6. M Li, Y Luo, R. Watson, Yu Zheng, J. Ren, J. Tang, Y. Chen Healthcare workers' (HCWs) attitudes and related factors towards COVID-19 vaccination: a rapid systematic review Postgraduate Medical Journal, 2023, 99, 1172, 520–528 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140195>.

7. Attitudes and practices to adult vaccination among physicians before and after COVID-19 pandemic in the United Arab Emirates H. J. Barqawi, K.A. Samara, E. S. Haddad, L.M. Bakkour, F.B. Amawi Vaccine: X 17 (2024) 100455 <https://doi.org/10.1016/j.jvaxc.2024.100455>

8. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014, 89th year, 265–288 <http://www.who.int/wer>

9. WHO position paper on hepatitis A vaccines — October 2022, 2022, 97th YEAR, 493–512 <http://www.who.int/wer>

10. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 Weekly Epidemiological Record No 50, 2022, 97, 645–672

11. C. S. Benn, A/B Fisker, A. Rieckmann, S. Sørup, P. Aaby Vaccinology: time to change the paradigm? Lancet Infect Dis 2020 Published Online July 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30742-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30742-X)

12. Engeland, C.E.; Ungerechts, G. Measles Virus as an Oncolytic Immunotherapy. Cancers 2021, 13, 544. <https://doi.org/10.3390/cancers13030544>

13. J. Savulescu Good reasons to vaccinate: mandatory or payment for risk? Med Ethics 2021;47:78–85. doi:10.1136/me-dethics-2020-106821

References

1. Galina N. P. Otnoshenie k immunoprofilaktike vrachej razlichnyh special'nostej. Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2018; 17 (3): 74–79. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-74-79.
2. Lopushov D.V., Trifonov V.A., Imamov A.A. i dr. Otnoshenie medicinskih rabotnikov k vakcinacii na sovremennom etape. Kazanskij med. zh. 2018; 99 (5): 812–817. DOI: 10.17816/KMJ2018-812
3. Budnikova E.A., Kharit S. M., Fridman I.V. Otnoshenie medicinskih rabotnikov k vakcinoprofilaktike. Medicina ekstremal'nyh situacij. 2019; 21(4): 491-498.
4. O.A. Deniosova, A.P. Denisov, V.V. Drobyshev Vakcinaciya protiv COVID-19: mnenie medicinskih rabotnikov Profilakticheskaya medicina 2023, T. 26, №2, s. 63-68 <https://doi.org/10.17116/profmed20232602163>
5. Changes in vaccine attitudes and recommendations among US Healthcare Personnel during the COVID-19 pandemic Matthew Z. Dudley 1,2, Holly B. Schuh 1,3, Amanda Forr 1,4, Jana Shaw 5 & Daniel A. Salmon NPJ Vaccines 2024; 9:49 <https://doi.org/10.1038/s41541-024-00826-y>.

6. M Li, Y Luo, R. Watson, Yu Zheng, J. Ren, J. Tang, Y. Chen Healthcare workers' (HCWs) attitudes and related factors towards COVID-19 vaccination: a rapid systematic review Postgraduate Medical Journal, 2023, 99, 1172, 520 – 528 <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140195>.
7. Attitudes and practices to adult vaccination among physicians before and after COVID-19 pandemic in the United Arab Emirates H. J. Barqawi, K.A. Samara, E. S. Haddad, L.M. Bakkour, F.B. Amawi Vaccine: X 17 (2024) 100455 <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2024.100455>
8. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014, 89th year, 265 – 288 <http://www.who.int/wer>
9. WHO position paper on hepatitis A vaccines – October 2022, 2022, 97th YEAR, 493 – 512 <http://www.who.int/wer>
10. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022 Weekly Epidemiological Record No 50, 2022, 97, 645 – 672
11. C. S. Benn, A/B Fisker, A. Rieckmann, S. Sørup, P. Aaby Vaccinology: time to change the paradigm? Lancet Infect Dis 2020 Published Online July 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30742-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30742-X)
12. Engeland, C.E.; Ungerechts, G. Measles Virus as an Oncolytic Immunotherapy. Cancers 2021, 13, 544. <https://doi.org/10.3390/cancers13030544>
13. J. Savulescu Good reasons to vaccinate: mandatory or payment for risk? Med Ethics 2021;47:78 – 85. doi:10.1136/medethics-2020-106821

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Романова Лариса Владимировна — заведующая отделом эпидемиологии Головного центра гигиены и эпидемиологии Федерального медико-биологического агентства; тел.: 8(499)271-77-47, e-mail: epidotdel@yandex.ru

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Богдан Сергей Александрович — главный врач Головного центра гигиены и эпидемиологии Федерального медико-биологического агентства, e-mail: bogdan@gcgie.ru



ПАРВОВИРУСНАЯ В19-АССОЦИИРОВАННАЯ ПУРПУРО-ПЕТЕХИАЛЬНАЯ ЭКЗАНТЕМА. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ С ВАСКУЛИТАМИ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, И.Я. Лутфуллин^{1,2}, Д.Е. Долговскова³, О.А. Назарова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Россия

³ Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

Parvovirus B19-associated purpureo-petechial exanthema. Differential diagnosis with non-infectious vasculitis

S.V. Haliullina¹, V.A. Anohin¹, I.Ya. Lutfullin^{1,2}, D.E. Dolgovskova³, O.A. Nazarova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

³ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

Резюме

Клинические проявления парвовирусной В19 инфекции разнообразны и зависят от возраста, гематологического и иммунного статуса инфицированного. Классическими проявлениями болезни считают инфекционную эритему у детей, артриты/артралгии у взрослых, тяжелые анемии у больных с нарушением эритропоэза и неимунную водянку плода при внутриутробном заражении. Кроме того, описаны различные варианты экзантем, ассоциированных с парвовирусом В19. К ним относят синдром папуло-пурпурных перчаток и носков, PPGSS; пурпуро-петехиальную сыпь, ассоциированную с парвовирусом В19, PAPPE; акро-петехиальный синдром; асимметричную перифлексуральную экзантему детей и пр. Во всех случаях кожные проявления характеризуются геморрагической сыпью. Определенную сложность представляет дифференциальный диагноз подобных вариантов парвовирусной В19 инфекции с васкулитами неинфекционной природы, в первую очередь с наиболее распространенным IgA васкулитом (пурпура Шенлейна — Геноха) и кожным васкулитом мелких сосудов (cutaneous small vessel vasculitis (CSVV)). Связь васкулитов с инфекцией в ряде случаев очевидна и подтверждается эпидемиологическими наблюдениями. Инфекции могут играть роль триггера для развития васкулита или являться его непосредственной причиной (васкулит в таком случае может быть классифицирован как васкулит, связанный с вероятной этиологией в системе номенклатуры Chapel Hill Consensus Conference 2012). С учетом того, что природа васкулитов до конца не ясна, вопрос возможной связи их появления с инфицированием PVB19 требует дальнейшего изучения. С клинической точки зрения, дифференциальный диагноз геморрагической экзантемы, ассоциированной с PVB19 и васкулитами, крайне важен в первую очередь из-за необходимости немедленного лечения последних. С точки зрения эпи-

Abstract

Clinical manifestations of parvovirus B19 infection are varied and depend on the age, hematological and immune status of the infected person. Classic manifestations of the disease include infectious erythema in children, arthritis/arthralgia in adults, severe anemia in patients with impaired erythropoiesis and non-immune hydrops fetalis in case of intrauterine infection. In addition, various types of exanthema associated with parvovirus B19 have been described. These include "papular-purpuric gloves and socks syndrome, PPGSS", "purpureo-petechial rash associated with parvovirus B19, PAPPE", "acropetechial syndrome", "asymmetric periflexural exanthema of children", etc. In all cases, skin manifestations are characterized by a hemorrhagic rash. A certain difficulty is the differential diagnosis of such variants of parvovirus B19 infection with vasculitis of non-infectious origin, primarily with the most common IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura) and cutaneous small vessel vasculitis (CSVV). The connection of vasculitis with infection in some cases is obvious and is confirmed by epidemiological observations. Infections can act as a trigger for the development of vasculitis or be its direct cause (vasculitis in this case can be classified as "vasculitis associated with a probable etiology" in the nomenclature system of the Chapel Hill Consensus Conference 2012). Considering that the nature of vasculitis is not completely clear, the question of a possible connection between their occurrence and infection with PVB19 requires further study. From a clinical point of view, the differential diagnosis of hemorrhagic exanthema associated with PVB19 and vasculitis is extremely important primarily because of the need for immediate treatment of the latter. From an epidemiological point of view, this is important, since patients with PPGSS or PAPPE are infectious throughout the period of the rash.

Apparently, additional studies, primarily histological, of a sufficient number of samples from patients with purpuric-

гемииологии это важно, поскольку больные с PPGSS или PAPPE заразы весь период высыпаний.

По-видимому, дополнительные исследования и, в первую очередь, гистологические, достаточное количество образцов от пациентов с пурпура-петехиальной сыпью и серологически доказанной острой парвовирусной B19 инфекцией позволят решить эту задачу.

Ключевые слова: парвовирус B19, экзантема, геморрагическая сыпь, васкулит.

Семейство *Parvoviridae* включает патогенные и непатогенные для человека варианты. Доказано, что инфицирование человеческим парвовирусом B19 (PVB19) и человеческим бокавирусом 1 (HBoV1) может вызывать заболевания с широким спектром проявлений, характер и выраженность которых зависят от целого ряда факторов. На сегодняшний день выделены и описаны другие типы парвовирусов (HBoV2, HBoV3, HBoV4, парвовирус 4, человеческий буфавирус), патогенность и клиническое значение которых для человека изучаются [1, 2]. Так, инфекция, вызванная парвовирусом 4, которая чаще регистрируется у потребителей инъекционных наркотиков, может проявляться гриппоподобным синдромом, энцефалитом, гепатитом, сыпью, водянкой плода и пр. [3]. Заражение буфавирусом приводит к развитию острой диареи [2]. Заболевания, ассоциированные с HBoV1, давно известны и хорошо описаны. Симптоматический комплекс, связанный с заражением этим вирусом, практически не отличим от других острых респираторных вирусных инфекций [1, 4].

Самым изученным представителем семейства является PVB19, который впервые выделили из крови больного с подозрением на гепатит В в 1975 г. [5]. На сегодняшний день выделяют 3 отдельных генотипа (1, 2 и 3) парвовируса B19 [1]. Генотипы 1 и 2 распространены преимущественно в Европе, Азии, Южной и Северной Америке, генотип 3 — в Африке, чаще среди беременных женщин [6]. Доминирует в мире генотип 1, но среди пациентов с иммунодефицитными состояниями и «возрастных» заболевших нередко находят 2 и 3 генотипы [6]. Клинические проявления парвовирусной B19 инфекции идентичны для всех генотипов, разнообразны и зависят от возраста заболевшего, его иммунного и гематологического статуса.

Вирус поражает клетки, которые несут на своей поверхности гликофинголипид глобозид (Р-антиген). Отсюда и особенности проявлений инфекции, связанные с поражением эритроидных прогениторных клеток и, как следствие, нарушением эритропоэза [7, 8]. Эксперты считают, что продуктивная инфекция возможна только в эритроидных клетках-предшественниках (CD36 + EPC) в костном мозге человека и печени плода

petechial rash and serologically proven acute parvovirus B19 infection will help solve this problem.

Key words: parvovirus B19, exanthema, hemorrhagic rash, vasculitis.

[9, 10, 11]. Эти клетки считают перmissive для PVB19 [1]. Клинические проявления инфекции у больных с исходно имеющимися на момент заражения гематологическими нарушениями (α - и β -талассемия, наследственный сфероцитоз, серповидноклеточная анемия или хроническая аутоиммунная гемолитическая анемия) характеризуются развитием апластических кризов, тяжелой анемией, истинной эритроцитарной аплазией [9, 12]. У пациентов с иммунодефицитными состояниями эти процессы имеют длительный, хронический характер [11]. При внутриутробном инфицировании из-за тяжелой анемии формируется синдромомкомплекс неиммунной водянки плода, что нередко приводит к его гибели [10, 11]. Таким образом, клинические проявления парвовирусной B19 инфекции при описанных состояниях связаны с прямым цитотоксическим действием вируса, приводящим к гибели CD36 + EPC [1, 10].

Известно, что Р-антиген хоть и в меньшей степени, но экспрессируется на клетках незрелого типа. Это клетки плацентарного трофобласта, мегакариоциты, кардиомиоциты и эндотелиальные клетки [13]. Полноценной картины продуктивного инфекционного процесса здесь не развивается (вирус в них практически не размножается), но его белки (NS1, VP1u и 11 кДа) индуцируют клеточный апоптоз, приводя к гибели клетки и клинически значимым нарушениям [8].

К типичным проявлениям парвовирусной B19 инфекции относят инфекционную эритему (пятая болезнь), которую наблюдают преимущественно у детей, и артралгии/артриты у взрослых [14, 15]. Патогенез этих проявлений пока до конца не ясен. С учетом того, что развитие симптомов совпадает с появлением антител к парвовирусу в крови, предполагают их иммуноопосредованный характер с участием комплексов антиген — антитело [6, 7, 15]. Обнаружение структурных элементов вируса в клетках кожи больных с инфекционной эритемой не исключает прямого цитотоксического действия вируса [1, 16].

При парвовирусной B19 инфекции описаны также краснухо- и кореподобные экзантемы, везикулезные высыпания, но такие случаи единичны [17 — 20]. Чаще регистрируют эритему и отек ладо-

ней и подошв, которые впоследствии дополняются петехиальной и пурпурной сыпью с четкой границей поражения, так называемым синдромом папуло-пурпурных перчаток и носков (Papular-purpuric gloves and socks syndrome, PPGSS) [15, 21, 22].

В литературе есть описания и других вариантов топики геморрагической сыпи, [1, 12, 17–20, 23–29]. Инфицирование PVB19 рассматривают как возможную причину так называемый асимметричной перифлексуральной экзантемы детей (asymmetric periflexural exanthem of childhood) [30] или односторонней латероторакальной экзантемы (unilateral laterothoracic exanthem) [31], «синдрома бабуина» (Baboon-like syndrome induced by Parvovirus B19) [32, 33].

Hashimoto H. et al. (2011) описали два случая лабораторно подтвержденной парвовирусной B19 инфекции, которые характеризовались появлением папулезных и петехиальных элементов, расположенных не только на дистальных отделах конечностей как при PPGSS, но и на туловище, и в интертригинозных областях [24]. У 1 пациента 16 лет кожа на кистях и стопах вовсе была интактной, а множественные полиморфные пурпуρο-петехиальные высыпания располагались на животе, в подмышечной зоне, на предплечьях и бедрах, в паху, ягодицах, в локтевых и подколенных ямках. Оба случая сопровождалась последующей эритемой на щеках. Авторы назвали такой вариант вирусемической фазы первичной инфекции с самоограничивающимся течением и доброкачественным прогнозом «пурпуρο-петехиальной сыпью, ассоциированной с PVB19» (PVB19-associated purpuric – petechial eruption, RAPPE) [24]. Основными критериями постановки диагноза, наряду с лабораторным подтверждением, будет папулезно-пурпурная и/или петехиальная сыпь с преимущественно акральным и/или интертригинозным расположением, сопровождающаяся лихорадкой и другими системными проявлениями. К такому они отнесли усталость, миалгию, анорексию, лимфаденопатию, артралгию. Нередко вслед за этими симптомами появляется эритема на щеках. Эксперты предлагают включить RAPPE в дифференциальный диагноз заболеваний, сопровождающихся развитием пурпуры на фоне лихорадки.

Tuccio A. et al. (2014) представили случай нетипичных проявлений PVB19 инфекции у мальчика 12 лет, у которого заболевание началось с лихорадки, судорог в ногах, а затем появились отек и петехии на тыльной стороне рук и ног, сопровождавшиеся зудом [27]. При осмотре кожи ребенка выявили генерализованную пурпурную сыпь с большим количеством сливающихся петехий на туловище и конечностях. На 6-й день болезни наступило полное выздоровление. Случай расценен как RAPPE.

Harel L. et al. (2002) описали 3 случая парвовирусной B19 инфекции у детей с петехиальной сыпью, которая, в дополнение к распределению, характерному для PPGSS, затрагивала подбородок и периоральную область [29]. Авторы предложили назвать такой вариант парвовирусной B19 инфекции акропетехиальным синдромом (acropetechial syndrome), рассматривая его как особый симптомокомплекс PPGSS. Они предлагают включить акропетехиальный синдром в число заболеваний, требующих проведения дифференциально-диагностических мероприятий у пациентов с фебрильной пурпурой, особенно среди подростков или молодых людей при отсутствии признаков выраженной интоксикации.

Акропетехиальный синдром у 35-летнего пациента с петехиальной сыпью на ягодицах, в области гениталий и подмышечной зоне, в периоральной области, на мягком и твердом небе описали Foti C. et al. (2006) [16].

Kayali Ş. et al. (2016) также наблюдали за 12-летним мальчиком с лихорадкой и петехиально-пурпурной сыпью, которая появилась в паховой области, а затем распространилась на лицо, заднюю поверхность шеи, ягодицы, запястья, бедра и стопы [25]. На 7-й день госпитализации состояние его нормализовалось, а первичные высыпания трансформировались в гиперпигментацию. Серологические исследования подтвердили PVB19 инфекцию. Авторы считают, что этот случай нельзя отнести ни к PPGSS, ни к акропетехиальному синдрому, поскольку ладони и периоральная область остались свободными от сыпи.

Takeuchi M. et al. (2013) представили случай кефалгематомы и петехиальной сыпи у 10-летнего мальчика, возникших на фоне острой инфекции парвовируса B19, обозначив его как нетипичное проявление PPGSS [23]. Петехиальные высыпания у ребенка наблюдали в полости рта, на туловище, конечностях. Симптом жгута был положительным. Количество тромбоцитов и коагулограмма соответствовали норме. Симптомы спонтанно исчезли в течение 6 дней.

Koliou M. et al. (2020) наблюдали 15-летнего мальчика с экзантемой, лихорадкой, панцитопенией и гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом на фоне фебрильной лихорадки [26]. Сыпь представляла собой сливную эритему с геморрагическими очагами в паховой и бедренных областях, в области подмышек и на конечностях. В крови и костном мозге обнаружена ДНК PVB19, серологические исследования также дали положительный результат. На фоне введения внутривенного иммуноглобулина высыпания практически полностью исчезли к 8-му дню наблюдения, но легкая пигментация еще сохранялась.

Rodríguez Bandera I. et al. (2015) наблюдали 49 взрослых пациентов с PVB19 инфекцией [34].

Средний возраст 37,5 лет, женщины преобладали. Пик заболеваемости пришелся на июнь (12 случаев) и июль (16 случаев). Синдром сыпи выявили у 55% обследованных, в том числе: экзантема (у 24%), PPGSS (у 10%), пальпируемая пурпура, клинически соответствующая васкулиту на передней поверхности нижних конечностей (у 18%). Наиболее распространенным поражением кожи была пурпурная экзантема, которая располагалась симметрично на туловище и конечностях. На боль в суставах жаловались 53% пациентов, фебрильную лихорадку зарегистрировали у 41%.

Аналогичные результаты представили Mage V. et al. при обследовании 29 взрослых с первичной парвовирусной B19 инфекцией [35]. Эритематозные высыпания наблюдали у 86% пациентов, пурпурные — у 69%. На зуд жаловались 48% больных. Сыпь преобладала на ногах (93%), туловище (55%) и на руках (45%), с меньшей частотой локализовалась на лице (20%). Было выявлено 4 различных, но иногда перекрывающихся паттерна (45%): экзантема, которая в некоторых случаях была сетчатой и кольцевидной (80%), PPGSS (24%), перифлексуральная экзантема (28%) и пальпируемая пурпура (24%).

Edmonson M. et al. (2010) описали серию из 13 случаев парвовирусной B19 инфекции, клиническая картина которой сопровождалась развитием пурпурной и петехиальной сыпи [36]. Лихорадку с максимальными значениями в диапазоне от 38,6 до 40,0 °C наблюдали у 85% детей. Продолжительность была от 1 до 3 дней, по срокам повышение температуры тела совпадало или предшествовало появлению сыпи. Петехии описывались как маленькие (1–2 мм), плоские, красные или фиолетовые пятна, которые часто присутствовали в большом количестве (описываемые, например, как «100» или «Слишком много, чтобы сосчитать») и не бледнели при надавливании. Сыпь была генерализованной во всех случаях, с локальным сгущением (дистальные отделы конечностей, паховые и подмышечные области) у 54% заболевших. У 3 пациентов дополнительно обнаружили экхимозы на подбородке и/или голеньях, у 5 — гиперемию и экантему на небе. У 2 больных через 2–3 недели после исчезновения геморрагической сыпи развилась инфекционная эритема.

Tuccio A. et al. в 2014 г. провели ретроспективный анализ литературы с глубиной поиска в 10 лет, по ключевым словам: «Парвовирус B19», «Пурпурный», «Петехиальный», «Геморрагический», «Атипичные/необычные кожные/кожные проявления/высыпания». Рассматривались только случаи приобретенной парвовирусной B19 инфекции у иммуносохранных детей [27]. Было обнаружено 34 сообщения о кожных геморрагических проявлениях, связанных с PVB19. Суммарные данные показали, что геморрагическая сыпь чаще разви-

вается у детей школьного возраста (не было пациентов в возрасте до 2 лет) и чаще у мальчиков. Пурпуро-петехиальные кожные проявления примерно в половине случаев располагались на туловище (у 56%), чаще на конечностях (у 91%), в том числе на их ипроксимальных отделах. У части пациентов сыпь сопровождалась лихорадкой (73,5%) и другими системными симптомами: головной болью (26%), болью в горле (20,5%), слабостью (18%), миалгией (15%). В крови находили лейкопению (у 60%), реже — тромбоцитопению (у 31%) и анемию (у 21%). После угасания геморрагической сыпи развивалась классическая картина инфекционной эритемы. В качестве диагноза у 29% был выставлен PPGSS, у 47% PAPPE [27].

Патогенез сыпи при парвовирусной B19 инфекции не до конца понятен. Одним из возможных вариантов объяснения петехиальной сыпи может быть прямое повреждение вирусом клеток. Это подтверждается обнаружением ДНК PVB19 в эпителиальных клетках кожи, стенок сосудов, протоках потовых желез [9, 10, 16, 22, 27, 29]. Связывание вируса с гликолипидным глобозидом на эндотелии капилляров вызывает их разрушение и экстравазацию эритроцитов в ткани дермы [27]. Кроме того, доказано, что эндотелиальные клетки экспрессируют трансмембранный гетеродимерный клеточный рецептор интегрин α -5b1, необходимый для проникновения PVB19 в клетку, что, учитывая тропность возбудителя, способствует поражению эндотелия капилляров и, как следствие, появлению петехиальной сыпи [11, 16, 27].

Описан альтернативный механизм проникновения парвовируса B19 в эндотелиальные клетки [37]. Комплекс PVB19 — антитело может взаимодействовать с фактором комплемента C1q и использовать рецептор C1q (CD93), проникая в клетку посредством эндоцитоза. Антитело-зависимое проникновение вируса может объяснить распространенность PVB19 в различных эндотелиальных клетках.

Исследования *in vitro* показали, что PVB19 может инфицировать дермальные фибробласты, эндотелиальные клетки из различных тканей и различные типы клеток, принадлежащие к гетерогенной группе циркулирующих ангиогенных клеток костного мозга, необходимых для регенерации сосудов [9, 38–40]. Инфекция всех этих клеток abortивна, характеризуется экспрессией вирусного генома, но вирус в них не реплицируется и продукции вирусных частиц нет. Инфицирование PVB19, как указывалось выше, запускает каскад цитокиновых реакций и активирует апоптоз. Однако, как уточняют исследователи, мало что известно о функциональных изменениях этих клеток. Неизвестно, к примеру, могут ли такие изменения способствовать воспалению и дисфункции

клеток/тканей [8], в том числе будет ли это приводить к дисфункции эндотелия сосудов, которая, по мнению экспертов, играет не последнюю роль в патогенезе геморрагических васкулитов [41, 42]. Исходя из этого, инфицирование парвовирусом B19 в конечном итоге может привести к появлению геморрагической сыпи. Опубликованных результатов исследований, касающихся этого направления патогенеза PVB19 инфекции, нет.

Еще один возможный механизм появления геморрагической сыпи при парвовирусной B19 инфекции — иммунный. При прямой флюоресценции в стенках сосудов сосочкового слоя дермы выявляются зернистые отложения IgM и C3-компоненты комплемента [10, 29, 43].

У некоторых больных геморрагическая сыпь может быть проявлением идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [1, 11]. Показано, что PVB19 может спровоцировать тромбоцитопению двумя путями: центральным и периферическим. Центральным механизмом связан с подавлением функции костного мозга, когда NS1 белок вируса ингибирует образование мегакариоцитарной колонии [11, 44]. Периферический механизм обусловлен так называемой деструктивной тромбоцитопенией, когда секвестрация тромбоцитов в органах ретикулоэндотелиальной системы связана с действием антиагрегантных антител [45, 46]. Кроме того, эксперты указывают на наличие механизмов аутоиммунитета, которые включают молекулярную мимикрию (было показано, что антитела IgG к белкам PVB19 перекрестно реагируют с различными признанными аутоантигенами человека, такими как коллаген II, кератин, рецептор ангиотензина II, гликопротеин мембраны тромбоцитов IIb/IIIa и пр.) [47, 48].

Описаны случаи смешанной криоглобулинемии, проявляющейся инфильтративной пурпурой при инфицировании PVB19 [49, 50]. Патогенез заболевания, вероятно, должен быть схож со смешанной криоглобулинемией при хроническом вирусном гепатите С.

Дифференциальный диагноз обычно проводят с другими инфекционными заболеваниями, которые проявляются геморрагическими (или похожими) сыпями: с менингококковой, герпес-вирусными (ВГЧ-6-, ВГЧ-7-, цитомегало- и Эпштейна — Барр), энтеровирусными инфекциями, микоплазмозом, риккетсиозами, эрлихиозом, БГСА-инфекцией, геморрагическими лихорадками и пр.

Определённую сложность представляет дифференциальный диагноз подобных вариантов парвовирусной B19 инфекции с васкулитами неинфекционной природы [51, 52], в первую очередь с наиболее распространенным IgA васкулитом (пурпура Шенлейна — Геноха) и кожным васкулитом мелких сосудов (cutaneous small vessel vasculitis

(CSVV). Связь васкулитов с инфекцией не вызывает сомнений и подтверждается эпидемиологическими наблюдениями: установленной сезонностью IgA васкулита [53, 54], снижением заболеваемости, более чем наполовину в период ограничительных мер во время пандемии COVID-19 [55]. Инфекции могут играть роль триггера для васкулита или являться его непосредственной причиной (васкулит в таком случае может быть классифицирован как васкулит, связанный с вероятной этиологией в системе номенклатуры Chapel Hill Consensus Conference 2012).

Нужно отметить, что мнения экспертов относительно роли парвовируса B19 в ряду прочих инфекций в качестве этиологического фактора васкулита кардинально отличаются. Есть публикации, которые указывают на прямую связь PVB19 с развитием васкулитов (чаще это лейкоцитокластический васкулит и IgA васкулит) [8, 29, 34, 48]; есть те, которые такую связь опровергают на основе гистологических исследований кожи [25, 28] или серологических данных [56]. Медицинский ресурс UpToDate на момент подготовки статьи относит васкулит как проявление парвовирусной B19 инфекции в раздел «Неподтвержденные ассоциации с заболеванием» [57].

Самая частая гистологическая находка при пурпуро-петехиальных высыпаниях, ассоциированных с PVB19, — воспалительный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат с экстравазацией эритроцитов в дерме [9, 24, 28, 34]. Mortimer P.P., Conde-Montero E. et al. при этом указывают на то, что признаков васкулита в подобных случаях нет [10, 24, 28, 29]. Rodríguez Bandera I. et al. (2015), напротив, наблюдая за взрослыми с активной (что было доказано серологически) PVB19 инфекцией доказали развитие васкулита гистологически [34]. Исследование кожного биоптата выявило поверхностное периваскулярное воспаление, которое затронуло глубокие слои дермы, обнаружены расширенные сосуды с эндотелиальным отеком, фибриноидный некроз сосудов и лейкоцитоклазию, что соответствовало патоморфологической картине васкулита.

Опубликовано несколько статей, доказывающих связь инфицирования PVB19 с развитием васкулита [29, 58-61]. Morey A.L. et al. (1992) определили признаки васкулита при гистологическом исследовании ворсин плаценты у женщин, перенесших PVB19 инфекцию во время беременности [58]. Cooper C.L. и Choudhri S.H. (1998) описали случай лейкоцитокластического васкулита на фоне артрита и высоких титров IgM к PVB19 [59]. В 1980—1990-е гг. был опубликован ряд статей, касающихся связи парвовируса B19 и пурпуры Шенлейна — Геноха [43, 60, 61]. В большинстве наблюдений диагноз был установлен клинически на

основе специфического характера кожных поражений в сочетании с артритом, болями в животе и пр. Вероятно, сейчас мы называем такие варианты PVB19 инфекции PPGSS или PAPPE.

С учетом того, что природа васкулитов до конца не ясна, вопрос возможной связи их появления с инфицированием PVB19 требует дальнейшего изучения. С клинической точки зрения, дифференциальный диагноз геморрагической экзантемы, ассоциированной с PVB19 и васкулитами, крайне важен в первую очередь из-за необходимости немедленного лечения последних [51, 52]. В реальной практике это вопрос решается соответствием пациента критериям того или иного васкулита. С точки зрения эпидемиологии это важно, поскольку доказано, что больные с PPGSS или PAPPE заразны весь период высыпаний [10].

По-видимому, дополнительные исследования, в первую очередь, гистологические, достаточное количество образцов от пациентов с пурпуро-петехиальной сыпью и серологически доказанной острой парвовирусной B19 инфекцией позволят решить эту задачу.

Литература

1. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses // *Clinical Microbiology Reviews*. 2017; 30(1): 43–113. URL: <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-16>.
2. Väisänen E., Kuusma I., Phan T. G., Delwart E., Lappalainen M., Tarkka E., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Borna disease virus in feces of patients with gastroenteritis, Finland // *EID Journal*. 2014; 20(6):1077–1079. URL: <https://doi.org/10.3201/eid2006.131674>.
3. Matthews P.C., Sharp C., Simmonds P., Klennerman P. Human parvovirus 4 'PARV4' remains elusive despite a decade of study // *F1000Research*. — 2017. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9828.1>.
4. Jartti T., Hedman K., Jartti L., Ruuskanen O., Allander T., Söderlund-Venermo M. Human bocavirus — the first 5 years // *Rev. Med. Virol.* 2012; 22(1): 46–64. URL: <https://doi.org/10.1002/rmv.720>.
5. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera // *The Lancet*. 1975; 1(7898): 72–73. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91074-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91074-0).
6. Jain A., Kant R. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations // *Indian J. Med. Res.* 2018; 147(3): 239–247. URL: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1816_16.
7. Кириенко, В.Т. Парвовирусная инфекция B19V: обзор литературы / В.Т. Кириенко [и др.] // *Актуальная инфектология*. — 2019. — Т. 7, № 5. — С. 243–251. — URL: <https://doi.org/10.22141/2312-413x.7.5.2019.183703>.
8. Zakrzewska K., Arvia R., Bua G., Margheri F., Gallinella G. Parvovirus B19: Insights and implication for pathogenesis, prevention and therapy // *Aspects of Molecular Medicine*. 2023; 1: 100007. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amolm.2023.100007>.
9. Morita E., Sugamura K. Human parvovirus B19-induced cell cycle arrest and apoptosis // *Springer Semin. Immunopathol.* 2002; 24(2):187–199. URL: <https://doi.org/10.1007/s00281-002-0099-6>.
10. Xu P., Ganaie S.S., Wang X., Wang Z., Kleiboecker S., Horton N.C., Heier R.F., Meyers M.J., Tavis J.E., Qiu J. Endonuclease Activity Inhibition of the NS1 Protein of Parvovirus B19 as a Novel Target for Antiviral Drug Development // *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(3). URL: <https://doi.org/10.1128/aac.01879-18>.
11. Ozawa K., Ayub J., Kajigaya S., Shimada T., Young N. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells // *J. Virol.* 1988; 62(8): 2884–2889. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.62.8.2884-2889.1988>.
12. Huerta-Brogeras M., Izquierdo J.A.A., Hermosa J.M.H., Lázaro-Ochaita P., Longo-Imedio M.I. Petechial exanthem in "bathing trunk" distribution caused by parvovirus B19 infection // *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22: 430–435.
13. Jordan J.A., Butchko A.R. Apoptotic activity in villous trophoblast cells during B19 infection correlates with clinical outcome: assessment by the caspase-related M30 Cytodeath antibody // *Placenta*. 2002; 23(7): 547–553. URL: <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0843>.
14. Servey J.T., Reamy B.V., Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection // *Am. Fam. Physician*. 2007; 75(3):373–376.
15. Халиуллина С.В. Нетипичные проявления сыпи у ребенка, инфицированного парвовирусом B19 / С.В. Халиуллина [и др.] // *Практическая медицина*. — 2024. — Т. 22, № 2. — С. 140–145. — URL: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-2-140-145>.
16. Foti C., Bonamonte D., Conserva A., Grandolfo M., Casulli C., Martire B. Erythema infectiosum following generalized petechial eruption induced by human parvovirus B19 // *New Microbiol.* 2006; 29(1): 45–48.
17. Lacerda K., Ganhão I., Prelhaz C. Caso dermatológico // *Nascer e Crescer — Birth and Growth Medical Journal*. 2017; 26(3): 199–201.
18. Ferraz C., Cunha F., Mota T.C., Carvalho J.M., Simões J.S., Aparicio J.M. Acute respiratory distress syndrome in child with human Parvovirus B19 infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 1009–1010.
19. McNeely M., Friedman J., Pope E. Generalized petechial eruption induced by parvovirus PVB19 infection // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 109–113.
20. Butler G.J., Mendelsohn S., Franks A. Parvovirus B19 infection presenting as "bathing trunk" erythema with pustules // *Australas. J. Dermatol.* 2006; 47: 286–288.
21. Fretzayas A., Douros K., Moustaki M., Nicolaidou P. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(3):250–252. — URL: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31818cb289>.
22. Santonja C., Nieto-González G., Santos-Briz Á., M. de las Nieves Gutiérrez Zufiaurre, Cerroni L., Kutzner H., Requena L. Immunohistochemical detection of parvovirus B19 in "gloves and socks" papular purpuric syndrome: direct evidence for viral endothelial involvement. Report of three cases and review of the literature // *Am. J. Dermatopathol.* 2011; 33(8):790–795. URL: <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e318221bc41>.
23. Takeuchi M., Shiozawa R., Hangai M., Takita J., Kitakana S. Cephalhematoma and petechial rashes associated with acute parvovirus B19 infection: a case report // *BMC Infect. Dis.* 2013; 13, 465. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-465>.
24. Hashimoto H., Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption // *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3): 269–271. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.004>.
25. Kayali Ş., Tuygun N., Akça H., Karacan C. Atypical Papular Purpuric Eruption Induced by Parvovirus B19 Infection // *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi diclemedj*. 2016; 43(1). URL: <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0658>.
26. Koliou M., Tryfonos A., Charalambous M. Purpuric rash in an adolescent with fever, pancytopenia, and an hemophago-

cytic lymphohistiocytosis-like syndrome due to parvovirus B19 // Clin. Case Rep. 2020; 8: 3092–3096. URL: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3335>.

27. Tuccio A., Zanelli G., Rodriguez D.C., Tataranno M.L., Vascotto M., Balestri P. Petechial rash associated with Parvovirus B19 in children: case report and literature review // *Le Infezioni in Medicina*. 2014; 22(3): 250–254.

28. Conde-Montero E., Campos-Domínguez M., Mendoza-Cembranos M.D., Suarez Fernandez R. PVB19-associated purpuric-petechial eruption with Henoch Schönlein-like distribution // *J. Clin. Virol.* 2012; 55: 184–185.

29. Harel L., Straussberg I., Zeharia A., Praiss D., Amir J. Papular purpuric rash due to parvovirus PVB19 with distribution on the distal extremities and the face // *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35(12): 1558–1561.

30. Pauluzzi P., Festini G., Gelmetti C. Asymmetric periflexural exanthem of childhood in an adult patient with parvovirus B19 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15: 372–374.

31. Drago F., Semino M., Rampiki P., Rebora A. Parvovirus infection associated with acute hepatitis and a purpuric exanthema // *Br. J. Dermatol.* 1999; 141: 160–161.

32. Filippi F., Lombardo V., Chessa M.A., Virdi A., Gurioli C., Neri I. Baboon-like syndrome induced by Parvovirus B19 in a child // *Int. J. Dermatol.* 2020; 59(5): e157–e159. URL: <https://doi.org/10.1111/ijd.14778>.

33. Cazorla M.B., Castro J.B., Rueda M.L., Grees S. Síndrome Baboon-like asociado a Parvovirus B19: A propósito de un caso en edad pediátrica // *Revista Argentina De Dermatología*. 2021; 102(3): 32–39.

34. Rodríguez Bandera I., Mayor Arenal M., Vorlicka K., Ruiz Bravo-Burguillos E., Montero Vega D., Vidaurrázaga Díaz-Arcaya C. Acute parvovirus B19 infection in adults: a retrospective study of 49 cases // *Actas dermo-sifiliográficas* (English edition). 2015; 106(1): 44–50. URL: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.11.006>.

35. Mage V., Lipsker D., Barbarot S., Bessis D., Chosidow O., Del Giudice P., Aractingi S., Avouac J., Bernier C., Descamps V., Dupin N. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71(1): 62–69. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.044>.

36. Edmonson M.B., Riedesel E.L., Williams G.P., DeMuri G.P. Generalized Petechial Rashes in Children During a Parvovirus B19 Outbreak // *Pediatrics*. 2010; 125(4): e787–e792. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1488>.

37. Von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grössl T., Fechner H., Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // *J. Virol.* 2014; 88: 8102–8115. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-14>.

38. Arvia R., Margheri F., Stincarelli M.A., Laurenzana A., Fibbi G., Gallinella G., Ferri C., Del Rosso M., Zakrzewska K. Parvovirus B19 activates in vitro normal human dermal fibroblasts: a possible implication in skin fibrosis and systemic sclerosis // *Rheumatology*. 2020; 59: 3526–3532. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa230>.

39. Von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grössl T., Fechner H., Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // *J. Virol.* 2014; 88: 8102–8115. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-14>.

40. Schmidt-Lucke C., Zobel T., Schrepfer S., Kuhl U., Wang D., Klingel K., Becher M., Fechner H., Pozzuto T., Van Linthout S., Lassner D., Spillmann F., Escher F., Holinski S., Volk H.-D., Schultheiss H.-P., Tschöpe C. Impaired endothelial regeneration through human parvovirus B19-infected circulating angiogenic cells in patients with cardiomyopathy // *J. In-*

fect. Dis. 2015; 212: 1070–1081. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv178>.

41. Оди́нец, Ю.В. Характеристика показателей функционального состояния эндотелия в динамике заболевания у детей с геморрагическим васкулитом / Ю.В. Оди́нец, М.В. Яворович // *Здоровье ребенка*. — 2016. № 6 (74). — С. 93–97. — URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.6.74.2016.82139>.

42. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Crea-ger M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Lüscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // *Circulation*. 2012; 126(6): 753–767. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>.

43. Trattner A., David M. Purpuric “gloves and socks” syndrome: histologic, immunofluorescence, and polymerase chain reaction study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 30: 267–268.

44. Bhattacharyya J., Kumar R., Tyagi S., Kishore J., Mahapatra M., Choudhry V.P. Human parvovirus B19-induced acquired pure megakaryocytic thrombocytopenia // *Br. J. Haematol.* 2005; 128: 128–129. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05252.x>.

45. Algwaiz Ghada, Alharbi Abrar, Alsehaimeh Khuloud. Hematologic manifestations of Parvovirus B 19 infection // *Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther.* 2023; 16(4): 316–322. URL: <https://doi.org/10.56875/2589-0646.1031>

46. Srivastava A., Bruno E., Briddell R., Cooper R., Srivastava C., Van Besien K., Hoffman R. Parvovirus B19-induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro // *Blood*. 1990; 76(10): 1997–2004.

47. Kerr J.R. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease // *J. Clin. Pathol.* 2016; 69(4): 279–291. URL: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203455>.

48. Lunardi C., Tinazzi E., Bason C., Dolcino M., Corrocher R., Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2008; 8(2): 116–120. URL: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.005>.

49. Gharatya A., Nelson Ch., Melath S. Parvovirus B19 infection causing vasculitis and hypocomplementemia // *Rheumatology*. 2021; 60(1). URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab247.031>.

50. Lazzerini P.E. Non-HCV-related cryoglobulinemic vasculitis and parvovirus-B19 infection / Lazzerini P.E., Cusi M.G., Selvi E. et al. // *Joint Bone Spine*. 2018; 85(1): 129–130. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.12.013>.

51. Suzuki M., Watari T. Parvovirus B19 Infection: A Vasculitis Masquerade in an Elderly Patient // *Am. J. Case Rep.* 2023; 24: e939696. URL: <https://doi.org/10.12659/AJCR.939696>.

52. Maningding E., Kermani T.A. Mimics of vasculitis // *Rheumatology* (Oxford). 2021; 60(1): 34–47. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa495>.

53. Hwang H.H., Lim I.S., Choi B.S., Yi D.Y. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases // *Medicine* (Baltimore). 2018 97(36): e12217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012217>.

54. Atkinson S.R., Barker D.J. Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura // *Br. J. Prev. Soc. Med.* 1976; 30(1): 22–25. URL: <https://doi.org/10.1136/jech.30.1.22>.

55. Felix A., Assad Z., Bidet P., Caseris M., Dumaine C., Faye A., Melki I., Kaguelidou F., Valtuille Z., Ouldali N., Meinzer U. Common Seasonal Pathogens and Epidemiology of Henoch-Schönlein Purpura Among Children // *JAMA Netw. Open*. 2024; 7(4): e245362. URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5362>.

56. Heegaard E.D., Taaning E.B. Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schönlein purpura

in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21(1): 31–34. URL: <https://doi.org/10.1097/00006454-200201000-00007>. PMID: 11791095.

57. Jeanne A. Jordan. Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-parvovirus-b19-infection?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20parvovirus%20B19%20infection&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (дата обращения: 08.08.2024).

58. Morey A.L., Keeling J.W., Porter H.J., Fleming K.A. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus // *Br. J. Obstet Gynaecol.* 1992; 99(7): 566–574. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13822.x>.

59. Cooper C.L., Choudhri S.H. Photo quiz II. Leukocytoclastic vasculitis secondary to parvovirus B19 infection // *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26(4): 849–889. URL: <https://doi.org/10.1086/513955>.

60. Veraldi, S. Rizzitelli, G. Henoch-Schönlein Purpura and Human Parvovirus B19 // *Dermatology.* 1994; 189(2): 213–214. URL: <https://doi.org/10.1159/000246839>.

61. Schwarz T.F., Bruns R., Schröder C., Wiersbitzky S., Roggendorf M. Human parvovirus B19 infection associated with vascular purpura and vasculitis // *Infection.* 1989; 17(3): 170–171. URL: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF01644022>.

References

1. Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses // *Clinical Microbiology Reviews.* 2017; 30(1): 43–113. URL: <https://doi.org/10.1128/CMR.00040-16>.

2. Väisänen E., Kuusma I., Phan T. G., Delwart E., Lappalainen M., Tarkka E., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Borna disease virus in feces of patients with gastroenteritis, Finland // *EID Journal.* 2014; 20(6): 1077–1079. URL: <https://doi.org/10.3201/eid2006.131674>.

3. Matthews P.C., Sharp C., Simmonds P., Klennerman P. Human parvovirus 4 'PARV4' remains elusive despite a decade of study // *F1000Research.* — 2017. URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9828.1>.

4. Jartti T., Hedman K., Jartti L., Ruuskanen O., Allander T., Söderlund-Venermo M. Human bocavirus — the first 5 years // *Rev. Med. Virol.* 2012; 22(1): 46–64. URL: <https://doi.org/10.1002/rmv.720>.

5. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera // *The Lancet.* 1975; 1(7898): 72–73. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91074-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91074-0).

6. Jain A., Kant R. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations // *Indian J. Med. Res.* 2018; 147(3): 239–247. URL: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1816_16.

7. Kirienko V.T., Zajceva I.A., Potij V.V., Nesteruk E.S. Parvovirusnaja infekcija V19V: obzor literatury // *Aktual'naja infektologija.* — 2019. — T. 7, № 5. — S. 243–251. — DOI: 10.22141/2312-413x.7.5.2019.183703.

8. Zakrzewska K., Arvia R., Bua G., Margheri F., Gallinella G. Parvovirus B19: Insights and implication for pathogenesis, prevention and therapy // *Aspects of Molecular Medicine.* 2023; 1: 100007. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amolm.2023.100007>.

9. Mortimer P.P., Humphries R.K., Moore J.G., Purcell R.H., Young N.S. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro // *Nature.* 1983; 302(5907): 426–429. URL: <https://doi.org/10.1038/302426a0>.

10. Xu P., Ganaie S.S., Wang X., Wang Z., Kleiboeker S., Horton N.C., Heier R.F., Meyers M.J., Tavis J.E., Qiu J. En-

donuclease Activity Inhibition of the NS1 Protein of Parvovirus B19 as a Novel Target for Antiviral Drug Development // *Antimicrob Agents Chemother.* 2019; 63(3). URL: <https://doi.org/10.1128/aac.01879-18>.

11. Ozawa K., Ayub J., Kajigaya S., Shimada T., Young N. The gene encoding the nonstructural protein of B19 (human) parvovirus may be lethal in transfected cells // *J. Virol.* 1988; 62(8): 2884–2889. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.62.8.2884-2889.1988>.

12. Huerta-Brogeras M., Izquierdo J.A.A., Hermosa J.M.H., Lzaro-Ochaita P., Longo-Imedio M.I. Petechial exanthem in "bathing trunk" distribution caused by parvovirus B19 infection // *Pediatr. Dermatol.* 2005; 22: 430–435.

13. Jordan J.A., Butchko A.R. Apoptotic activity in villous trophoblast cells during B19 infection correlates with clinical outcome: assessment by the caspase-related M30 Cytodeath antibody // *Placenta.* 2002; 23(7): 547–553. URL: <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0843>.

14. Servey J.T., Reamy B.V., Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection // *Am. Fam. Physician.* 2007; 75(3): 373–376.

15. Haliullina S.V. Netipichnye pojavlenija sypu u rebenka, inficirovannogo parvovirusom V19 / Haliullina S.V., Shajhieva G.S., Dolovskova D.E. i dr. // *Prakticheskaja medicina.* — 2024. — T. 22, № 2. — S. 140–145. — DOI: 10.32000/2072-1757-2024-2-140-145.

16. Foti C., Bonamonte D., Conserva A., Grandolfo M., Casulli C., Martire B. Erythema infectiosum following generalized petechial eruption induced by human parvovirus B19 // *New Microbiol.* 2006; 29(1): 45–48.

17. Lacerda K., Ganhão I., Prelhazl C. Caso dermatológico // *Nascer e Crescer — Birth and Growth Medical Journal.* 2017; 26(3): 199–201.

18. Ferraz C., Cunha F., Mota T.C., Carvalho J.M., Simões J.S., Aparicio J.M. Acute respiratory distress syndrome in child with human Parvovirus B19 infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 1009–1010.

19. McNeely M., Friedman J., Pope E. Generalized petechial eruption induced by parvovirus PVB19 infection // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 52: 109–113.

20. Butler G.J., Mendelsohn S., Franks A. Parvovirus B19 infection presenting as "bathing trunk" erythema with pustules // *Australas. J. Dermatol.* 2006; 47: 286–288.

21. Fretzayas A., Douros K., Moustaki M., Nicolaidou P. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28(3): 250–252. — URL: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31818cb289>.

22. Santonja C., Nieto-González G., Santos-Briz Á., M. de las Nieves Gutiérrez Zufiaurre, Cerroni L., Kutzner H., Requena L. Immunohistochemical detection of parvovirus B19 in "gloves and socks" papular purpuric syndrome: direct evidence for viral endothelial involvement. Report of three cases and review of the literature // *Am. J. Dermatopathol.* 2011; 33(8): 790–795. URL: <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e318221bc41>.

23. Takeuchi M., Shiozawa R., Hangai M., Takita J., Kitakana S. Cephalhematoma and petechial rashes associated with acute parvovirus B19 infection: a case report // *BMC Infect. Dis.* 2013; 13, 465. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-465>.

24. Hashimoto H., Yuno T. Parvovirus B19-associated purpuric-petechial eruption // *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3): 269–271. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.004>.

25. Kayalı Ş., Tuygun N., Akça H., Karacan C. Atypical Papular Purpuric Eruption Induced by Parvovirus B19 Infection // *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi diclemedj.* 2016; 43(1). URL: <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0658>.

26. Koliou M., Tryfonos A., Charalambous M. Purpuric rash in an adolescent with fever, pancytopenia, and an hemophago-

cytic lymphohistiocytosis-like syndrome due to parvovirus B19 // Clin. Case Rep. 2020; 8: 3092–3096. URL: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3335>.

27. Tuccio A., Zanelli G., Rodriguez D.C., Tataranno M.L., Vascotto M., Balestri P. Petechial rash associated with Parvovirus B19 in children: case report and literature review // Le Infezioni in Medicina. 2014; 22(3): 250–254.

28. Conde-Montero E., Campos-Domínguez M., Mendoza-Cembranos M.D., Suarez Fernandez R. PVB19-associated purpuric-petechial eruption with Henoch Schönlein-like distribution // J. Clin. Virol. 2012; 55: 184–185.

29. Harel L., Straussberg I., Zeharia A., Praiss D., Amir J. Papular purpuric rash due to parvovirus PVB19 with distribution on the distal extremities and the face // Clin. Infect. Dis. 2002; 35(12): 1558–1561.

30. Pauluzzi P., Festini G., Gelmetti C. Asymmetric periferical exanthem of childhood in an adult patient with parvovirus B19 // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2001; 15: 372–374.

31. Drago F., Semino M., Rampiki P., Rebora A. Parvovirus infection associated with acute hepatitis and a purpuric exanthema // Br. J. Dermatol. 1999; 141: 160–161.

32. Filippi F., Lombardo V., Chessa M.A., Virdi A., Gurioli C., Neri I. Baboon-like syndrome induced by Parvovirus B19 in a child // Int. J. Dermatol. 2020; 59(5): e157–e159. URL: <https://doi.org/10.1111/ijd.14778>.

33. Cazorla M.B., Castro J.B., Rueda M.L., Greas S. Síndrome Baboon-like asociado a Parvovirus B19: A propósito de un caso en edad pediátrica // Revista Argentina De Dermatología. 2021; 102(3): 32–39.

34. Rodríguez Bandera I., Mayor Arenal M., Vorlicka K., Ruiz Bravo-Burguillos E., Montero Vega D., Vidaurrázaga Díaz-Arcaya C. Acute parvovirus B19 infection in adults: a retrospective study of 49 cases // Actas dermo-sifiliográficas (English edition). 2015; 106(1): 44–50. URL: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.11.006>.

35. Mage V., Lipsker D., Barbarot S., Bessis D., Chosidow O., Del Giudice P., Aractingi S., Avouac J., Bernier C., Descamps V., Dupin N. Different patterns of skin manifestations associated with parvovirus B19 primary infection in adults // J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 71(1): 62–69. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.02.044>.

36. Edmonson M.B., Riedesel E.L., Williams G.P., DeMuri G.P. Generalized Petechial Rashes in Children During a Parvovirus B19 Outbreak // Pediatrics. 2010; 125(4): e787–e792. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1488>.

37. Von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grössl T., Fechner H., Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // J. Virol. 2014; 88: 8102–8115. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-14>.

38. Arvia R., Margheri F., Stincarelli M.A., Laurenzana A., Fibbi G., Gallinella G., Ferri C., Del Rosso M., Zakrzewska K. Parvovirus B19 activates in vitro normal human dermal fibroblasts: a possible implication in skin fibrosis and systemic sclerosis // Rheumatology. 2020; 59: 3526–3532. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa230>.

39. Von Kietzell K., Pozzuto T., Heilbronn R., Grössl T., Fechner H., Weger S. Antibody-mediated enhancement of parvovirus B19 uptake into endothelial cells mediated by a receptor for complement factor C1q // J. Virol. 2014; 88: 8102–8115. URL: <https://doi.org/10.1128/JVI.00649-14>.

40. Schmidt-Lucke C., Zobel T., Schrepfer S., Kuhl U., Wang D., Klingel K., Becher M., Fechner H., Pozzuto T., Van Linthout S., Lassner D., Spillmann F., Escher F., Holinski S., Volk H.-D., Schultheiss H.-P., Tschöpe C. Impaired endothelial regeneration through human parvovirus B19-infected circulating angiogenic cells in patients with cardiomyopathy // J. In-

fect. Dis. 2015; 212: 1070–1081. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv178>.

41. Odinec Ju.V., Javorovich M.V. Karakteristika pokazatelej funkcional'nogo sostojanija jendotelija v dinamike zabol-evanija u detej s gemorragicheskim vaskulitom // Zdorov'e re-benka. — 2016. № 6 (74). — С. 93–97. — DOI: 10.22141/2224-0551.6.74.2016.82139.

42. Flammer A.J., Anderson T., Celermajer D.S., Creager M.A., Deanfield J., Ganz P., Hamburg N.M., Lüscher T.F., Shechter M., Taddei S., Vita J.A., Lerman A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // Circulation. 2012; 126(6): 753–767. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245>.

43. Trattner A., David M. Purpuric “gloves and socks” syndrome: histologic, immunofluorescence, and polymerase chain reaction study // J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30: 267–268.

44. Bhattacharyya J., Kumar R., Tyagi S., Kishore J., Mahapatra M., Choudhry V.P. Human parvovirus B19-induced acquired pure amegakaryocytic thrombocytopenia // Br. J. Haematol. 2005; 128: 128–129. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05252.x>.

45. Algwaiz Ghada, Alharbi Abrar, Alsehim Khuloud. Hematologic manifestations of Parvovirus B 19 infection // Hematol. Oncol. Stem. Cell. Ther. 2023; 16(4): 316–322. URL: <https://doi.org/10.56875/2589-0646.1031>

46. Srivastava A., Bruno E., Briddell R., Cooper R., Srivastava C., Van Besien K., Hoffman R. Parvovirus B19-induced perturbation of human megakaryocytopoiesis in vitro // Blood. 1990; 76(10): 1997–2004.

47. Kerr J.R. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease // J. Clin. Pathol. 2016; 69(4): 279–291. URL: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203455>.

48. Lunardi C., Tinazzi E., Bason C., Dolcino M., Corrocher R., Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2008; 8(2): 116–120. URL: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.005>.

49. Gharatya A., Nelson Ch., Melath S. Parvovirus B19 infection causing vasculitis and hypocomplementemia // Rheumatology. 2021; 60(1). URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab247.031>.

50. Lazzerini P.E. Non-HCV-related cryoglobulinemic vasculitis and parvovirus-B19 infection / Lazzerini P.E., Cusi M.G., Selvi E. et al. // Joint Bone Spine. 2018; 85(1): 129–130. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.12.013>.

51. Suzuki M., Watari T. Parvovirus B19 Infection: A Vasculitis Masquerade in an Elderly Patient // Am. J. Case Rep. 2023; 24: e939696. URL: <https://doi.org/10.12659/AJCR.939696>.

52. Maningding E., Kermani T.A. Mimics of vasculitis // Rheumatology (Oxford). 2021; 60(1): 34–47. URL: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa495>.

53. Hwang H.H., Lim I.S., Choi B.S., Yi D.Y. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases // Medicine (Baltimore). 2018 97(36): e12217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012217>.

54. Atkinson S.R., Barker D.J. Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura // Br. J. Prev. Soc. Med. 1976; 30(1): 22–25. URL: <https://doi.org/10.1136/jech.30.1.22>.

55. Felix A., Assad Z., Bidet P., Caseris M., Dumaine C., Faye A., Melki I., Kaguelidou F., Valtuille Z., Ouldali N., Meinzer U. Common Seasonal Pathogens and Epidemiology of Henoch-Schönlein Purpura Among Children // JAMA Netw. Open. 2024; 7(4): e245362. URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5362>.

56. Heegaard E.D., Taaning E.B. Parvovirus B19 and parvovirus V9 are not associated with Henoch-Schönlein purpura

in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21(1): 31–34. URL: <https://doi.org/10.1097/00006454-200201000-00007>. PMID: 11791095.

57. Jeanne A. Jordan. Clinical manifestations and diagnosis of parvovirus B19 infection. URL: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-parvovirus-b19-infection?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20parvovirus%20B19%20infection&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1 (дата обращения: 08.08.2024).

58. Morey A.L., Keeling J.W., Porter H.J., Fleming K.A. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus // *Br. J. Obstet Gynaecol.* 1992; 99(7):

566–574. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13822.x>.

59. Cooper C.L., Choudhri S.H. Photo quiz II. Leukocytoclastic vasculitis secondary to parvovirus B19 infection // *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26(4): 849–889. URL: <https://doi.org/10.1086/513955>.

60. Veraldi, S. Rizzitelli, G. Henoch-Schönlein Purpura and Human Parvovirus B19 // *Dermatology.* 1994; 189(2): 213–214. URL: <https://doi.org/10.1159/000246839>.

61. Schwarz T.F., Bruns R., Schröder C., Wiersbitzky S., Roggendorf M. Human parvovirus B19 infection associated with vascular purpura and vasculitis // *Infection.* 1989; 17(3): 170–171. URL: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF01644022>.

Авторский коллектив:

Халиуллина Светлана Викторовна — профессор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Лутфуллин Ильдус Яугатович — доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета; доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. профессора Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел.: +7-904-766-54-28; e-mail: lutfullin@list.ru

Доловскова Дарья Евгеньевна — заведующий отделением Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова; тел. +7-960-094-88-5, e-mail: Dash.alatyreva25@yandex.ru

Назарова Ольга Александровна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-917-877-88-02, e-mail: nazarova076@mail.ru



СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Е.В. Эсауленко, А.Д. Иброхимова, М.Г. Позднякова, К.Е. Новак

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

Modern aspects of the therapy of acute respiratory viral infections (systematic review)

E.V. Esaulenko, A.D. Ibrokhimova, M.G. Pozdnyakova, K.E. Novak

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

Резюме

Появление новых штаммов респираторных вирусов, особенно пандемических, устойчивых к противовирусным препаратам, диктует необходимость дальнейшего поиска новых молекул или реформатирования уже имеющихся, расширив показания к их использованию. Для лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа используют препараты различных групп, среди которых существенное преимущество имеют индукторы интерферона. К числу последних относится инозин пранобекс. Препарат является универсальным иммуномодулятором с прямым противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК-вирусов. Цель обзора заключается в систематизации опубликованных данных об эффективности и безопасности инозина пранобекса при острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Обобщены результаты исследований *in vivo* и *in vitro*, в которых рассматриваются механизмы влияния инозина пранобекса на иммунную систему человека и терапевтическую эффективность относительно широкого спектра вирусных патогенов. Кратко описаны положительные результаты клинических исследований, проведенных в разных странах при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе. Перспективным направлением является применение инозина пранобекса в терапии COVID-19, что доказано его использованием в рамках клинических исследований у взрослых исследователями из разных стран и отражено в нашем обзоре.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, COVID-19, иммуномодулирующая и противовирусная терапия, перепрофилирование, инозин пранобекс.

Введение

Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) удерживают лидирующие позиции по заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в глобальном масштабе, так и на уровне отдельных стран. В Российской Федерации в 2023 г. экономический ущерб только от острых инфекций верхних дыхательных путей составил около 823 609 160,0, от гриппа — 9 813 451,4 коронавирусной инфекции COVID-19 —

Abstract

The emergence of new strains of respiratory viruses, especially pandemic ones, resistant to antiviral drugs, dictates the need for further search for new molecules, or reformatting of existing drugs, expanding their indications for use. The use of broad-spectrum antivirals or immunomodulators is now well justified. The goal is to systematize published data on the effectiveness and safety of the drug inosine pranobex for acute respiratory viral infections, including influenza and the new coronavirus infection COVID-19. The results of *in vivo* and *in vitro* studies are summarized, which examine the mechanisms of influence of inosine pranobex on the human immune system and therapeutic effectiveness against a wide range of viral pathogens. The positive results of clinical studies conducted in different countries on ARVI and influenza are briefly described. A promising direction is the use of inosine pranobex in the treatment of COVID-19, which has been proven by its use in clinical trials in adults by researchers from different countries and is reflected in our review.

Key words: acute respiratory viral infections, COVID-19, immunomodulatory and antiviral therapy, repurposing, Inosine pranobex.

154 036 464,0 тыс. руб. [1]. Заболевания, входящие в данную группу, в настоящее время относят к наиболее серьезным проблемам глобального общественного здравоохранения из-за широкой распространенности у населения и развития в ряде случаев тяжелого течения вплоть до летального исхода. ОРВИ — группа многочисленных самостоятельных гетерогенных по этиологии и локализации заболеваний с инфекционно-воспалительным поражением дыхательных путей человека, имею-

щих схожие механизмы развития болезни и клинических проявлений. Считается, что в среднем каждый взрослый человек ежегодно переносит 2–3 эпизода ОРВИ в год, а ребенок — более 6 [2].

Респираторные заболевания, на долю которых приходится в зависимости от сезона до 90% в общей структуре инфекционных болезней, вызывает огромное число возбудителей. С учетом серотипов в настоящее время насчитывается около 300 вирусов, включая наиболее часто встречающиеся и вызывающие негриппозные ОРВИ: вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, коронавирусы, риновирус, энтеровирус, реовирус, бокавирус и аденовирус [3].

В данную группу заболеваний входит и грипп, являясь острой респираторной инфекцией. Вирусы гриппа ежегодно поражают от 5% до 15% взрослого населения мира. Численность болеющих сезонным гриппом оценивается на уровне 1 млрд человек, из которых у 3–5 млн развивается тяжелая респираторная инфекция. Каждый год от респираторных нарушений сезонного гриппа, согласно оценочным данным экспертов ВОЗ, умирают от 290 000 до 650 000 человек, и это без учета смертности от других осложнений гриппа [4, 5].

Неоднородность вирусов и их способность к антигенной изменчивости обуславливает возникновение эпидемий и пандемий. С начала XXI в. население Земли столкнулось с рядом эпидемий инфекционных болезней, поражающих людей на больших территориях, значительно превышающих границы отдельных государств, две из которых переросли в пандемии. Обе были вызваны респираторными вирусами, но относящимися к разным семействам, *Orthomyxoviridae* (вирус гриппа A(H1N1)pdm09) и *Coronaviridae* (SARS-CoV-2). Первая пандемия нового века, пандемия гриппа, характеризовалась распространением в мире гриппозной инфекции, вызванной новым вирусом гриппа A(H1N1)pdm/2009, к которому большинство людей не имели иммунитета [6, 7].

Спустя 11 лет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала вспышку нового коронавируса SARS-CoV-2 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11.03.2020 президент организации объявил, что вспышка приобрела характер пандемии [8]. С поздней осени 2019 г. пандемия стала глобальной проблемой с точки зрения заболеваемости, смертности и экономических последствий, и контроль над ней до сих пор не достигнут [9, 10]. SARS-CoV-2 повлиял на общую структуру ОРВИ, вытеснив в следующем сезоне 2020–2021 гг. из циркуляции негриппозные респираторные вирусы и вирусы гриппа. Мониторинг за циркуляцией возбудителей в последующие сезоны показал, что снижение активности корона-

вируса способствовало возрастанию долевой активности респираторных вирусов в эпидемическом процессе.

Несмотря на усилия общественного здравоохранения (например, кампании по вакцинации, гигиене рук, ношение масок и т. д.) и возросшую доступность тестирования на респираторные вирусы, сезонные эпидемии продолжают повторяться ежегодно [11].

Появление новых штаммов респираторных вирусов, особенно пандемических, устойчивых к противовирусным препаратам, диктует необходимость дальнейшего поиска новых молекул, с последующей разработкой препаратов или переформатирования уже имеющихся на фармакологическом рынке, расширив их показания к использованию. Перспективным считается использование при ОРВИ лекарственных средств комплексного действия, например, противовирусного в сочетании с иммуномодулирующим [12, 13].

Использование препаратов с разнонаправленным механизмом действия обеспечивает синергетический эффект, снижает риск развития осложнений и формирования резистентных штаммов вирусов. Такая тактика способствует восстановлению иммунного ответа, сокращению сроков болезни. Эффективность иммуномодуляторов в лечении и профилактике ОРВИ у взрослых и часто болеющих детей подтверждена клиническими исследованиями [14, 15]. В настоящее время в клинической практике используются различные иммуномодулирующие препараты, в том числе обладающие антивирусной активностью. Именно к таким препаратам относится препарат Гроприносин® компании «Гедеон Рихтер» (МНН инозин пранобекс).

Инозин пранобекс (ИП) — синтетический аналог инозина, являющегося метаболитом пуринового нуклеозида аденозина, наиболее известного представителя пуринов. Препарат является универсальным иммуномодулятором с прямым противовирусным действием в отношении широкого спектра РНК- и ДНК-вирусов, относится к фармакотерапевтической группе «Противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства». Код АТХ: J05AX05 [16].

Обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим и антигипоксическим свойствами, инозин принимает участие в регуляции многих физиологических процессов организма человека. Механизм противовирусного действия ИП связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Препарат усиливает синтез мРНК-лимфоцитов, что сопровождается подавлением репликативной активности вирусной РНК и трансляции вирусных белков, по-

вышает продукцию лимфоцитами интерферонов альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами. ИП эффективен при различных вирусных инфекциях вследствие своего разнообразного иммуномодулирующего действия, включая активацию Т-лимфоцитов и функции, опосредуемые провоспалительными цитокинами [17].

Иммуномодулирующий эффект при использовании ИП проявляется активацией системы комплемента, синтеза эндогенного интерферона и усилением гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител). При наличии вторичного клеточного иммунодефицита проявляется тимозиноподобное действие препарата: усиление дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов, регуляция соотношения субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышение функциональной активности Т-лимфоцитов и синтеза ИЛ-2, активация естественных киллеров и фагоцитоза [18].

С 1971 г. синтетический препарат ИП, известный как инозин ацедобен димепранол, или метизопринол, был зарегистрирован под различными торговыми наименованиями, в нескольких странах мира для лечения вирусных инфекций. В 1990 г. системный иммуномодулятор уже разрешен к применению более чем в 70 странах мира. ИП разрешен для применения на территории РФ у детей и взрослых в качестве иммуномодулятора с противовирусной активностью с 2008 г. (регистрационный номер в РФ — ПН № 005951/01 от 14.03.2008). Препарат применяется перорально в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема. В среднем взрослым назначается по 6–8 таблеток/сут, детям — по 1 таблетке на 10 кг массы тела. При тяжелой форме заболевания доза может быть увеличена до 100 мг/кг/сут и разделена на 4–6 приемов. Лечение обычно продолжается от 5 до 14 дней. После исчезновения симптомов лечение следует продолжить в течение 1–2 дней или более, в зависимости от показаний. При хронических рецидивирующих заболеваниях лечение проводится курсами продолжительностью 5–10 дней с интервалами 8 дней. Длительность поддерживающего лечения может составить до 30 дней, при этом доза может быть снижена до 500–1000 мг/сут.

На сегодняшний день не вызывает сомнения то, что ИП свойственна хорошая переносимость и отсутствие тяжелых нежелательных явлений, что подтверждено в клинических исследованиях, а также имеющимся опытом пострегистрационного применения препарата.

Цель исследования — систематизация опубликованных данных об эффективности и безопасности препарата инозин пранобекс при острых респираторных вирусных инфекциях, включая грипп и новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен систематический отбор рецензируемых статей, опубликованных с 2000 по 2024 г. Данный временной период был выбран для того, чтобы включить в исследование недавние и наиболее важные публикации, имеющие отношение к изучаемой проблеме.

Поиск данных по клинической фармакологии и токсикологии опубликованных статей проводился в 2000–2024 гг. в следующих базах данных: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), EBSCO (<https://www.ebsco.com/>), август 2021 г.), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Кокрейновская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>), WoS (<https://www.webofscience.com/>).

При поиске использовались следующие ключевые слова: «Инозин пранобекс», «Метизопринол», «Гроприносин» в сочетании со словами «COVID-19» или «SARS-CoV-2», «ОРВИ», «Грипп», «Лечение» или «Терапия».

Результаты исследования и обсуждение

ОРВИ включают различные инфекции, в том числе грипп и COVID-19, которые могут протекать как «простуда», гриппоподобное заболевание, реже как тяжелая острая респираторная инфекция [19]. Хотя респираторные инфекции и ассоциированы с различными вирусами, клиническая симптоматика, эпидемиологические и патогенетические характеристики во многом сходны. Большинство из инфицированных респираторными вирусами испытывают легкие или умеренные симптомы заболевания и выздоравливают без необходимости использования этиотропных лекарственных средств. Нужно отметить, что клинические проявления COVID-19 могут отсутствовать или соответствовать картине ОРВИ или более тяжелой их форме клинического течения — внебольничной пневмонии. Такое разнообразие клинических форм неизбежно приводит к дефектам в диагностике, что может повлиять не только на объективность статистического учета заболеваемости, но и на терапию [20].

Но у пациентов категории повышенного риска могут развиваться тяжелые и очень тяжелые формы, требующие госпитализации. Тяжелая форма заболевания чаще развивается у пожилых людей и лиц с коморбидными состояниями, в частности, сердечно-сосудистыми, хроническими респираторными, онкологическими заболеваниями и диабетом [20]. По данным литературы, совместная циркуляция вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и сезонных ОРВИ, их взаимообусловленное влияние на эпидемический процесс являются факторами, способствующими развитию комплексных коморбидных состояний у пациентов с увеличением тяжести течения заболевания [21].

Известно, что у взрослых и детей в 25–30% случаев встречаются микст-вирусные инфекции респираторного тракта [22, 23]. В 9–16% случаев грипп у взрослых сопровождается рецидивами простого герпеса. Доказано, что грипп типа А и аденовирусная инфекция являются ко-фактором активации герпетической инфекции. У часто болеющих детей, имеющих транзиторные дефекты антиинфекционной резистентности, маркеры герпетической инфекции обнаруживаются с высокой частотой, причем преимущественно в виде ассоциаций вирусов, в составе которых преобладают цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, а также вирус герпеса человека 6 типа.

Вследствие этого основной целью терапии данной категории пациентов является снижение рисков развития тяжелых форм заболевания и осложнений, в том числе и бактериальных.

Современные фармакологические возможности для профилактики и терапии ОРВИ в основном ограничены вакцинами и противовирусными препаратами, эффективными в отношении гриппозной инфекции – ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) [24, 25] и балоксавира марбоксила [26].

За период развития пандемии изменилось соотношение клинических форм COVID-19. Так, доля пациентов с симптомами ОРВИ у больных с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции увеличилась с 36,7% до 51,8%. В большинстве случаев терапия ОРВИ проводится с учетом стадии болезни и степени тяжести без учета этиологической составляющей.

В настоящее время хорошо обосновано использование противовирусных препаратов широкого спектра действия или иммуномодуляторов. Одним из таких лекарственных средств является противовирусный препарат ИП, который обладает широким спектром противовирусной активности и иммуномодулирующими свойствами. Эффективность препарата доказана многочисленными клиническими исследованиями различного уровня, проводимыми при ОРВИ у взрослых и детей, одно из которых, проведенное и опубликованное в 2016 г. [27], подтвердило безопасность и эффективность препарата при лечении пациентов с клинико-лабораторным подтвержденным диагнозом ОРВИ. В данном рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании фазы 4 с включением в общей сложности 463 пациентов, при рандомизации были выделены две группы:

1. Пациенты, получавшие ИП ($n = 231$);
2. Пациенты, получавшие плацебо ($n = 232$).

Первичной конечной точкой для оценки эффективности препарата был выбран момент исчезновения всех гриппоподобных симптомов, присутствовавших при старте терапии. Безопасность и пере-

носимость оценивались путем анализа побочных эффектов, показателей жизнедеятельности и физического обследования. Значительное снижение доли пациентов с гриппоподобными симптомами наблюдалось в группе пациентов, получавших ИП 9 дней, тогда как снижение до аналогичных показателей у пациентов второй группы (плацебо) произошло только на 11-й день. ИП действует косвенно, стимулируя иммунную систему, и не ослабляет симптомы напрямую, поэтому для активации иммунной системы необходимо больше времени для полного исчезновения симптомов. Результаты данного исследования согласуются с результатами, полученными в исследовании с включением здоровых добровольцев, в котором ИП продемонстрировал иммуномодулирующие свойства за счет повышения сывороточных уровней интерферона- γ , ИЛ-2, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- α с 7-го по 10-й день [28].

Большинство исследований эффективности и безопасности препарата ИП проводились у больных гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии, в том числе парагриппом, аденовирусной, энтеровирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями, которые проводились в различных учреждениях России и Республики Беларусь. В настоящее время доказано, что иммуномодуляторы, обладая потенциально широким спектром активности в отношении вирусов, бактерий, грибов и простейших, могут использоваться в качестве неспецифической «неотложной терапии» при появлении нового возбудителя или биологической атаки.

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), начавшаяся осенью 2019 г., стимулировала огромные усилия ученых по разработке терапевтических стратегий, направленных на купирование тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2 и/или поиска фармакологических агентов, нацеленных на человеческие пептиды, такие как модуляторы иммунной системы. Именно такие препараты могут иметь важное значение в решении купирования нежелательных реакций хозяина (человека) на вирусную инфекцию, таких как «цитокиновый шторм» и тромбоз, с доказанной эффективностью, охвативших сотни потенциальных лекарств и тысячи пациентов, проходящих клинические испытания [29, 30].

В период пандемий заслуживает внимания перепрофилирование уже существующих противовирусных препаратов, поскольку именно данный подход может обеспечить быстрое и экономичное решение, как для развитых, так и для развивающихся стран. Перепрофилирование известных лекарственных препаратов имеет ключевое значение для разработки новых, безопасных и недорогостоящих средств терапии многих заболеваний [30, 31].

Так, например, аспирин (ацетилсалициловая кислота) был создан немецкой компанией Bayer

в 1899 г. для облегчения боли и снижения температуры тела; с тех пор он зарекомендовал себя в качестве эффективного лекарственного средства при инфарктах, инсультах и тромбозе. В настоящее время вступили в третью фазу клинические испытания аспирина в качестве средства лечения рака толстой кишки и других онкологических заболеваний. Аспирин — не единственный пример «многоцелевого» использования лекарства. И таких примеров можно привести множество.

Естественно, что, помимо клинического потенциала, перепрофилирование лекарственных средств связано и с коммерческой выгодой. Элли Ноурат говорит об этом в своей статье для журнала «Фармацевтические технологии», которая была опубликована в ноябре 2019 г.: «Особенно горячий отклик идея перепрофилирования существующих лекарственных средств нашла у инвесторов в сферу медико-биологических исследований, которые сочли ее настоящей «золотой жилой». Данный подход не только позволяет фармацевтическим компаниям сэкономить средства, но главное — сократить сроки получения пациентами доступа к новым средствам лечения, что крайне важно в ситуации пандемий. Ученым не приходится снова и снова тратить время на мероприятия, проводимые на ранних стадиях разработки препарата, которые всего лишь призваны продемонстрировать безопасность» [32].

Пандемия COVID-19 подчеркнула острую необходимость поиска новых противовирусных препаратов для лечения различных заболеваний. COVID-19 вызывается инфицированием человеческим коронавирусом SARS-CoV-2, в то время как другие родственные человеческие коронавирусы вызывают самые разные заболевания — от тяжелых респираторных инфекций до простуды. Исследователи разработали математический подход для выявления новых противовирусных препаратов и повторного использования клинически значимых лекарственных соединений для терапии коронавирусной инфекции.

В общей сложности были идентифицированы 26 кандидатов на перепрофилирование лекарств от SARS-CoV-2 с использованием 3 отдельных подходов, включающих многомасштабный интерактом GCN и базу данных по перепрофилированию лекарств PolypharmDB3. Экспериментальная оценка на основе клеток выявила несколько клинически значимых кандидатов на перепрофилирование лекарств, которые, по прогнозам анализа *in silico*, обладают противовирусной активностью против новой коронавирусной инфекции человека [33].

Учитывая масштабы пандемии и связанную с ней вероятность возникновения новых вариантов вируса в сообществах с высокой распространенностью заболевания и низким охватом вакцинацией, внимания заслуживают меры

по выявлению потенциальных лекарственных препаратов с выраженным эффектом, который сохраняется при появлении новых вариантов вируса. В отличие от противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием, препараты, которые неспецифически усиливают ответ организма человека, могут стать эффективной терапевтической стратегией для борьбы с широким спектром вариантов вируса. В этом случае цель терапии — не полная эрадикация вируса из организма, а снижение вирусной нагрузки, уменьшение деструкции тканей, вызванной вирусом, и ускорение выздоровления пациентов.

Первая публикация об использовании ИП у пациентов с COVID-19 состоялась в начале пандемии в период март — май 2020 года. Авторы ретроспективно анализировали истории болезней 53 пациентов с диагнозом COVID-19 (25 женщин и 28 мужчин, средний возраст 57 лет), получавших различные препараты. Анализируемыми параметрами были клиническая симптоматика, средняя продолжительность госпитализации, осложнения и смертность. 2 пациентов, получавших терапию гидроксихлорохином, также принимали инозин пранобекс, что обосновано выраженной лимфопенией, и 1 — в монотерапии [34].

В условиях ограниченных терапевтических возможностей, использование лекарственных средств вне инструкции допустимо, что и было применено.

Летом 2020 г. стартовали 2 клинических исследования по применению ИП у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в Индии [35]. В первом открытом наблюдательном исследовании с участием 60 пациентов изучали влияние ИП на течение COVID-19. Препарат применяли в комплексе со стандартной терапией (азитромицин и гидроксихлорохин с ивермектином или без него). Группу сравнения составили пациенты, получавшие только стандартную терапию. Исследование зарегистрировано 14 августа 2020 г. (ClinicalTrials.gov/ U.S. flag An official website of the United States government дата обращения 20.11.2024). Сравнительный анализ пациентов 2 подгрупп показал, что ИП при включении в стандартную терапию обеспечивал значительно более выраженный клинический ответ пациентов на 14-й день (100,00% по сравнению с 69,23%; $p = 0,03$). В целом, наблюдалась тенденция к (численно) более высокому клиническому ответу уже на 7-й, 14-й и 21-й день в группе ИП+ по сравнению с группой стандартной терапии. Статистически достоверных различий между группами получено не было, что могло быть связано с небольшим размером выборки и вариабельностью используемой стандартной терапии в разных учреждениях. Пациенты хорошо переносили ИП.

За первым исследованием последовало следующее — двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное III фазы, в котором изучались симптомы при включении ИП к стандартной терапии у пациентов с COVID-19 (ClinicalTrials.gov/ U.S. flag An official website of the United States government дата обращения 20.11.2024). До этого исследования не было опубликовано ни одного рандомизированного контролируемого клинического исследования по изучению ИП у пациентов с COVID-19.

Исследования проводились и в других странах. В Эквадоре в период с марта по апрель 2020 г. проведено рандомизированное контролируемое исследование [36]. В общей сложности 60 пациентов с симптомами COVID-19 были рандомизированы методом в соотношении 1:1 и распределены на 2 группы:

1. Пациенты получали стандартную терапию с включением ИП (метизопринола) ($n = 30$).

2. Пациенты получали только средства стандартной терапии ($n = 30$).

Конечная точка — 15-й день терапии с оценкой наличия клинических симптомов, положительный результат ПЦР, насыщение кислородом ($SO_2 > 90\%$), а также результаты аксиальной томографии легких (наличие или отсутствие поражений). У пациентов, получавших ИП, результаты по всем оцененным конечным точкам были достоверно лучше.

Пожилые люди (особенно подопечные домов престарелых) значительно пострадали от SARS-CoV-2, что можно объяснить «старением» иммунной системы (иммуностарением), недостаточным питанием, наличием сопутствующих заболеваний, полипрагмазией и сопутствующими воспалительными заболеваниями. Взаимосвязь между иммунитетом и старением получила беспрецедентное значение во время пандемии COVID-19, что подчеркивает необходимость борьбы с иммуностарением путем улучшения иммунных функций пожилых людей [37, 38].

Результаты предыдущих исследований показывают, что применение ИП может приводить к повышению уровней фенотипически компетентных NK-клеток у здоровых людей при состояниях, связанных с острыми вирусными респираторными инфекциями. Это указывает на то, что данный препарат может быть использован для усиления функций иммунной системы при их ослаблении, то есть при COVID-19, что и было осуществлено в период с июня по октябрь 2020 г. врачами нескольких домов престарелых в Чешской Республике, поскольку в то время еще не было предложено медикаментозного лечения COVID-19. Решение о назначении ИП пациентам с положительным результатом ПЦР (ПЦР+) на SARS-CoV-2 было принято на основании результатов вышеописанного исследования, показавше-

го, что ИП является эффективным и безопасным средством для лечения острых вирусных респираторных инфекций [39].

Следующее исследование, проведенное в 2020 г., заключалось в ретроспективном анализе лечения без протокола, что снижает его научную ценность, тем не менее, анализ все же позволил изучить реальную эффективность ИП у пациентов с COVID-19 [39]. В ретроспективном анализе сравнивались группы пациентов, получавших лечение ($N \text{ ПЦР}+ = 142$ пациента, из которых 17 умерли), из 3 домов престарелых. Пациенты всех домов престарелых в Чешской Республике были отобраны в качестве первой контрольной группы до 8 июля 2020 г., поскольку до этого времени ИП не применялся для лечения COVID-19 в домах престарелых. Контрольную группу составили 415 ПЦР+ постоянцев домов престарелых, из которых 78 умерли (коэффициент летальности 18,8%). Примечательно, что коэффициент летальности составил 12% среди пациентов, получавших ИП, в чешских домах престарелых, и 27,6% (ПЦР+ = 764/211 умерших пациентов), зарегистрированных в ирландских домах престарелых [40]. Коэффициент летальности, рассчитанный как процентная доля умерших ПЦР+ пациентов, рассматривался как единственная конечная точка, что является еще одним ограничением этого анализа.

Исследование выявило заметные различия в смертности от COVID-19 между пациентами, получавшими (12%) и не получавшими (28,6%) ИП. Результаты получены при анализе неоднородной группы пациентов и, следовательно, могли в некоторой степени зависеть от неточных факторов, таких как наличие сопутствующей патологии или возраст. В сопоставимых группах пациентов, проживающих в одном из домов престарелых (г. Литовел, $n \text{ ПЦР}+ = 33$), коэффициент летальности получавших ИП ($n \text{ ИП}+ \text{ ПЦР}+ = 19$) по сравнению с не получавшими ($n \text{ ИП- ПЦР}+ = 14$) составил 5,3% по сравнению с 28,6% соответственно.

Таким образом, ИП, как показано многочисленными клиническими и доклиническими исследованиями, обладая комплексным иммуномодулирующим и противовирусным действием, может применяться в терапии ОРВИ, гриппа и коронавирусной инфекции COVID-19.

Заключение

Ежегодно ОРВИ удерживают лидирующие позиции по уровню заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в мире, так и в Российской Федерации. Респираторные инфекции в связи с полиэтиологичностью и недостаточной изученностью относят к неуправляемым инфекциям, за исключением гриппа и РС-инфекции. Препараты с прямым противовирус-

ным действием в основном применимы при терапии гриппа. В этой ситуации важной профилактической и терапевтической мерой является использование препаратов, повышающих неспецифическую резистентность организма к инфекции и активизирующих функционирование системы иммунитета. Оптимально использование лекарственных средств с доказанной противовирусной и иммуномодулирующей активностью. Такие препараты могут использоваться не только при сезонных ОРВИ, но и при гриппе и коронавирусной инфекции COVID-19. Инозин пранобекс, также известный как инозин ацедобен димепранол, и метизопринол, обладает доказанным положительным влиянием на иммунную систему «хозяина», стимулируя пролиферацию Т-лимфоцитов и активность естественных киллеров, увеличивая уровень провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая нарушенный иммунный ответ у пациентов с иммунодефицитом. В то же время установлено, что он может взаимодействовать с вирусной РНК и, следовательно, подавлять репликацию широкого спектра вирусов, включая герпесвирусы. Препарат является иммуномодулирующим средством с широким спектром противовирусных свойств и с 1971 г. зарегистрирован в ряде стран для лечения различных вирусных инфекций. Кроме того, опыт перепрофилирования ИП для лечения пациентов с COVID-19 показал его эффективность. Препарат усиливает как врожденный, так и приобретенный иммунитет и препятствует развитию вирусной инфекции, в том числе вызванной коронавирусами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов равно на всех этапах подготовки статьи.

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. Allen P. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion / P. Allen, S. Simenson // *Postgrad Med.* — 2013. — V. 125 №1. — С. 73–811
3. Dunn J.J. Emerging respiratory viruses other than influenza / J.J. Dunn, B. Melissa, M.B. Miller // *Clin Lab Med.* — 2014. — V. 34 №2. — С. 409–430. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.011.
4. World Health Organization. Influenza (Seasonal) Key Facts. 2023. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
5. Iuliano A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study / A.D. Iuliano, K.M. Roguski, H.H. Chang, D.J. Muscatello, R. Palekar, S. Tempia et al. // *Lancet.* 2018. — № 391. — P. 1285–1300. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).
6. World Health Organization. What is a pandemic? 24 February 2010. [Internet]. [cited 2024 Nov15]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/index.
7. Ильичева, Т.Н. Две пандемии XXI века: COVID-19 и свиной грипп — 2009» / Т.Н. Ильичева // *Медицинская иммунология.* — 2020. — Т. 22, № 6. — С. 1035–1044. — doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048.
8. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 2020. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19>.
9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J.Xu, et al. // *Lancet.* 2020. — № 395. — P. 497–506.
10. Tichopád A. Could the new coronavirus have infected humans prior November 2019? / A. Tichopád, L. Pecen, V. Sedlák // *PLoS ONE.* 2021. — № 16. — e0248255.
11. Moriyama M. Seasonality of respiratory viral infections / M. Moriyama, W.J. Hugentobler, A. Iwasaki // *Annu Rev Virol.* 2020. — №7. — P. 83–101.
12. Зайцев, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов / А.А. Зайцев // *Лечащий врач.* — 2008. — № 2. — С. 78–79.
13. Исаков, В.А. Эффективность индукторов интерферонов в терапии гриппа / В.А. Исаков [и др.] // В кн.: *Современные проблемы инфекционной патологии человека.* — Минск, 2009. — С. 270–274.
14. Горностаев, Ю.А. Иммуномодулирующая терапия у пациентов с неспецифическими инфекционно-воспалительными процессами в легких / Ю.А. Горностаев // *Consilium Medicum.* — 2010. — Т.12, №11. — С.1–7.
15. Ершов, Ф.И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях : руководство для врачей / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 368 с.
16. Gordon P. The antiviral activity of Isoprinosine / P. Gordon, E.R. Brown // *Can J Microbiol.* 1972. №18. — P.1463–1470.
17. Beran J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course / J. Beran, M. Špajdel, J. Sliva // *Viruses.* 2021. — V.13 №11 — С. 2246. doi:10.3390/v13112246
18. Исаков, В.А. Современные возможности терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков, Е.А. Алексеева // *Ж. Клиническая фармакология и терапия.* — 2017. — Т. 26, № 5. — С. 8–13.
19. World Health Organization. Coronavirus. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
20. Семененко, Т.А. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 / Т.А. Семененко [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2022. — Т. 21, № 4. — С. 4–15.
21. Левина А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.
22. Елисеева М.Ю. Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей / М.Ю. Елисеева [и др.] // *Справочник поликлинического врача.* — 2010. — Т. 9 — С. 1–8.
23. Исаков, В.А., Современные возможности терапии респираторных инфекций / В.А. Исаков, Д.В. Исаков, Е.А.

Алексеева // Ж. Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 5. — С. 8—13.

24. Beigel J. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Res.* 2008. — Т. 78 №1. — С. 91—102.

25. Эсауленко, Е.В. Эффективность осельтамивира при сезонном и пандемическом гриппе / Е.В. Эсауленко [и др.] // Ж. Клиническая Инфектология и паразитология. — 2024. — Т. 13, № 1. — С. 5—17.

26. Эсауленко, Е.В. Грипп в условиях пандемии covid-19 -вызов принимает балокасавир / Е.В. Эсауленко, А.Д. Бушманова, М.Г. Позднякова // Справочник поликлинического врача. — 2021. — № 1. — С. 6—12.

27. Beran J. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study / J. Beran, E. Šalapová, M. Špajde // *BMC Infectious Diseases.* 2016. — № 16. — P. 648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5.

28. Petrova M. Isoprinostine affects serum cytokine levels in healthy adults / M. Petrova, D. Jelev, A. Ivanova, Z. Krastev // *J Interferon Cytokine Res.* 2010. — V. 30 №4. — P. 223—228.

29. Gu S. X. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S. X. Gu et al. // *Nat. Rev. Cardiol.* 2021. — №18. — P. 194—209.

30. Li G. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned / G. Li, R. Hilgenfeld, R. Whitley, E. De Clercq // *Nature Reviews Drug Discovery.* 2023. — V. 22 — P. 449—475.

31. Pawelczyk A. Anti-COVID drugs: repurposing existing drugs or search for new complex entities, strategies and perspectives / A. Pawelczyk, L. Zaprutko // *Future Med. Chem.* 2020. — V. 12 №1. — P. 1743-1757. doi:10.4155/fmc-2020-0204.

32. Нертон, Д. Перепрофилирование лекарственных препаратов и пандемия COVID-19 / Д. Нертон // Ж. ВОИС. — 2020. — № 2. — С. 22—30.

33. Michael G. Multiscale interactome analysis coupled with off-target drug predictions reveals drug-repurposing candidates for human coronavirus disease / G. Michael, Haotian Cui, Dar'ya S. Redka, et al. // *Sci Rep.* 2021. — № 11 — e23315. doi: 10.1038/s41598-021-02432-7.

34. Bartovská Z. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic / Z. Bartovská, F. Andrle, O. Beran, M. Zlámal, D. Řezáč, I. Murinova, M. Holub // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2020. — V. 69. — № 4. — P. 164—171.

35. Jayanthi C. R. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. R. Jayanthi A.K. Swain, R. T. Ganga, D. Halnor, A. Avhad, M. Saif, et al. // *J. Advanced Therapeutics.* 2022. — V. 5 — P. 1—15.

36. Borges M. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19 / M. Borges, J. Borges, R. Bastidas // *Univ. Cienc. Tecnol.* 2020. — № 24 — P. 41—50.

37. Fischer F. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? / F. Fischer, L. Raiber, C. Boscher // *Front Public Health.* 2020. — V. 21 №8 — P. 151. doi: 10.3389/fpubh.2020.00151.

38. Santoro A. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? / A. Santoro, E. Bientinesi, D. Monti // *Ageing Research Reviews.* 2021. — V. 71. — P. 101422.

39. Beran J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic / J. Beran, M. Špajdel, V. Katzerová, A. Holoušová, J. Malýš, J. Finger Rousková, J. Sliva // *Pathogens.* 2020. — № 9. — P. 1055.

40. Kennelly S.P. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes / S.P. Kennelly, A.H. Dyer, C. Noonan, R. Martin, S.M. Kennelly, A. Martin, D. O'Neill, A. Fallon, // *Age Ageing.* 2021. — № 50. — P. 49—54.

References

1. O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2023 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka, 2024. — 364 s.

2. Allen P. Management of common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion / P. Allen, S. Simenson // *Postgrad Med.* — 2013. — V. 125 №1. — S. 73—811

3. Dunn J.J. Emerging respiratory viruses other than influenza / J.J. Dunn, B. Melissa, M.B. Miller // *Clin Lab Med.* — 2014. — V. 34 №2. — S. 409—430. doi: 10.1016/j.cll.2014.02.011.

4. World Health Organization. Influenza (Seasonal) Key Facts. 2023. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

5. Iuliano A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study / A.D. Iuliano, K.M. Roguski, H.H. Chang, D.J. Muscatello, R. Palekar, S. Tempia et al. // *Lancet.* 2018. — № 391. — R. 1285—1300. doi: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2).

6. World Health Organization. What is a pandemic? 24 February 2010. [Internet]. [cited 2024 Nov15]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/index.

7. Il'icheva T.N. Dve pandemii XXI veka: COVID-19 i svinoj gripp — 2009» / T.N. Il'icheva // *Medicinskaya immunologiya.* 2020. — Т. 22 № 6. — S. 1035-1044. doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048.

8. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 2020. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-oncovid-19>.

9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J.Xu, et al. // *Lancet.* 2020. — № 395. — R. 497—506.

10. Tichopád A. Could the new coronavirus have infected humans prior November 2019? / A. Tichopád, L. Pecen, V. Sedlák // *PLoS ONE.* 2021. — № 16. — e0248255.

11. Moriyama M. Seasonality of respiratory viral infections / M. Moriyama, W.J. Hugentobler, A. Iwasaki // *Annu Rev Virol.* 2020. — №7. — R. 83—101.

12. Zajcev A.A. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: preimushhestva kombinirovannykh preparatov / A.A. Zajcev // *Lechashhij vrach.* 2008. — №2. — S. 78—79.

13. Isakov V.A. E'ffektivnost' induktorov interferonov v terapii grippa / V.A. Isakov, I.V. Kabolova, G.L. Dneprovskaya, M.K. Erofeeva // V kn.: Sovremennye problemy infekcionnoj patologii cheloveka. Minsk. 2009. — S. 270—274.

14. Gornostaev Yu.A. Immunomoduliruyushhaya terapiya u pacientov s nespecificheskimi infekcionno-vospalitel'nymi processami v legkix / Yu.A. Gornostaev // *Consilium Medicum.* 2010. — Т. 12 №11. — S. 1—7.

15. Ershov F.I. Lekarstvennye sredstva, primenyaemye pri virusnykh zabolevaniyax. / F.I. Ershov, M.G. Romancov // *Rukovodstvo dlya vrachej. M.: GE'OTAR-Media, 2007. — 368s.*

16. Gordon P. The antiviral activity of Isoprinostine / P. Gordon, E.R. Brown // *Can J Microbiol.* 1972. №18. — R. 1463—1470.

17. Beran J. Inosine pranobex deserves attention as a potential immunomodulator to achieve early alteration of the COVID-19 disease course / J. Beran, M. Špajdel, J. Sliva // *Viruses*. 2021. — V. 13 №11 — S. 2246. doi:10.3390/v13112246
18. Isakov V.A. Sovremennye vozmozhnosti terapii respiratornykh infekcij / V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva // *Zh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017. — T. 26 №5. — S. 8–13.
19. World Health Organization. Coronavirus. [Internet]. [cited 2024 Nov 15]. Available from: <http://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
20. Semenenko T. A. Osobennosti e'pidemicheskoy situatsii po ostrym respiratornym virusnym infekciyam s uchetom pandemicheskogo rasprostraneniya COVID-19 / T. A. Semenenko, V. G. Akimkin, E. I. Burceva i dr. // *E'pidemiologiya i Vakcino-profilaktika*. 2022. T. 21 №4. — S. 4–15.
21. Levina A.S. E'tiologicheskaya struktura zabolevanij u chasto boleyushhix detej v zavisimosti ot vozrasta / A.S. Levina, I.V. Babachenko, N.V. Skripchenko, E.N. Imyaninov // *Rossiyskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2017. — T. 62 № 2. — S.72–77.
22. Eliseeva M.Yu. Vspomogatel'naya immunoterapiya u pacientov s immunodeficitom i chasto boleyushhix detej / M.Yu. Eliseeva, V.N. Carev, K.N. Masixi i dr. // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2010. — T. 9 — S. 1–8.
23. Isakov V.A., Sovremennye vozmozhnosti terapii respiratornykh infekcij / V.A. Isakov, D.V. Isakov, E.A. Alekseeva // *Zh. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017. — T. 26 № 5. — S. 8–13.
24. Beigel J. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Res*. 2008. — T.78 №1. — S.91–102.
25. E'saulenko E.V. E'ffektivnost' osel'tamivira pri sezonnom i pandemicheskome gripe / E.V. E'saulenko, V.V. Basina, U.E. Kuznecova, M.G. Pozdnyakova, E.A. Bezuglaja, T.V. Bezuglaja // *Zh. Klinicheskaya Infektologiya i parazitologiya*. 2024. — T. 13 № 1. — S. 5–17.
26. E'saulenko E.V. Gripp v usloviyax pandemii covid-19 -vyzov prinimaet baloksavir / E.V. E'saulenko, A.D. Bushmanova, M.G. Pozdnyakova // *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2021. — № 1. — S. 6–12.
27. Beran J. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study / J. Beran, E. Šalapová, M. Špajdel // *BMC Infectious Diseases*. 2016. — № 16. — R. 648. doi:10.1186/s12879-016-1965-5.
28. Petrova M. Isopranosine affects serum cytokine levels in healthy adults / M. Petrova, D. Jelev, A. Ivanova, Z. Krastev // *J Interferon Cytokine Res*. 2010. — V. 30 №4. — R. 223–228.
29. Gu S. X. Thrombocytopenia and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation / S. X. Gu et al. // *Nat. Rev. Cardiol*. 2021. — №18. — R. 194–209.
30. Li G. Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned / G. Li, R. Hilgenfeld, R. Whitley, E. De Clercq // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2023. — V. 22 — R. 449–475.
31. Pawelczyk A. Anti-COVID drugs: repurposing existing drugs or search for new complex entities, strategies and perspectives / A. Pawelczyk, L. Zaprutko // *Future Med. Chem*. 2020. — V.12 №1. — P. 1743-1757. doi:10.4155/fmc-2020-0204.
32. Nerton D. Pereprofilirovanie lekarstvennykh preparatov i pandemii COVID-19 / D. Nerton // *Zh. VOIS*. 2020. — №2. — S.22–30.
33. Michael G. Multiscale interactome analysis coupled with off-target drug predictions reveals drug-repurposing candidates for human coronavirus disease / G. Michael, Haotian Cui, Dar'ya S. Redka, et al. // *Sci Rep*. 2021. — № 11 — e23315. doi: 10.1038/s41598-021-02432-7.
34. Bartovská Z. Data from the first wave of Covid-19 from the Central Military Hospital, Prague, Czech Republic / Z. Bartovská, F. Andrlé, O. Beran, M. Zlámál, D. Řezáč, I. Murinová, M. Holub // *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2020. — V.69. — № 4. — R.164–171.
35. Jayanthi C. R. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. R. Jayanthi A.K. Swain, R. T. Ganga, D. Hahnor, A. Avhad, M. Saif, et al. // *J. Advanced Therapeutics*. 2022. — V. 5 — R.1–15.
36. Borges M. Estudio experimental: Manejo del metisoprinol en pacientes con COVID-19 / M. Borges, J. Borges, R. Bastidas // *Univ. Cienc. Tecnol*. 2020. — № 24 — R. 41–50.
37. Fischer F. COVID-19 and the Elderly: Who Cares? / F. Fischer, L. Raiber, C. Boscher // *Front Public Health*. 2020. — V. 21 №8 — R.151. doi: 10.3389/fpubh.2020.00151.
38. Santoro A. Immunosenescence and inflammation in the aging process: age-related diseases or longevity? / A. Santoro, E. Bientinesi, D. Monti // *Ageing Research Reviews*. 2021. — V 71. — R. 101422.
39. Beran J. Inosine pranobex significantly decreased the case-fatality rate among PCR positive elderly with SARS-CoV-2 at three nursing homes in the Czech Republic / J. Beran, M. Špajdel, V. Katzerová, A. Holoušová, J. Malyš, J. Finger Rousková, J. Sliva // *Pathogens*. 2020. — № 9. — R. 1055.
40. Kennelly S.P. Asymptomatic carriage rates and case fatality of SARS-CoV-2 infection in residents and staff in Irish nursing homes / S.P. Kennelly, A.H. Dyer, C. Noonan, R. Martin, S.M. Kennelly, A. Martin, D. O'Neill, A. Fallon // *Age Ageing*. 2021. — № 50. — R. 49–54.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)416-52-51, e-mail: eve-grpmu@mail.ru

Ибромимова Анастасия Дмитриевна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: nastya1089@mail.ru

Позднякова Марина Георгиевна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: pozdnjakova72@mail.ru

Новак Ксения Егоровна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)416-52-51, e-mail: kseniya.novak@mail.ru



ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ПРОФИЛЬ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ БАКТЕРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Д.А. Гусев^{1,2}, В.Б. Мусатов^{1,3}, Е.В. Карнаухов¹, К.В. Жданов^{3,4}, С.А. Гордеева^{1,5}, А.В. Павлов¹

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

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

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

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Etiological structure and profile of antimicrobial resistance of pathogens in bacteremia in COVID-19 patients

D.A. Gusev^{1,2}, V.B. Musatov^{1,3}, E.V. Karnaukhov¹, K.V. Zhdanov^{3,4}, S.A. Gordeeva^{1,5}, A.V. Pavlov¹

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

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

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

⁴ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить спектр микроорганизмов, уровень резистентности к антимикробным препаратам и оценить их влияние на исходы случаев bacteremia у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы: ретроспективный анализ выделенных при исследовании гемокультуры потенциально резистентных бактерий и уровня летальности среди больных новой коронавирусной инфекцией и больных с иными диагнозами в период с 01.01.2020 по 31.12.2020.

Результаты: в 2020 г. анализируемые патогены были выделены у 168 пациентов, в том числе у 101 больного новой коронавирусной инфекцией (группа 1) и у 67 больных с другими диагнозами (группа 2). Bacteremia чаще выявлялась среди больных новой коронавирусной инфекцией (12,6 и 2,6 случаев на 1000 больных, $p < 0,05$). В группе 1 доля грамотрицательных патогенов была выше, чем в группе 2 (63,8 % и 52,1 %, $p = \text{NS}$). Ведущий патоген в этой группе — *K. pneumoniae* (31,5 %, 41 культура), а в группе 2 — *S. aureus* (35,2 %, 25 культур). Отмечено достоверно более частое выявление в группе 1 *A. baumannii* (32 и 4 культуры, $p < 0,001$) и *E. faecium* (24 и 4 культуры, $p = 0,011$), в группе 2 — *S. aureus* (25 и 11 культур, $p < 0,001$) и *E. coli* (9 и 6 культур, $p = 0,038$). 3 ведущих микроорганизма у больных группы 1 имели высокий уровень устойчивости: 96,9 % *A. baumannii* и 81,6 % *K. pneumoniae* были резистентны к карбапенемам; 36,8 % *E. faecium* — к ванкомицину. В группе 1 установлено более частое выявление нескольких (22,8 % и 6,0 %, $p = 0,004$) и резистентных (70,3 % и 41,8 %, $p < 0,001$) микроорганизмов. Показатель 28-дневной летальности больных был выше в группе 1 (68,3 % и 50,7 %, $p = 0,022$). Возникновение bacteremia, вызванной потенциально резистентным патогеном,

Abstract

Goal. To investigate the spectrum of microorganisms, the level of antimicrobial resistance and to assess their effect on the outcomes of bacteremia among COVID-19 patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of potentially resistant bacteria detected in blood and the mortality rate among COVID-19 patients and patients with other diagnoses in the period from 01.01. – 12/31/2020.

Results. In total, the analyzed pathogens were isolated from 168 patients, including 101 COVID-19 patients (group 1) and 67 patients with other diagnoses (group 2). Bloodstream infection were more often detected among COVID-19 patients (12.6 and 2.6 cases per 1000 patients, $p < 0.05$). In group 1, the proportion of gram-negative pathogens was higher than in group 2 (63.8 % and 52.1 %, $p = 0.012$). The most commonly pathogen in group 1 is *K. pneumoniae* (31.5 %, 41 cultures), in group 2 — *S. aureus* (35.2 %, 25 cultures). Of particular importance is the identification of *A. baumannii* (32 and 4 cultures, $p < 0.001$) and *E. faecium* (24 and 4 cultures, $p = 0.003$) in group 1; *S. aureus* (25 and 11 cultures, $p < 0.001$) and *E. coli* (9 and 6 cultures, $p = 0.038$) — in group 2. Three leading types of microorganisms in group 1 have a high level of resistance: 96.9 % of *A. baumannii* and 81.6 % of *K. pneumoniae* were resistant to carbapenems, 36.8 % of *E. faecium* was VRE. In group 1, several (22.8 % and 6.0 %, $p = 0.004$) and resistant (70.3 % and 41.8 %, $p < 0.001$) microorganisms were detected more frequently. The mortality rate of patients was higher in group 1 (68.3 % and 50.7 %, $p = 0.022$). The occurrence of a bloodstream infection caused by a potentially resistant microorganism in COVID-19 patients is an unfavorable factor in the onset of death ($p = 0.022$).

Conclusion. COVID-19 patients with bacteremia have a high level of polymicrobial associations with a predominance

у больных новой коронавирусной инфекцией является неблагоприятным фактором наступления летального исхода ($p=0,022$).

Заключение: среди больных новой коронавирусной инфекцией в сочетании с бактериемией наблюдается высокий уровень полимикробных ассоциаций с преобладанием как в их составе, так и в качестве моноинфекции грамотрицательных бактерий. Выделенные микроорганизмы имеют высокий уровень резистентности к антимикробным препаратам, что необходимо учитывать при выборе антибиотиков.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, бактериемия, этиология, резистентность к антимикробным препаратам, летальность.

Введение

Сепсис представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Его отличает увеличивающаяся частота возникновения, тяжёлое течение и высокий уровень неблагоприятных исходов. Сепсис входит в 7 наиболее частых причин наступления летального исхода в мире [1]. Бактерии являются доминирующим этиологическим агентом генерализованных инфекций сосудистого русла и ответственны за 90% всех случаев. Среди них наиболее часто выделяют грамположительные: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Указанные бактерии часто ассоциированы с резистентностью к антимикробным препаратам (АМП) [2, 3].

По данным анализа 109 млн случаев смерти в 2017 г., оценочное число сепсиса как наиболее тяжёлого варианта патологического процесса при генерализованной бактериальной инфекции составило 48,9 млн случаев, включая 11,0 млн случаев наступления летального исхода [4]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ), возникшая в конце 2019 г., явилась серьёзным вызовом мировой системе здравоохранения [5]. На начальных этапах развития пандемии лечение больных НКВИ характеризовалось необоснованно широким применением АМП, особенно на этапе стационарного лечения. Несмотря на низкий уровень выявления бактериальных инфекций среди госпитализированных больных (только 6,9% случаев среди 3338 пациентов), 71,9% из них получали лечение с использованием антибиотиков [6]. Массовое применение АМП у больных НКВИ приводит к росту антибиотикорезистентности патогенов, в том числе среди штаммов возбудителей госпитальных инфекций [7]. Данные мета-анализа 148 исследований с включением более 360 тыс. больных, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют, что

of gram-negative bacteria both in their composition and as a monoinfection. The isolated microorganisms have a high level of antimicrobial resistance, which must be taken into account when choosing antibiotics.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, bacteraemia, etiology, resistant microorganisms, mortality rate.

пациенты с НКВИ являются важным потенциальным резервуаром формирования резистентных штаммов патогенов. Показано, что в 37,5% случаев присоединения бактериальных инфекций у больных НКВИ были идентифицированы резистентные микроорганизмы [8]. При этом в отечественной литературе анализ этиологии возбудителей и их фенотипических характеристик в отношении резистентности к АМП акцентирован на изучении патогенов, выделенных из нижних дыхательных путей; отсутствуют работы по анализу указанных микробиологических характеристик при сепсисе в первый период развития пандемии [9].

Цель исследования — изучение в сравнительном аспекте спектра микроорганизмов, уровня резистентности к АМП и их влияния на исходы среди госпитализированных в начале пандемии больных НКВИ, имевших бактериемию.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ случаев положительных результатов микробиологического исследования крови больных, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С.П. Боткина в период с 01.01.2020 по 31.12.2020. Проанализированы этиологическая структура выделенных потенциально резистентных патогенов и исходы (28-дневная летальность от любых причин) среди больных НКВИ и больных с иными диагнозами. Диагноз НКВИ устанавливался на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, актуальных на момент госпитализации. Все больные, независимо от предварительного диагноза, при госпитализации в инфекционный стационар были обследованы на выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование включены случаи высева потенциально резистентных микроорганизмов, к которым на основании методических

рекомендаций, действующих в 2020 г., были отнесены: *Enterobacterales*, продуцирующие карбапенемазы (CPE) или продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL); *Staphylococcus spp.*, устойчивые к β -лактамам антибиотикам, за исключением анти-MRSA цефемов (MRS); *Enterococcus spp.*, устойчивые к ванкомицину (VRE); *A. baumannii*, устойчивые к карбапенемам (CRAb, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы); *Stenotrophomonas maltophilia*, устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу; *Burkholderia cepacia complex*; *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (CRPa, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы) [10]. Образцы крови больных забирались в рекомендованные флаконы, исследование проводилось на автоматизированной системе культивирования микроорганизмов «Bact Alert-3 D» (Франция) и бактериологическом анализаторе «BD Bactec FX40» (США). Идентификация микроорганизмов выполнялась на масс-спектрометре «Vitek MS» (Франция). Чувствительность микроорганизмов к АМП с использованием метода минимальных ингибирующих концентраций осуществлялась на микробиологическом анализаторе «Vitek-2» (Франция). Оценка чувствительности и интерпретация результатов проводились в соответствии с российскими методическими указаниями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-3) и со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, 2020 г).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS for Windows 22 Base. Анализ распределений проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Отличия принимали как статистически значимые при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Всего в 2020 г. в условиях круглосуточного стационара на лечении со сроком пребывания более 24 ч находилось 33 747 больных, среди которых у 8027 больных была диагностирована НКВИ, а у 25 720 больных — иные диагнозы. За анализируемый период у 168 пациентов были получены положительные результаты посева крови с выделением 201 культуры бактерий, потенциально устойчивых к антибактериальным препаратам (*E. coli*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*). Случаев детекции *B. cepacia complex* не было. В соответствии с поставленной целью исследования указанные пациенты были разделены на группы: группа 1 ($n = 101$ чел.) — пациенты с НКВИ, имевшие бактериемию, группа 2 ($n = 67$ чел.) — пациенты с бактериемией при отсутствии НКВИ.

Выделение потенциально резистентных патогенов из крови убедительно чаще наблюдалось среди больных НКВИ, чем у больных с иными заболеваниями, — 12,6 и 2,6 случаев на 1000 пациентов ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция была выявлена при анализе числа культур, выделенных от больных. Так, среди 101 больного 1 группы было выявлено 130 анализируемых культур (16,2 культур на 1000 больных НКВИ) по сравнению с 71 выделенной культурой у больных 2 группы (2,8 культур на 1000 больных без НКВИ) ($p < 0,001$).

Ведущими патогенами, вызвавшими бактериемию, у госпитализированных больных были грамотрицательные микроорганизмы, доля которых составила 59,7% (120 штаммов) с преобладанием *K. pneumoniae* (табл. 1).

Таблица 1

Спектр анализируемых культур, выделенных при бактериологическом исследовании крови больных

Наименование микроорганизма	Абсолютное число штаммов	Доля штаммов, %
<i>K. pneumoniae</i>	62	30,8
<i>A. baumannii</i>	36	17,9
<i>S. aureus</i>	36	17,9
<i>E. faecium</i>	28	13,9
<i>E. faecalis</i>	17	8,5
<i>E. coli</i>	15	7,5
<i>P. aeruginosa</i>	4	2,0
<i>S. maltophilia</i>	3	1,5
Всего	201	100

Раздельный анализ 201 культуры, выделенной от больных 1 и 2 групп, показал тенденцию к преобладанию среди всех культур больных группы 1 грамотрицательных микроорганизмов по сравнению со всеми культурами больных группы 2 (63,8% и 52,1%, $p = \text{NS}$). Однако, с учетом разного числа проб крови, направленных на бактериологическое исследование от одного пациента, в каждой группе было определено число больных, у которых выявлена бактериемия, вызванная изучаемыми патогенами, без учета кратности их выделения. Установлено, что больные НКВИ достоверно чаще имели инфекцию сосудистого русла, вызванную грамотрицательными микроорганизмами, по сравнению с больными без НКВИ (71,3% vs 52,2%, $p = 0,012$).

При общем анализе спектра патогенов в сравнительном аспекте отмечены различия в частотных характеристиках выявления микроорганизмов среди больных изучаемых групп в части доминирующих возбудителей (рис.).

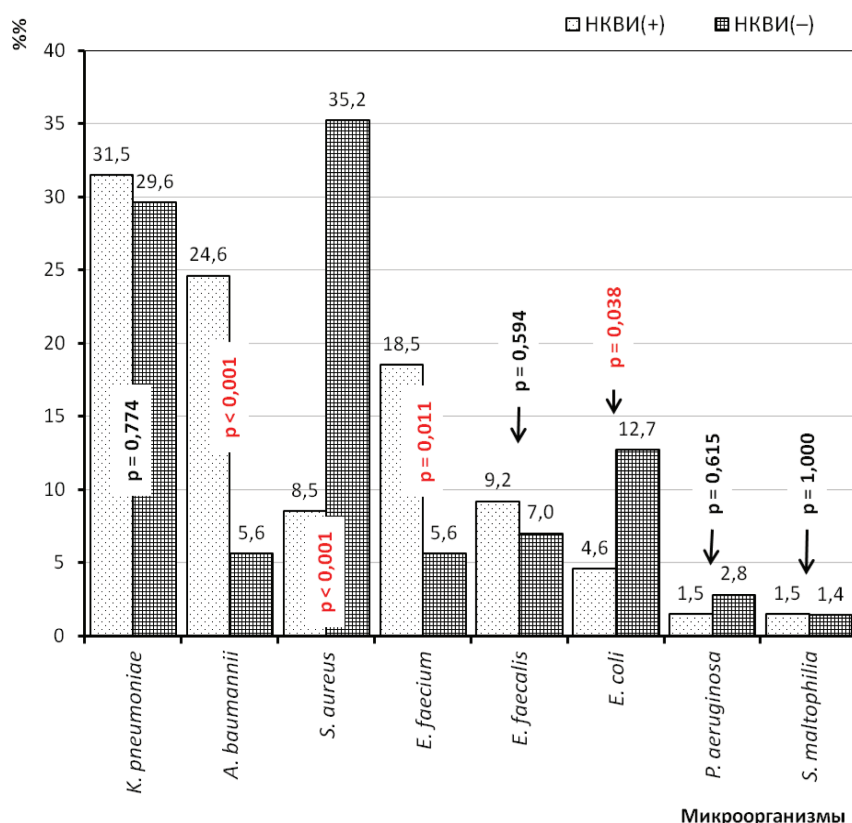


Рис. Частота выделения микроорганизмов у больных различных групп

Ведущим патогеном в группе больных НКВИ была *K. pneumoniae* (31,5%, 41 культура), а в группе 2 — *S. aureus* (35,2%, 25 культур). Наблюдалось достоверно более частое выявление *A. baumannii* (32 и 4 культуры, $p < 0,001$) и *E. faecium* (24 и 4 культуры, $p = 0,011$) у больных НКВИ, а в группе без НКВИ — *S. aureus* (25 и 11 культур, $p < 0,001$) и *E. coli* (9 и 6 культур, $p = 0,038$). 3 ведущих микроорганизма у больных группы 1, на долю которых приходилось 74,6% от всех культур, были представлены *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *E. faecium*. В группе 2 наиболее часто выявлялись *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, доля которых составила 77,5%.

У каждого шестого пациента при бактериологическом исследовании крови было выделено 2 и более патогенов (27 больных, 16,1%), при этом выявление нескольких микроорганизмов отмечено в 4 раза чаще в группе больных НКВИ, по сравнению с группой 2 (22,8%/23 больных и 6,0%/4 больных соответственно, $p = 0,004$). Наиболее часто в микробные ассоциации входил *A. baumannii* (17 случаев); наблюдались комбинации *A. baumannii* и энтерококков с преобладанием *E. faecium* (11 случаев), *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (6 случаев). В составе смешанной

микрофлоры у больных НКВИ достоверно чаще были выявлены *A. baumannii* (16 и 1 случай соответственно, $p < 0,001$), *K. pneumoniae* (14 и 2 случая, $p = 0,024$) и *E. faecium* (13 и 1 случай, $p < 0,001$).

После выделения анализируемых культур в соответствии с целью исследования было проведено исследование их чувствительности к АМП. В целом, отмечен крайне высокий уровень резистентности выявленных микроорганизмов к АМП: резистентность к карбапенемам *A. baumannii* составила 97,2% (35/36 сл.), резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу *S. maltophilia* — 100% (3/3 сл.). Среди 59 больных, у которых была выделена *K. pneumoniae*, 54 пациента (91,5%) были инфицированы штаммами с различным профилем резистентности, в том числе штамм *K. pneumoniae* CPE выявлен в 67,8% (40/59 случаев), а *K. pneumoniae* ESBL — в 20,3% (12/59). В 2 случаях (3,4%) отмечена детекция *K. pneumoniae*, имеющей сложный фенотип ESBL + CPE+. Таким образом, абсолютное большинство пациентов с генерализованной инфекцией, вызванной *K. pneumoniae*, были инфицированы карбапенеморезистентными штаммами (71,2%, 42/59 больных). Наряду с этим, отмечен высокий уровень резистентности среди других патогенов: *E. coli* ESBL — 46,7% (7/15), *E. faecium*

VRE – 33,3% (9/27), *S. aureus* MRSA – 14,3% (5/35). В 1 случае из 4 установлено инфицирование карбапенеморезистентным штаммом *P. aeruginosa*. Все штаммы *E. faecalis* (17 культур) и *S. aureus* (36 культур) были чувствительны к ванкомицину. Случаев диагностики *E. coli* CPE выявлено не было.

В группе больных НКВИ по сравнению с группой 2 достоверно чаще регистрировались случаи выявления при посеве крови резистентных микроорганизмов – 70,3% и 41,8% ($p < 0,001$). Таким образом, у 2 из 3 больных НКВИ генерализованная бактериальная инфекция сосудистого русла была вызвана резистентным патогеном, по сравнению только с каждым вторым случаем в группе 2.

При сравнительном анализе частоты выявления уровня резистентности к антимикробным препаратам среди анализируемых микроорганизмов отмечено, что в группе пациентов НКВИ достоверно чаще, по сравнению с группой 2, выделяли рези-

стентные штаммы *K. pneumoniae*, имеющие фенотип ESBL+ и/или CPE+ (97,4% и 81,0%, $p = 0,049$). Такие различия между группами были связаны с более частой детекцией *K. pneumoniae* CPE+ в группе 1 (81,6% и 52,4%; $p = 0,018$). Статистически достоверных различий по частоте выявления других резистентных микроорганизмов между группами сравнения получено не было (табл. 2).

Больные обеих групп переносили заболевание в тяжёлой форме, что было обусловлено как тяжёлым течением основного заболевания, так и наличием в качестве осложнения основного диагноза или конкурирующего диагноза генерализованной инфекции, включая сепсис. В целом, среди 168 больных отмечено 103 случая наступления летального исхода за 28-дневный период (госпитальная летальность составила 61,3%). Обращает на себя внимание, что среди больных НКВИ по сравнению с больными без НКВИ уровень летальности

Таблица 2

Частота выделения резистентных и чувствительных штаммов в группах

Наименование микроорганизма	Фенотип резистентности возбудителя	Группа 1 (больные НКВИ), n/%%	Группа 2 (больные без НКВИ), n/%%	Всего больных n/%%	Критерий χ^2 Пирсона (χ^2 ; p)
<i>K. pneumoniae</i>	ESBL+	7/18,4	7/33,3	14/23,7	$\chi^2 = 1,662$; p = 0,218
	ESBL –	31/81,6	14/66,7	45/76,3	
	Bcero	38/100,0	21/100,0	59/100,0	
	CPE+	31/81,6	11/52,4	42/91,4	$\chi^2 = 5,622$; p = 0,018
	CPE –	7/18,4	10/47,6	17/28,8	
	Bcero	38/100,0	21/100,0	59/100,0	
	ESBL+ и/или CPE+	37/97,4	17/81,0	54/91,5	$\chi^2 = 4,699$; p = 0,049
	ESBL – /CPE –	1/2,6	4/19,0	5/8,5	
	Bcero	38/100,0	21/100,0	59/100,0	
<i>A. baumannii</i>	CRAb+	31/96,9	4/100,0	35/97,2	$\chi^2 = 0,129$; p = 0,720
	CRAb –	1/3,1	0/0,0	1/2,8	
	Bcero	32/100,0	4/100,0	36/100,0	
<i>S. aureus</i>	MRSA+	2/18,2	3/12,5	5/14,3	$\chi^2 = 0,199$; p = 0,656
	MRSA –	9/81,8	21/87,5	30/85,7	
	Bcero	11/100,0	24/100,0	35/100,0	
<i>E. faecium</i>	VRE+	8/34,8	1/25,0	9/33,3	$\chi^2 = 0,147$; p = 0,702
	VRE –	15/65,2	3/75,0	18/66,7	
	Bcero	23/100,0	4/100,0	27/100,0	
<i>E. coli</i>	ESBL+	4/66,7	3/33,3	7/46,7	$\chi^2 = 1,607$; p = 0,205
	ESBL –	2/33,3	6/66,7	8/53,3	
	Bcero	6/100,0	9/100,0	15/100,0	
<i>P. aeruginosa</i>	CRPa+	1/50,0	0/0,0	1/100,0	$\chi^2 = 1,333$; p = 1,000
	CRPa –	1/50,0	2/100,0	3/100,0	
	Bcero	2/100,0	2/100,0	4/100,0	
<i>S. maltophilia</i>	R-TMP/SMX +	2/100,0	1/100,0	3/100,0	–
	R-TMP/SMX –	0/0,0	0/0,0	0/0,0	
	Bcero	2/100,0	1/100,0	3/100,0	

был достоверно выше (68,3% и 50,7%, $p=0,022$). Анализ вероятности наступления летального исхода в зависимости от детекции конкретного возбудителя или профиля его резистентности не показал достоверного влияния отдельных патогенов и их фенотипических характеристик на возникновение неблагоприятного исхода у больных обеих групп. При этом установлено, что в группе больных НКВИ возникновение генерализованной инфекции сосудистого русла, вызванной любым потенциально резистентным патогеном, является неблагоприятным фактором наступления летального исхода ($p=0,022$).

Обсуждение

С момента диагностики первых случаев НКВИ происходило интенсивное накопление и анализ информации об особенностях патогенеза нового инфекционного заболевания, включая вопросы вторичных бактериальных инфекций. Одна из первых работ, посвященных этой проблеме, в которой был проведен анализ 1495 стационарных больных НКВИ, получавших лечение в г. Ухань (КНР), опубликована Li. J et al в сентябре 2020 г. [11]. Среди больных было выявлено 43 случая инфекций сосудистого русла, показана преобладающая роль грамотрицательной флоры, доля которой в общем спектре патогенов составила 62,8%, а грамположительные микроорганизмы — 37,2%. Полностью аналогичные данные на выборке больных 2020 г. получены и в нашей работе, где соотношение грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов у больных НКВИ составило 63,8% и 36,2%. В указанном исследовании [11] отмечено, что возбудителями, выделенными при посеве крови, были *K. pneumoniae* — 34,9%, *A. baumannii* — 20,9%, а также *S. hominis* — 11,6% и *E. faecium* — 9,3%. Ведущие патогены, установленные в нашем исследовании, в группе больных НКВИ были сходными: *K. pneumoniae* (31,5%), *A. baumannii* (24,6%) и *E. faecium* (18,5%). Можно отметить, что в нашем исследовании использована несколько иная методика анализа и другой выбор анализируемых микроорганизмов, что, вероятно, и повлияло на иное процентное соотношение выделенных культур. Напротив, в работе Bahcesi et al, при анализе 1055 стационарных больных НКВИ было выявлено преобладание *A. baumannii* (34,3%) и коагулазонегативных стафилококков (38,6%) [12]. Доля иных грамотрицательных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*) была весьма низкой и составила 1,4–2,9%. При этом авторы отмечают, что важной особенностью микробиологической характеристики инфекции сосудистого русла является ее полимикробная этиология. В работе указано, что среди 69 больных у 18,8% пациентов (13 человек) отмечена смешанная флора. Нами

отмечен несколько более высокий показатель микробных ассоциаций при посеве крови — 22,8% (23/101 больных), несмотря на меньшее число анализируемых патогенов. Можно предположить, что при анализе всех микроорганизмов, выделенных при посеве крови, уровень смешанной флоры был бы еще выше. В целом, высокий уровень микробных ассоциаций, возможно, отражает контаминацию пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, где проходило лечение большинство больных.

Несмотря на значительное количество публикаций, касающихся уровня резистентности к АМП, в большинстве из них при анализе не разделяется субстрат, из которого был выделен микроорганизм, а в случае изучения возбудителей, выделенных из крови, не разделяются в сравнительном аспекте группы больных НКВИ и иными заболеваниями. Указанные факторы, наряду с базовым уровнем антибиотикорезистентности в регионе, где проводилось исследование, определяют весьма значительные различия показателей. В части работ проанализирован уровень резистентности к АМП среди всех выделенных у больных НКВИ возбудителей без разделения на место локализации инфекции (легкие, сосудистое русло, мочевыводящая система) [11, 13]. По результатам исследований общий уровень резистентных к антибиотикам микроорганизмов составляет от 29,3% до 75,5%. Опубликованы отдельные работы, в которых представлен уровень антибиотикорезистентности патогенов, выделенных при исследовании крови у 40 и 202 больных НКВИ. Результаты свидетельствуют, что среди энтерококков выявлено 19–30% штаммов, резистентных к ванкомицину, а доля MRSA составила 15%. Среди энтеробактерий резистентность к цефалоспорином 3 поколения была равна 41,1%; 50% *E. coli* имели ESBL фенотип; уровень резистентности к карбапенемам — в диапазоне от 7,1 до 33,3% [14, 15]. Представленные нами материалы демонстрируют, что при анализе результатов антибиотикограммы 101 больного НКВИ наблюдался очень высокий уровень резистентности выделенных из крови бактерий к антимикробным препаратам, в том числе среди грамотрицательных микроорганизмов устойчивость к карбапенемам *A. baumannii* и *K. pneumoniae* была отмечена у 96,9% и 81,6% штаммов соответственно; продуцентами ESBL были 66,7% штаммов *E. coli* и 18,4% штаммов *K. pneumoniae*. Среди грамположительных микроорганизмов выявлено 34,8% VRE и 18,2% MRSA штаммов.

Заключение

Генерализованная инфекция, проявляющаяся бактериемией, у больных НКВИ является серьезным, потенциально жизнеугрожающим заболева-

нием. Среди этой категории больных в этиологической структуре чаще выявляется грамотрицательная микрофлора, преимущественно за счет *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Спектр патогенов, выделенных от больных НКВИ, характеризуется достоверно более высоким уровнем полимикробных ассоциаций с преобладанием в их составе грамотрицательных возбудителей. Анализ чувствительности к антимикробным препаратам выделенных культур свидетельствует о крайне высоком уровне их резистентности. Рациональная антимикробная терапия больным НКВИ должна проводиться только при объективном подтверждении наличия вторичной бактериальной инфекции.

Литература

- Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2013;19:501–9
- Лобзин, Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов. — СПб.: Фолиант, 2011. — Кн. 1. — 4-е изд., доп. и перераб. — 664 с.
- Susana P Costa, Carla M Carvalho, Burden of bacterial bloodstream infections and recent advances for diagnosis, Pathogens and Disease, Volume 80, Issue 1, 2022, ftac027, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac027>
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. Lancet 2020;395:200–11.
- Пшеничная Н.Ю., COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2020. — № 10(1). — С. 6–13. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
- Bradley J. Langford, Miranda So, Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman, Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, Volume 26, Issue 12, 2020, 1622-1629, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Акимкин В.Г. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности / В.Г. Акимкин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — № 19 (3). — С. 133–138. — DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138
- Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. SSRN J [Internet] 2022 [cited 2022 May 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract-4099404>.
- Перфильева, Д.Ю. Антибиотикорезистентность микроорганизмов у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в многопрофильном стационаре города Томска / Д.Ю. Перфильева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — С. 48–51. — DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51
- Белобородов, В.Б. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» / В.Б. Белобородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 1. — С. 52–83. — <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>.
- Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Jie Li, Junwei Wang, Yi Yang, Peishan Cai, Jingchao Cao, Xuefeng Cai and Yu Zhang Antimicrobial Resistance and Infection Control (2020) 9:153 <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Bahceci I, Yildiz I E, Duran O F, et al. (February 18, 2022) Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. Cureus 14(2): e22363. DOI 10.7759/cureus.22363
- Ramos R., de la Villa S., GarcíaRamos S., Padilla B., GarcíaOlivares P., Piñero P., et al. COVID19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary care hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021. DOI: 10.1016/J.EIMC.2021.10.014
- Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, Istorico E, Bartram L, Small-Saunders J, Sobieszczyk ME, Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. Open Forum Infect Dis. 2021 May 5;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978; PMCid: PMC8135866.
- Giannitsioti, E.; Louka, C.; Mamali, V.; Kousouli, E.; Velentza, L.; Papadoulis, V.; Loizos, G.; Mavroudis, P.; Kranidiotis, G.; Rekleiti, N.; et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. Microorganisms 2022, 10, 1314.

References

- Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2013;19:501–9
- Lobzin Yu.V. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. V 2 kn. Kn. 1 — 4-e izd., dop. i pererab. / Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. — Sankt-Peterburg : Foliant, 2011. — 664 s. — ISBN 978-5-93929-218-4
- Susana P Costa, Carla M Carvalho, Burden of bacterial bloodstream infections and recent advances for diagnosis, Pathogens and Disease, Volume 80, Issue 1, 2022, ftac027, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac027>
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. Lancet 2020;395:200–11.
- Pshenichnaya N.YU., Veselova E.I., Semeonova D.A., Ivanova S.C., ZHuravlev A.S. COVID-19 — novaya global'naya ugroza chelovechestvu // Epidemiol. infekc. bolezni. Aktual. vopr. 2020; 10(1): 6–13 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
- Bradley J. Langford, Miranda So, Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman, Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, Volume 26, Issue 12, 2020, 1622-1629, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Akimkin V.G., Tutel'yan A.V., SHulakova N.I., Voronin E.M. Pandemiya COVID-19: novyy vitok narastaniya antibiotikorezistentnosti. Infekcionnye bolezni. 2021; 19(3): 133–138. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138

8. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. SSRN J [Internet] 2022 [cited 2022 May 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract-4099404>.
9. D.YU. Perfil'eva, A.G. Miroshnichenko, V.YU. Perfil'ev, V.A. Bojkov, S.V. Baranovskaya, M.A. Babeshina, A.S. Sirotnina. Antibiotikorezistentnost' mikroorganizmov u pacientov s vnebol'nicnoj pnevmoniej, associirovannoj s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), v mnogoprofil'nom stacionare goroda Tomska., Tihoookeanskij medicinskij zhurnal, 2023, 48-51, DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51
10. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhlich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamysheva D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabuhov V.V., Polushin YU.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., SHlyk I.V., Edel'shtejn M.V., YAKOVLEV S.V. Metodicheskie rekomendacii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizacii «Associaciya anesteziologov-reanimatologov», Mezhregional'noj obshchestvennoj organizacii «Al'yans klinicheskikh himioterapevtov i mikrobiologov», Mezhregional'noj associacii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii (MAKMAH), obshchestvennoj organizacii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infekcij, vyzvannyh polirezistentnymi mikroorganizmami» // Vestnik anesteziologii i reanimatologii, Tom 17, No 1, 2020 стр 52-83. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>.
11. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Jie Li, Junwei Wang, Yi Yang, Peishan Cai, Jingchao Cao, Xuefeng Cai and Yu Zhang Antimicrobial Resistance and Infection Control (2020) 9:153 <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
12. Bahceci I, Yildiz I E, Duran O F, et al. (February 18, 2022) Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. Cureus 14(2): e22363. DOI 10.7759/cureus.22363
13. Ramos R., de la Villa S., GarcíaRamos S., Padilla B., GarcíaOliveres P., Piñero P., et al. COVID19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary care hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021. DOI: 10.1016/J.EIMC.2021.10.014
14. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, Istorico E, Bartram L, Small-Saunders J, Sobieszczyk ME, Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. Open Forum Infect Dis. 2021 May 5;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978; PMCID: PMC8135866.
15. Giannitsioti, E.; Louka, C.; Mamali, V.; Kousouli, E.; Velentza, L.; Papadouli, V.; Loizos, G.; Mavroudis, P.; Kranidiotis, G.; Rekleiti, N.; et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. Microorganisms 2022, 10, 1314.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Карнаухов Евгений Викторович — заведующий инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-60-06, e-mail: zhenya-vk@yandex.ru

Жданов Константин Валерьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

Гордеева Светлана Александровна — заведующий централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; ассистент кафедры лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-996-732-60-73, e-mail: svetalgor@mail.ru

Павлов Антон Валерьевич — инженер по медицинскому оборудованию Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-981-957-81-09, e-mail: sajros@ro.ru



АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

Д.М. Урунова¹, З.И. Ахмеджанова², Р.И. Ахмеджанов²

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, Ташкент, Узбекистан

² Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

Analysis of survival of HIV-infected patients depending on various factors

D.M. Urunova¹, Z.I. Akhmedjanova², R.I. Akhmedjanov²

¹ Republican specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

² Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: выявление предикторов выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов для дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование данных 458 умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД с 2000 по 2021 г. Анализировались возраст пациента, стадия ВИЧ-инфекции, индекс коморбидности, длительность диспансерного наблюдения, длительность антиретровирусной терапии ко времени смерти пациента и причины летального исхода.

Результаты: антиретровирусная терапия способствовала увеличению длительности жизни пациентов, при этом 46,5 % пациентов в момент достижения конечной точки жизни были в возрасте от 40 до 49 лет, 23 % — от 50 до 59 лет и 8,5 % — старше 60 лет. Во время смерти 11,5 % пациентов находились на начальных стадиях, 88,5 % на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции ($P < 0,05$). Длительность жизни после установления диагноза у 28,6 % больных составляла от 1 до 5 лет, у 25,3 % — от 6 до 10 лет, у 24,6 % — от 11 до 15 лет и у 9,1 % — от 15 до 20 лет. Высокий индекс коморбидности был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов. Медиана выживаемости у пациентов с индексом коморбидности 6 и более баллов равнялась 7 годам, при ИК 1–5 баллов — 6 годам и при 0 баллов — 11 годам.

Заключение: впервые в Узбекистане проведен анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в долгосрочном наблюдении (более 20 лет), который выявил, что вирусологическая эффективность через 13–20 лет после начала антиретровирусной терапии установлена у 95 % пациентов. Установлено, что даже при низком исходном уровне CD4 лимфоцитов (< 200 клеток/мкл) при начале антиретровирусной терапии происходит положительная динамика, но она ослабевает по мере продолжительности жизни. Индекс коморбидности Чарлсона при выявлении был высоким у 59 % — 6 и более

Abstract

Purpose of the study: Identification of predictors of survival of HIV-infected patients for further optimization of medical care.

Materials and methods. A retrospective study of data from 458 deceased HIV-infected patients who were registered at the Republican AIDS Center from 2000 to 2021 was conducted. The patient's age, stage of HIV infection, comorbidity index, duration of follow-up, duration of ART at the time of the patient's death and causes of death were analyzed.

Results. ART contributed to an increase in patient life expectancy, with 46.5 % of patients aged 40 to 49 years at the time of reaching the end point of life, 23 % — from 50 to 59 years, and 8.5 % — over 60 years. At the time of death, 11.5 % of patients were in the initial stages, 88.5 % were in advanced stages of HIV infection ($P < 0.05$). Life expectancy after diagnosis in 28.6 % of patients ranged from 1 year to 5 years, in 25.3 % — from 6 to 10 years, in 24.6 % — from 11 to 15 years, and in 9.1 % — from 15 to 20 years. A high comorbidity index was associated with worse patient survival. The median survival in patients with IC scores of 6 or more was 7 years, with IC scores of 1–5 — 6 years, and with IC scores of 0 — 11 years.

Conclusion. For the first time in our country, a survival analysis of HIV-infected patients in long-term follow-up (more than 20 years) was carried out, which revealed that virological effectiveness 13–20 years after the start of ART was established in 95 % of patients. It has been established that even with a low initial level of CD4 lymphocytes (< 200 cells/ μ l), positive dynamics occur at the start of ART, but they weaken with life expectancy. The Charlson comorbidity index at detection was high in 59 % — 6 or more points, despite the young and middle age of the patients. By the time of death, the comorbidity index had increased. It was found that survival of more than 15 years with ART was in 54 % of HIV-infected patients, and without ART in 26 % of patients, which shows the need to study factors that make it possible to live without ART.

баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов. Ко времени смерти индекс коморбидности увеличился. Обнаружено, что выживаемость более 15 лет на фоне АРТ было у 54 % ВИЧ-инфицированных пациентов, а без АРТ у 26 % пациентов, что показывает необходимость изучения факторов дающих возможность жить без АРТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, выживаемость, антиретровирусная терапия, коморбидность.

Введение

ВИЧ-инфекция является глобальной мировой проблемой и наносит огромный ущерб обществу и экономике. По данным UNAIDS, на конец 2022 г. число людей, живущих с ВИЧ, составляло 39,0 млн [32,9 – 51,3 млн] человек, на июль 2023 г. – 40,4 млн [32,9 – 51,3 млн] [1]. Отмечена тенденция роста числа новых случаев в ряде стран, в то время как ранее это показатель снижался. По состоянию на конец декабря 2021 г. 28,7 млн людей получали антиретровирусную терапию (АРТ) (по сравнению с 7,8 млн в 2010 г.). Широкое применение АРТ привело к снижению числа смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями [2].

Число людей, умерших вследствие связанных со СПИДом болезней, снизилось на 68% относительно пикового показателя 2004 г. и на 52% относительно показателя 2010 г. [1, 3]. После внедрения в клиническую практику комбинированной высокоактивной антиретровирусной терапии данное заболевание перешло в разряд хронических контролируемых инфекций [5, 6].

С увеличением продолжительности жизни возросло и количество заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию и отягощающих её течение. По данным ряда исследователей, в последние годы ВИЧ-инфекция приобретает новое качество, при котором увеличиваются коморбидные заболевания, отягощённые различными оппортунистическими инфекциями и хроническими заболеваниями со стороны различных систем организма [7 – 10], растёт количество пациентов на продвинутых стадиях инфекции, требующих назначения АРТ [11 – 15].

Коморбидные состояния – это сочетание двух или нескольких протекающих одновременно заболеваний, характерных для многих хронических патологических процессов, которые оказывают негативное влияние на качество жизни и увеличивают вероятность летального исхода, ухудшая прогноз заболевания [16, 17]. В 1970 г. Feinstein впервые предложил термин «Коморбидность» (comorbidity), который отражает сосуществование «любых заболеваний, которые выявляются или выявлялись в анамнезе заболевания пациента» [18 – 20].

Key words: HIV-infection, survival, antiretroviral therapy, comorbidity.

Одновременное сочетание нескольких заболеваний затрудняет проведение научных исследований и требует особых методических подходов. Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний предложено несколько индексов коморбидности. Самый популярный – индекс Чарлсона (Charlson Index) – используется для прогноза летальности [21 – 23].

Цель исследования – выявление предикторов выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов для дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Проведены анализ и обработка данных 458 умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, находившихся на диспансерном учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД Республики Узбекистан с 2000 по 2021 г. Анализировались возраст пациента, стадия ВИЧ-инфекции, показатели CD4 лимфоцитов, вирусная нагрузка, индекс коморбидности, длительность диспансерного наблюдения, наличие вторичных и сопутствующих заболеваний, прием АРТ, длительность АРТ ко времени смерти пациента и причины летального исхода. Стадия ВИЧ-инфекции установлена в соответствии с утвержденными Министерством здравоохранения Республики Узбекистан адаптированными национальными клиническими протоколами, основанными на рекомендациях ВОЗ от 2012 г. Индекс коморбидности (ИК) пациентов оценивали с помощью индекса Чарлсона, который используется для оценки отдаленного прогноза больных с длительными сроками наблюдения и позволяет рассчитать прогноз риска смерти в ближайшие 10 лет. Расчет ИК проводился по суммированию баллов определенных заболеваний и добавляется по 1 баллу на каждую декаду жизни после 40-летнего возраста. Индекс Чарлсона включает спектр различных заболеваний, оказывающих потенциальное влияние на смертность [21, 23].

В зависимости от наличия или отсутствия коморбидных заболеваний пациенты были разделены на следующие группы: 1) пациенты без коморбидных заболеваний; 2) пациенты с коморбидными

ми заболеваниями: ИК 1 – 4 балла, ИК 6 и более баллов. В случае, если у 1 пациента было выявлено 2 и более сопутствующих состояний, такой пациент относился к группе с мультиморбидными состояниями.

Также изучались временные показатели, влияющие на летальность в течение года после установления ВИЧ-статуса пациента, и влияние поздней диагностики на раннюю смертность.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и программы EXCEL 2010 из стандартного пакета MS OFFICE. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Среди обследованных пациентов преобладали лица мужского пола: 69,2% (317) (95% ДИ 64,8 – 73,4 и 30,8% (141) женщин (95% ДИ 26,6 – 35,2).

Анализ возрастной структуры умерших пациентов показал, что медиана возраста в момент установления диагноза ВИЧ-инфекции составила 37 лет, с интервалом от 20 до 79 лет, а при смерти – 45 лет, с интервалом от 22 до 89 лет. В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции большинство пациентов (83,2%) были в возрасте от 19 до 49 лет. Благодаря АРТ длительность жизни пациентов увеличилась, число пациентов пожилого и старческого возраста в динамике ВИЧ-инфекции возросло, при этом 46,5% пациентов в момент достижения конечной точки жизни были в возрасте от 40 до 49 лет, 23% – от 50 до 59 лет и 8,5% – старше 60 лет (рис. 1).



Рис. 1. Динамика изменения возрастной структуры умерших ВИЧ-инфицированных пациентов (%) (n = 458)

Был проанализирован код обследования пациентов на ВИЧ-инфекцию. Как видно из рисунка 2, у большинства пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена при оказании медицинской помощи по клиническим показаниям (40,6%) ($P < 0,001$). 12,6% по 112 коду (в местах лишения свободы), 12,6% по 102 коду (ПИН), 11% по 104 коду (пациенты с венерическими заболеваниями), 4,8% по 108 коду (доноры), 3% по 109 коду (беременные), 2,3% по 117 и другим кодам.

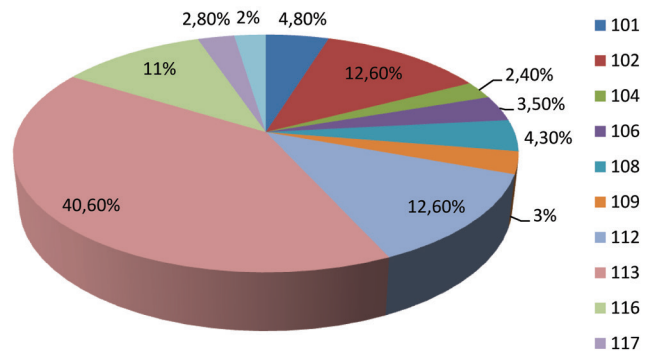


Рис. 2. Доля пациентов в зависимости от кода обследования на ВИЧ-инфекцию (%) (n = 458)

Анализ клинической стадии ВИЧ-инфекции показал, что в момент установления диагноза 26% пациентов были на первой клинической стадии болезни, и они были выявлены при обследовании без клинических показаний, 18% находились на второй клинической стадии, доля пациентов на продвинутых стадиях (3 и 4 клиническая стадия) ВИЧ-инфекции составила 56%. Позднее выявление пациентов на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции значительно повышает риск развития летальных исходов. Во время смерти 11,5% пациентов находились на начальных стадиях, 88,5% – на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$) (используемый метод – критерий Уилкоксона) (рис. 3).

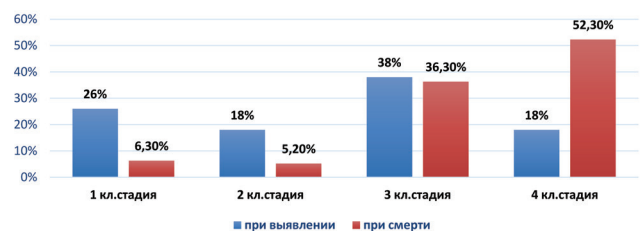


Рис. 3. Доля умерших пациентов в зависимости от клинической стадии при выявлении ВИЧ-инфекции и при смерти

По данным ряда авторов, доля впервые выявленных пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в развитых странах колеблется от 15% до 45% [24, 25].

Необходимо также отметить, что 11,5% пациентов с летальным исходом находились на начальных

стадиях заболевания, и смерть этих больных не была связана с ВИЧ-инфекцией.

Нами была проанализирована выживаемость пациентов после выявления ВИЧ-инфекции (рис. 4).

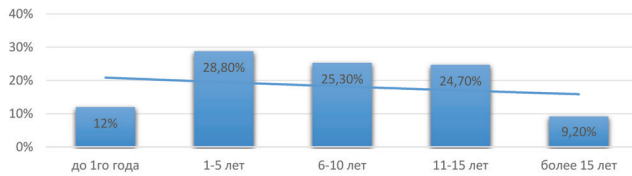


Рис. 4. Доля умерших пациентов в динамике ВИЧ-инфекции (458 пациентов)

Доля пациентов, умерших в течение 1 года с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции, составила 12%, у 9,6% из них смерть наступила в течение 1 – 2 месяцев и была связана с обнаружением болезни на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Доля умерших ВИЧ-инфицированных пациентов, состоявших на диспансерном наблюдении более 1 года, составила 88%, при этом у 28,6% больных длительность жизни после установления диагноза составила от 1 до 5 лет, у 25,3% – от 6 до 10 лет, у 24,6% – от 11 до 15 лет и у 9,1% – от 15 до 20 лет.

Среди 458 пациентов 42,4% (194) категорически отказались от приема АРТ (95% ДИ 37,8 – 47,0), 57,6% начали прием АРТ. При этом 11,6% (53) (95% ДИ 8,8 – 14,9) бросили терапию, 2,4% (11) бросили, но затем возобновили, 43,7% (200) принимали АРТ.

Исследование, связанное с длительностью жизни пациентов после установления диагноза ВИЧ-инфекции и влиянием приема антиретровирусной терапии (АРТ), выявило следующие результаты:

– длительность жизни до 1 года: 73,2% (41) пациентов не принимали АРТ ($P < 0,001$), длительность жизни от 1 до 5 лет: 49,6% (65) пациентов не принимали АРТ, 40,5% (53) принимали АРТ, оставшиеся 9,9% (13) пациентов были распределены следующим образом: 6,2% (8) бросили АРТ, 3,7% (5) возобновили прием АРТ после перерыва ($P = 0,02$);

– длительность жизни 6 – 10 лет: 16,4% (19) пациентов бросили прием АРТ, 2,6% (3) возобновили

прием АРТ после перерыва, оставшиеся 81% (94): 57% (66) принимали АРТ, 24% (28) не принимали АРТ ($P = 0,03$);

– длительность наблюдения 11 – 15 лет: 51,3% (58) пациентов принимали АРТ, 31,9% (36) не принимали АРТ ($P = 0,04$), 12,4% (14) бросили прием АРТ, 4,4% (5) бросили и затем вновь возобновили прием АРТ;

– длительность наблюдения более 15 лет: 54,8% (23) пациентов, принимавших АРТ, имели более длительную жизнь ($P < 0,001$), 26,2% (11) пациентов не принимали АРТ, остальные 19% (8) пациентов: 11% (5) бросили АРТ, 8% (3) возобновили прием АРТ после перерыва ($P = 0,05$).

Проведен анализ связи между клинической стадией заболевания при установлении диагноза и выживаемостью (табл. 1).

В результате анализа было выявлено, что медиана выживаемости пациентов с 1 и 2 стадией ВИЧ-инфекции существенно выше, чем у больных с 3 и 4 стадией; медиана выживаемости при 1 стадии составила 9 лет, при 2 стадии – 8 лет, при 3 стадии – 7 лет, при 4 стадии – 1 год.

При проведении корреляционного анализа между клинической стадией ВИЧ инфекции и длительностью жизни после выявления коэффициент корреляции составил по шкале Чеддока $r = -0,42$, что соответствует умеренной отрицательной корреляционной связи. Чем тяжелее стадия ВИЧ-инфекции, тем короче длительность жизни пациентов после выявления заболевания. Для понимания тесноты взаимосвязи между стадией ВИЧ-инфекции и длительностью жизни пациентов после выявления рассчитан коэффициент детерминации R (r^2), который составил $R = 0,12$, то есть у 12% пациентов длительность жизни пациентов зависела от стадии ВИЧ-инфекции при его выявлении.

Анализ индекса коморбидности Чарлсона (рис. 5) в момент установления диагноза показал, что у 59% пациентов выявлено его высокие показатели – 6 и более баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов (медиана возраста при выявлении пациента – 37 лет, с интервалом от 20 до 79 лет).

Таблица 1

Медиана выживаемости больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от клинической стадии заболевания по адаптированной классификации ВОЗ (2012 г.)

Стадия ВИЧ	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия	p
Медиана выживаемости (годы)	9	8	7	1	$p_{3 \text{ стадия} - 1 \text{ стадия}} < 0,001$
$Q_1 - Q_3$	6 – 14	4 – 13	2 – 12	0 – 8	$p_{4 \text{ стадия} - 1 \text{ стадия}} < 0,001$ $p_{3 \text{ стадия} - 2 \text{ стадия}} = 0,048$ $p_{4 \text{ стадия} - 2 \text{ стадия}} < 0,001$ $p_{4 \text{ стадия} - 3 \text{ стадия}} < 0,001$



Рис. 5. Доля пациентов в зависимости от индекса коморбидности при выявлении ВИЧ-инфекции у пациента и при его смерти

Существует множество работ, посвященных исследованию влиянию возраста пациентов на индекс коморбидности и отдаленные результаты при различных заболеваниях. Так, например, в небольшом исследовании пациенты в возрасте старше 60 лет имеют тенденцию к раннему прогрессированию заболевания, что приводит к крайне низким показателям выживаемости [26, 27].

Позднее выявление ВИЧ-инфекции (на 3 и 4 стадии) у 56% пациентов обусловило значительное повышение индекса коморбидности и снижение выживаемости. При установлении диагноза у 26,6% пациентов ИК составил 0 баллов. При этом в динамике ВИЧ-инфекции у 2,8% пациентов индекс коморбидности оставался на исходном уровне. Причина смерти у этих пациентов не была связана с ВИЧ-состояниями (см. рис. 5). Медиана ИК при выявлении пациента составила 6 с IQR (0–7), при смерти пациента 7 с IQR (6–8) ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона).

На рисунке 6 представлены данные по распределению пациентов в зависимости от индекса коморбидности.

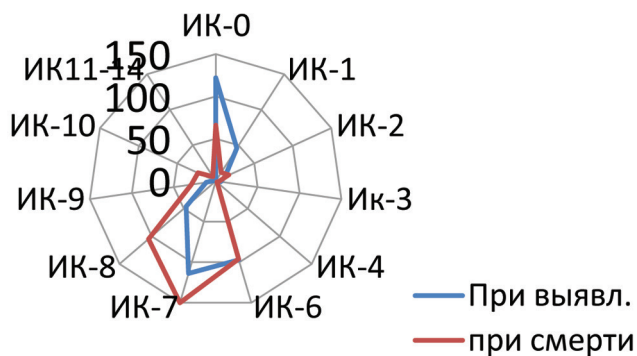


Рис. 6. Распределение пациентов в зависимости от индекса коморбидности Чарлсона в момент установления диагноза и смерти

В нашем исследовании в момент установления диагноза среднее значение индекса коморбидности составляло 4,28 балла. Среднее значение ИК в группе пациентов с ИК 6 и более баллов составил 6,91, при этом более высокий ИК обусловлен СПИД-ассоциированными заболеваниями. В динамике ВИЧ-инфекции частота и степень комор-

бидности менялась и при смерти пациентов была выше (89,3%), по сравнению с показателями при выявлении пациентов (59%). Среднее значение ИК при смерти пациентов составило 6,77 балла, в группе пациентов с ИК 6 и более баллов среднее значение этого показателя составило 7,41 балла. Увеличение степени ИК связано присоединением сопутствующей патологии и возрастом пациентов. Медиана возраста при смерти в нашем исследовании равнялась 45 годам, с интервалом от 22 до 89 лет.

При сравнительном анализе длительности жизни после установления диагноза в зависимости от ИК (табл. 2) установлено, что при ИК 0 баллов медиана длительности жизни после установления диагноза составила 11 лет (максимальное значение 21 год, минимальное — до 1 года), при ИК 1–5 баллов медиана длительности жизни равнялась 6 годам (максимально — 15 и минимально — 1 год), при ИК 6 и более баллов медиана жизни составила 7 лет (максимально — 10 и минимально — 6 лет). Доля пациентов с длительностью жизни 11–15 лет после установления диагноза при ИК 0 баллов составила 32,8%, более 15 лет — 18%, при ИК 1–5 — 19% и 0%, при ИК 6 и более баллов — 22,2% и 7% соответственно. Таким образом, при ИК 0 баллов длительность жизни пациентов после установления диагноза достоверно больше $P < 0,001$ (см. табл. 2).

Таким образом, высокий индекс коморбидности Чарлсона был ассоциирован с худшей выживаемостью пациентов.

Учитывая, что медиана возраста составила 37 лет, мы проанализировали длительность жизни пациента младше и старше 37 лет. Было выявлено, что длительность жизни после выявления ВИЧ-инфекции у пациентов младше 37 лет составила 11,3 года, старше 37 лет — 4,7 лет.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии низкого исходного уровня CD4 лимфоцитов на шанс восстановления CD4 лимфоцитов. В связи с этим мы изучили динамику CD4 лимфоцитов в динамике в зависимости от степени иммунной супрессии.

Как видно из рисунка 7, доля пациентов с глубокой иммуносупрессией ($CD4 < 200$ кл/мкл) достоверно больше, что составило 60,9%, с выраженной иммуносупрессией 28,6% и умеренной 10,4%. При этом среди пациентов с выраженной иммуносупрессией доля пациентов с уровнем $CD4 < 50$ кл/мкл 17,3%. Глубокая иммунная супрессия ассоциируется с тяжелыми оппортунистическими инфекциями и проявлениями, обусловленными самим вирусом. Глубокая иммунная супрессия развивается постепенно с годами, данные показатели еще раз подтверждают, что выявление ВИЧ-инфицированных пациентов происходит на поздних стадиях ВИЧ-

Таблица 2

**Сравнительный анализ длительности жизни после установления диагноза
в зависимости от ИК при выявлении**

Показатель	Доля пациентов (%)			Р		
	ИК 0 (%)	ИК 1–5 (%)	ИК 6 и более (%)	Р (ИК 0 и ИК 1–5)	Р (ИК 0 и ИК 6 и более)	Р (ИК 1–5 и ИК 6 и более)
Длительность жизни до 1 года	0,8	0,0	20,4	<0,001	<0,001	<0,001
Длительность жизни 1–5 лет	15,6	43,9	30,7	<0,001	<0,001	<0,001
Длительность жизни 6–10 лет	32,0	36,4	19,6	0,05	0,03	0,04
Длительность жизни 11–15 лет	32,8	19,7	22,2	0,04	0,05	0,04
Длительность жизни более 15 лет	18,9	0,0	7,0	<0,001	<0,001	<0,001

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) (используемый метод: χ^2 Пирсона;

Р (ИК 0 и ИК 1–5) – отражает различия между группами пациентов с индексами 0 и 1–5;

Р (ИК 0 и ИК 6 и более) – показывает различия между группами пациентов с индексами 0 и 6 и более;

Р (ИК 1–5 и ИК 6 и более) – показывает различия между группами пациентов с индексами 1–5 и 6 и более.

инфекции, когда развивалась выраженная или глубокая иммунная супрессия и появились СПИД-ассоциированные заболевания.

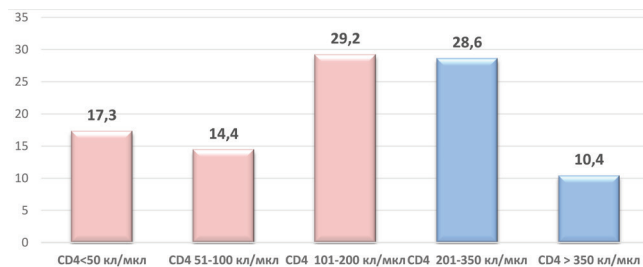


Рис. 7. Доля ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от иммуносупрессивного состояния до начала АРТ

Мы исследовали, как меняется медианное значение CD4 через 1, 3 года, 5 и 13–20 лет в динамике ВИЧ-инфекции в зависимости от исходного уровня CD4 (рис. 8). В результате выявлено, что через 1 год, 3 года и 5 лет нам удалось установить статистически значимые различия в медианных значениях в разных группах в зависимости от исходных значений CD4 ($P < 0,05$), через 13–20 лет

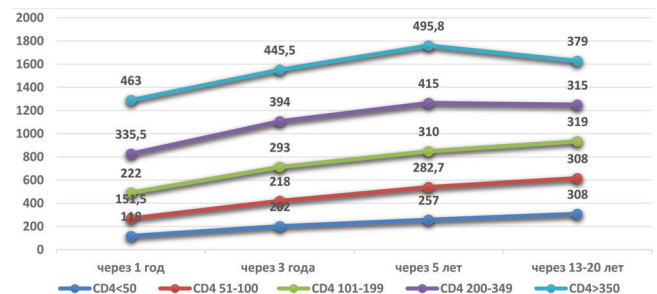


Рис. 8. Медианное значение CD4 лимфоцитов в динамике ВИЧ-инфекции от 1 года до 13–20 лет в зависимости от исходной степени иммунной супрессии

статистические значимые различия не выявлены ($p = 0,054$) (используемый метод: критерий Краскала – Уоллиса).

С целью определения взаимосвязи долгосрочных показателей CD4 лимфоцитов в зависимости от их исходного уровня нами проведен корреляционный анализ в динамике после начала АРТ (табл. 3). Проведенный корреляционный анализ показал, что сила связи долгосрочных показателей CD4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в ответ на АРТ в зависимости от исходных значений в ди-

Таблица 3

**Результаты корреляционного исследования связи CD4 до начала АРТ
и со значениями в динамике на фоне АРТ**

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
CD4 до АРТ – CD4 через год	0,622	Заметная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 2 года	0,561	Заметная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 3 года	0,472	Умеренная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 5 лет	0,409	Умеренная	< 0,001*
CD4 до АРТ – CD4 через 13–20 лет	0,110	Слабая	0,002*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

намике меняется, если она была высокой, через 1–2 года, через 3 и 5 лет корреляционная связь была умеренной, а через 13–20 лет – слабой. Это показывает, что в долгосрочной перспективе другие факторы, кроме исходного уровня CD4 лимфоцитов, влияют на иммунное восстановление.

Было изучено влияние стартового уровня CD4 лимфоцитов до АРТ на шанс достижения нормального уровня CD4 лимфоцитов (более 500 клеток/мкл) после начала АРТ в динамике ВИЧ-инфекции. Для этого мы использовали ROC-анализ и получили следующие графические результаты (рис. 9).

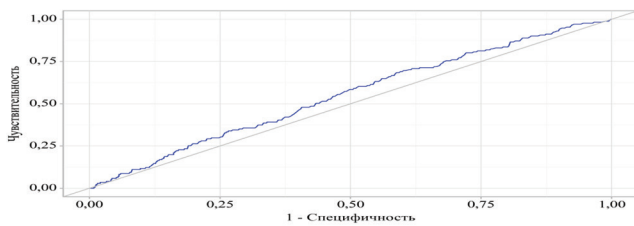


Рис. 9. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности нормализации количества CD4 лимфоцитов от стартового уровня CD4 лимфоцитов до АРТ

ROC-кривая имела площадь $0,551 \pm 0,023$ с 95% доверительным интервалом: 0,505–0,596. Модель была статистически достоверной ($p=0,025$) (рис. 10). Оптимальный порог CD4 лимфоцитов до АРТ, соответствующий максимальному значению критерия Юдена, был 124 кл/мкл. При этом пороге или выше ожидалось достижение нормы CD4 лимфоцитов (более 500 кл/мкл) после начала АРТ. Модель имела чувствительность 68,4% и специфичность 41,2%.

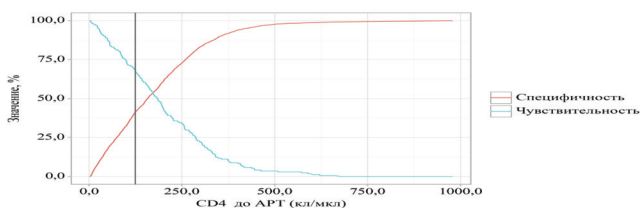


Рис. 10. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений CD4 лимфоцитов до АРТ

При оценке вирусной нагрузки (ВН) через 13–20 лет после начала АРТ была выявлена вирусологическая эффективность у 95% пациентов. У 0,8% пациентов отмечались всплески (ВН более от 500 до 1000 РНК/копий/мл), у 1% пациентов вирусная нагрузка составила более 10 000 до 100 000 РНК копий ВИЧ/мл 1% и 2,5% пациентов более 100 000 РНК копий ВИЧ/мл. Проведен анализ пациентов с вирусологической эффективностью, и обнаружено, что 57,6% пациентов имели $CD4 < 350$ кл/мкл.

Анализ вторичных заболеваний при смерти пациентов показал, что у 62,5% пациентов были выявлены заболевания, связанные с микобактериальной инфекцией. Среди них 86,4% имели туберкулез легких (с ДИ 95% 79,9–91,4), внелегочной туберкулез 9,7 (с ДИ 95% 5,6–15,6), генерализованный туберкулез 3,9% (с ДИ 95% 1,4–8,3). Дополнительно у 18,8% (с ДИ 95% 15,3–22,7) пациентов была ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия. Другие заболевания включали: бактериальные пневмонии у 9% (с 95% ДИ 6,5–11,9), пневмоцистную пневмонию у 4,6% (с 95% ДИ 2,9–6,9), криптококкоз у 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), онкологические заболевания у 12,4% (с 95% ДИ 9,6–15,8), среди которых преобладали лимфомы и образования головного мозга, септицемия 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия 0,2% (с 95% ДИ 0,0–1,2), токсоплазмоз мозга 0,4% (с 95% ДИ 0,1–1,6), кандидоз пищевода 0,7% (с 95% ДИ 0,1–1,9), фурункулез кожи 0,2% (с 95% ДИ 0,0–1,2).

Причинами смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов явились острая легочно-сердечная недостаточность у 34%, ВИЧ-кахексия у 25%, острая сердечно-сосудистая недостаточность у 15%, полиорганная недостаточность у 12%, хроническая печеночная недостаточность у 5% и у 2%, внешние причины (преднамеренное самоповреждение: механическая асфиксия, травмы, ожоги, утопление водой и т.д.). Из сопутствующих заболеваний у 10,5% выявлен цирроз печени, у 9% вирусные гепатиты, у 8,1% ИБС, у 4,4% COVID-19.

Заключение

Впервые в Узбекистане проведен анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в долгосрочном наблюдении (более 20 лет). В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции медиана возраста составила 37 лет, а при смерти – 45 лет. В момент установления диагноза ВИЧ-инфекции большинство пациентов (83,2%) были в возрасте от 19 до 49 лет, момент достижения конечной точки жизни 46,5% пациентов были в возрасте от 40 до 49 лет, 23% – от 50 до 59 лет и 8,5% – старше 60 лет. Доля пациентов, умерших в течение 1 года с момента установления диагноза ВИЧ-инфекции, составила 12%, у 9,6% из них смерть наступила в течение 1–2 месяцев и была связана с обнаружением болезни на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Вирусологическая эффективность через 13–20 лет после начала АРТ установлена у 95% пациентов. Установлено, что даже при низком исходном уровне CD4 лимфоцитов (< 200 клеток/мкл) при начале АРТ происходит положительная динамика, однако корреляционный анализ показал, что сила связи между исходными и конечными показателями CD4 лимфоцитов меняется: если они были вы-

сокие через 1–2 года, то через 3 и 5 лет стали умеренными, а через 13–20 лет — слабыми. Анализ индекса коморбидности Чарлсона при выявлении пациентов показал, что у 59% пациентов выявлены высокие показатели — 6 и более баллов, несмотря на молодой и средний возраст пациентов. При смерти индекс коморбидности увеличился на 20%. Выявлено, что выживаемость более 15 лет на фоне АРТ была у 54,8% ВИЧ-инфицированных пациентов, а без АРТ — у 26% пациентов, что показывает необходимость изучения факторов, дающих возможность жить без АРТ.

Литература

1. <https://www.unaids.org/ru>.
2. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I.F., Eshleman S.H., Piwowar — Manning E., Wang L., Makhema J. Prevention of HIV — 1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — No. 365 (6) — P. 493 — 505. 3. Thomas C.Q. HIV epidemiology and the effects of antiviral therapy on long — term consequences // *AIDS*. — 2008. — No.22 (3). — P. 7 — 12.
4. <https://www.who.int/>
5. Marks G., Crepaz N., Senterfitt J.W., Janssen R.S. Meta — analysis of high-risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005 Aug 1;39(4):446 — 53. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79. PMID: 16010168.
6. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008 Feb; 21(1):1 — 3. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f2d8fb. PMID: 18192778.
7. Беляков, Н.А. ВИЧ — инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова // *Медицинский тематический архив*. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. — 2014. — № 8. — С. 368.
8. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ — инфекцией: анализ неблагоприятных исходов / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 55–64.
9. Дьячкова, Е.В. Коморбидные состояния при ВИЧ инфекции / Е.В. Дьячкова, К.С. Кузнецова, М.В. Никольская // *Вестник Пензенского государственного университета*. — 2019. — №1 (25). — С. 64–67.
10. Белялов, Ф.И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф.И. Белялов // *Клиническая медицина*. — 2009. — № 12. — С. 69–71.
11. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2008. — № 3. — С. 7–12.
12. Рахманова А.Г. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. По материалам клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А.Г. Рахманова [и др.] // *Казанский мед. ж.* — 2012. — № 3. — С. 522–526.
13. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // *Демографическое обозрение*. — 2017. — № 1. — С. 65–82.
14. Ладная, Н.Н. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2020. — Т.10, № 3. — С. 17–26. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17> — 26.
15. Олейник, А.Ф. Значение коморбидности при ВИЧ-инфекции / А.Ф. Олейник, В.Х. Фазылов // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2017. — №18. — С. 101–108. — DOI: 10.24411/2305 — 3496 — 2017 — 00028.
16. Шарабчиев, Ю.Т. Коморбидность — актуальная научная и научно практическая проблема медицины XXI века / Ю.Т. Шарабчиев, В.В. Антипов, С.И. Антипова // *Медицинские новости* — 2014 — № 6. — С. 6–11.
17. Наумова, Л.А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л.А. Наумова, О.Н. Осипова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — Т. 5. — С.105.
18. Feinstein A. R. (1970). The pre — therapeutic classification of co — morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468. doi:10.1016/0021 — 9681(70)90054 — 8.
19. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. (eds). *Headache in clinical practice*. ISIS. Medical Media; 1998. 213 p.
20. Олейник, А.Ф. Роль коморбидности при ВИЧ-инфекции / А.Ф. Олейник, А.Т. Бешимов, В.Х. Фазылов // *Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию заведующего кафедрой инфекционных болезней КГМУ, профессора Александра Ефимовича Резника «Актуальные проблемы инфекционных болезней (вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики)»*. — Казань, 2016. — С. 36.
21. Charlson ME., Pompei P., Ales KL., MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987; 40(5):373 — 383. Doi: 10.1016/0021 — 9681(87)90171 — 8. PMID: 3558716.
22. Fried L., Bernardini J., Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Feb. 37(2):337 — 42. Doi.: 10.1053/ajkd.2001.21300. PMID: 11157375.
23. Методика расчета индекса коморбидности Charlson. <http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika-rascheta-indeksa-komorbidnosti-charlson/>.
24. Белякова, Н.А. Вирус иммунодефицита человека — медицина: руководство для врачей / Н.А. Белякова ; под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — С.656.
25. Хоффманн, К. ВИЧ 2014/2015 / К. Хоффманн ; под ред. Ю.К. Рокштро. — Гамбург, Бонн, Германия: Medizin Fokus, 2014. — С. 924.
26. Арьева, Г.Т. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т. Арьева [и др.] // *Успехи геронтол.* — 2011. — № 4. — С. 612–619.
27. Модестов, Е.А. Методические подходы к комплексной оценке состояния здоровья лиц пожилого и старческого возраста / Е.А. Модестов [и др.] // *Сибир. мед. обозрение*. — 2001. — № 2. — С. 23–25.

References

1. <https://www.unaids.org/ru>
2. Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I.F., Eshleman

- S.H., Piwowar — Manning E., Wang L., Makhema J. Prevention of HIV — 1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine*. — 2011. — No.365 (6) — P. 493 — 505.3. Thomas C.Q. HIV epidemiology and the effects of antiretroviral therapy on long — term consequences // *AIDS*. — 2008. — No.22 (3). — P. 7 — 12.
4.<https://www.who.int/>
5. Marks G., Crepaz N., Senterfitt JW, Janssen RS. Meta — analysis of high — risk sexual behavior in persons aware and unaware they are infected with HIV in the United States: implications for HIV prevention programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Aug. 1; 39(4):446 — 53. doi: 10.1097/01.qai.0000151079.33935.79. PMID: 16010168.
6. Fisher M. Late diagnosis of HIV infection: major consequences and missed opportunities. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2008 Feb; 21(1):1 — 3. doi: 10.1097/QCO.0b013e3282f2d8fb. PMID: 18192778.
7. Belyakov N.A. VICH — infekciya, vtorichnye I soputstvuyushchie zabolevaniya / N.A. Belyakov, V.V Rassokhin, E.V. Stepanova // *Medicinskij tematiceskij arkhiv*. SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. — 2014. — No.8. — S. 368.
8. Leonova O.N., Tyazhiolye i komorbidnye sostoyaniya u bol'nykh s VICH — infekciej: analiz neblagopriyatnykh isxodov/ O.N. Leonova, E.V. Stepanova, N.A. Belyakov// *VICH — infekci — ya i immunosupressii*. — 2017. — T.9. — No.1. — S.55 — 64.
9. D'yachkova E.V. Komorbidnye sostoyaniya pri VICH — infekcii/E.V. D'yachkova, K.S. Kuznecova, M.V. Nikol'skaya // *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. — 2019. T.25. — No.1. — S. 64 — 67.
10. Belyalov F.I. Dvenadcat' tezisov komorbidnosti /F.I. Belyalov // *Klinicheskaya medicina*. — 2009. — No.12. — S. 69 — 71.
11. Ladnaya N.N. Razvitie epidemii VICH — infekcii v region — akh Rossijskoj Federacii v 2007 g./N.N. Ladnaya, E.V. Sokolova, O.G. Yurin [i dr.]// *Epidemiologiya I infekcinnye bolezni* — 2008. — No.3. — S. 7 — 12.
12. Rakhmanova A.G. Analiz prichin smerti VICH — inficirovannykh v 2008—2010 gg. Po materialam klinicheskoy infekcionnoj bol'nicy im. S.P. Botkina, g.Sankt — Peterburg/ A.G.Rakhmanova [i dr.] // *Kazanskij med.zh.* — 2012. — No.3. — S.522 — 526.
13. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS reduces the number of Russians and their life expectancy// V.V. Pokrovsky, N.N. Ladnaya, A.V. Pokrovskaya// *Demograficheskoe obozrenie*. — 2017 — No.1. — S.65 — 82.
14. Ladnaya N.N., Epidemicheskaya situatsiya po VICH — infekcii v Rossijskoj Federacii v 2019 g / N.N.Ladnaya, V.V.Pokrovsky, L.A. Dement'eva, E.V. Sokolova // *Epidemiologiya I infekcinnye bolezni*. Aktual'nye voprosy. — 2020 — T.10. — No.3. — S.17 — 26. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17> — 26.
15. Oleynik A. F. Znachenie komorbidnosti pri VICH — infekcii // A. F. Oleynik, V. X. Fazilov // *Infekcionnye bolezni: Novosti, mneniya, obuchenie*. — 2017. — T.18/ — No.1. — S. 101 — 108. — DOI: 10.24411/2305 — 3496 — 2017 — 00028.
16. Sharabchiev Yu.T., Komorbidnost — aktualnaya i nauchno — prakticheskaya problema mediciny XXI veka.// Sharabchiev Yu.T., Antipov V.V., Antipova S.I. *Medicinskie novosti*. — 2014. — No. 6. — S.6 — 11.
17. Naumova L.A., Komorbidnost: mekhanizmy patogenez. klinicheskoe znachenie./ L.A. Naumova, O.N. Osipova // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. — 2016. — No.5. — S.105.
18. Feinstein A. R. (1970). The pre — therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455 — 468. doi:10.1016/0021 — 9681(70)90054 — 8.
9. Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. (eds). *Headache in clinical practice*. ISIS. Medical Media; 1998. 213 p.
20. Oleynik A.F. Rol' komorbidnosti pri VICH — infekcii / A.F. Oleynik, A.T. Beshimov, V.Kh. Fazylov // *Materialy yubilejnoj nauchno — prakticheskoy konferencii, posvyashchennoj 100 — letiyu zaveduyushchego kafedroj infekcionnykh boleznej KGMU, professora Aleksandra Efimovicha Reznika «Aktual'nye problemy infekcionnykh bolezney (voprosy epidemiologii, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki)»*. — Kazan'. — 2016. — S. 36.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (5):373 — 383. doi: 10.1016/0021 — 9681(87)90171 — 8. PMID: 3558716.
22. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Feb; 37(2):337 — 42. doi: 10.1053/ajkd.2001.21300. PMID: 11157375.
23. Metodika rascheta indeksa komorbidnosti Charlson. [http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika — rascheta — indeksa — komorbidnosti — charlson/](http://boris.bikbov.ru/2010/08/10/metodika-rascheta-indeksa-komorbidnosti-charlson/).
24. Belyakova, N.A. *Virus immunodeficit cheloveka — medicina: rukovodstvo dlya vrachej* / Pod red. N.A. Belyakova, A.G. Rakhmanovoj. — CPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. — 2011. — S.656.
25. Khoffmann K., Rokshtro Yu.K. (red.) *VICH 2014/2015*. Gamburg, Bonn, Germaniya: Medizin Fokus. — 2014. S. — 924
26. Ar'eva G.T. Komorbidnye i mul'timorbidnye sostoyaniya v geriaatrii (obzor)/ G.T. Ar'eva, N.V. Sovetkina, N.A. Ovsyannikova i dr. // *Uspekhi gerontol*. — 2011. — No. 4. — S. 612 — 619.
27. Modestov E.A. Metodicheskie podkhody k kompleksnoj ocenke sostoyaniya zdorov'ya lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta/ E.A. Modestov, O.M. Novikov, V.V. Shevchenko i dr. // *Sibir.med.obozrenie* — 2001. — No. 2. S. 23 — 25.

Авторский коллектив:

Урунова Дилбар Махмудовна — заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных заболеваний Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, к.м.н.; e-mail: d.urunova@yandex.com

Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна — ведущий научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, д.м.н.; e-mail: doc.zulfiya@bk.ru

Ахмеджанов Рамиль Исмаилович — старший научный сотрудник Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, к.м.н.; e-mail: doc.ram@mail.ru



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-COV-2, И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С СЕПСИСОМ У ДЕТЕЙ

Ю.Е. Константинова, А.А. Жирков, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, Т.В. Бессонова, К.В. Жданов

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

Immunological criteria for the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with MERS-COV-2 and infectious diseases with sepsis in children

Yu.E. Konstantinova, A.A. Zhirkov, L.A. Alekseeva, A.A. Vilnits, T.V. Bessonov, K.V. Zhdanov
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей — потенциально угрожающее жизни состояние, которое развивается через несколько недель после перенесенного COVID-19 и характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением ≥ 2 органов и систем. В настоящий момент нет ясного представления, в чем отличия механизмов развития данного синдрома от других, имеющих схожую симптоматику в дебюте, в частности, от генерализованных форм бактериальных инфекций, протекающих с клинико-лабораторными проявлениями, соответствующими современным критериям сепсиса.

Цель: сравнить иммунологические показатели при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваний бактериальной природы, протекающих с клинико-лабораторными проявлениями, соответствующими критериям сепсиса.

Материалы и методы: у 14 детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, 19 детей с инфекционными заболеваниями бактериальной этиологии и 16 здоровых детей (контрольная группа) с инфекционными заболеваниями с сепсисом в сыворотке крови определяли концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста.

Результаты: у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, у детей и у пациентов с инфекционными заболеваниями с сепсисом обнаружены как общие, так и отличительные признаки воспаления. Для пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2, в отличие от здоровых детей, было характерно снижение Basic FGF, IFN- $\alpha 2$, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL и повышение G-CSF, HGF, IL-1ra, IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG. Статистически значимо при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, было отмечено снижение уровней IL-2 и IL-5 по сравнению с контрольной группой, но значительно менее выра-

Abstract

Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children is a potentially life-threatening condition that develops several weeks after COVID-19 and is characterized by a hyperinflammatory response with damage to ≥ 2 organs and systems. At the moment, there is no understanding of how the mechanisms of development and course of this disease differ from other more studied similar conditions, for example, sepsis in infectious diseases.

The aim is to compare immunological parameters in multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 and infectious diseases with sepsis in children.

Materials and methods. The concentration of cytokines, chemokines and growth factors in serum was determined in 14 children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2, 19 children and 16 healthy children (control group) with IHS.

Results. Both common and distinctive signs of inflammation were found in patients with MVS-D and IHS. Patients with MVS-D, unlike healthy children, were characterized by a decrease in Basic FGF, IFN- $\alpha 2$, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL and Boost G-CSF, HGF, IL-1ra, IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG. Statistically significant in MVS-D was a decrease in IL-2 and IL-5 levels compared with the control group, but significantly less pronounced than in IS (8.0 times and 3.5 times, respectively), a pronounced increase in MIG levels (12.0 times compared with children with IS). The RANTES index (a proinflammatory chemokine that attracts leukocytes to the focus of inflammation) decreased with MVS-D, while it increased with IS compared with the control group. Conclusions. Immunological features of MIS-C have been found that distinguish the pathogenesis of the syndrome from infectious diseases occurring with sepsis. The identified markers can be used as criteria for the differential diagnosis of these diseases.

женное, чем при инфекционных заболеваниях с сепсисом (в 8,0 раз и в 3,5 раза соответственно), выраженное повышение уровня MIG (в 12,0 раз по сравнению с детьми с инфекционными заболеваниями с сепсисом). Показатель RANTES (провоспалительный хемокин, привлекает лейкоциты в очаг воспаления) при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, у детей снижался, в то время как при инфекционных заболеваниях с сепсисом повышался в сравнении с контрольной группой.

Заключение: обнаружены иммунологические характеристики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у детей, отличающие патогенез синдрома от инфекционных заболеваний, протекающих с сепсисом. Выявленные маркеры могут быть использованы как критерии дифференциальной диагностики данных заболеваний.

Ключевые слова: дети, цитокины, хемокины, факторы роста, иммунология, мультисистемный воспалительный синдром, SARS-CoV-2, сепсис.

Введение

В начале пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ, COVID-19) показатели госпитализации и летальности среди детского населения были значительно ниже, чем среди взрослых и пожилых лиц [1, 2]. Однако после произошедших мутаций вирус стал способен вызывать более тяжелые формы заболевания и среди детей. На сегодняшний день известно, что через несколько недель после перенесенной НКИ у подростков может развиваться угрожающее жизни состояние, известное как мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей (МВС-Д) [3, 4]. У пациентов отмечается стойкая лихорадка, поражение кожных покровов и слизистых оболочек, сердца, желудочно-кишечного тракта, реже — легких, почек. Из-за разнообразия клинической картины МВС-Д затруднено проведение дифференциальной диагностики с такими состояниями, как болезнь Кавасаки (БК), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром токсического шока [5–7]. На данный момент доступны ограниченные данные, позволяющие дать представление о патогенезе МВС-Д и выявить патогномичные иммунологические маркеры заболевания. Кроме того, сравнение уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д и сепсисом при инфекциях ранее не проводилось [8–10]. Отсутствие данных послужило основой для проведения исследования.

Цель исследования — сравнить иммунологические показатели при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваниях бактериальной природы, протекающих с клинико-лабо-

Key words: children, cytokines, chemokines, growth factors, immunology, multisystem inflammatory syndrome, SARS-CoV-2, sepsis.

раторными проявлениями, соответствующими критериям сепсиса (ИЗС).

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период с 2017 по 2023 г. Всего в исследование было включено 49 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 месяцев 29 дней, которые находились на стационарном лечении в ДНКЦИБ. Из них 14 пациентов были с диагнозом МВС-Д (согласно критериям ВОЗ, 2020), 19 — с инфекционными заболеваниями бактериальной этиологии (подтвержденной высеvom/обнаружением ДНК возбудителя из крови и/или цереброспинальной жидкости), протекавшими с выраженными проявлениями системного воспалительной реакции и клинико-лабораторными изменениями, соответствующими критериям сепсиса у детей (согласно клиническим рекомендациям, 2021), 16 — здоровые дети в качестве группы сравнения (табл. 1).

Маркеры вирусных инфекций у детей с МВС-Д, вошедших в исследование, выявлялись в 50,0% случаев (ПЦР отделяемого из зева и носа: у 3 детей риновирус, аденовирус у 2; ротавирус группы А в-ПЦР кала у 2), маркеров бактериальных инфекций не обнаруживали. ИЗС в 13 случаях были вызваны *N. meningitidis*, в 4 — *Str. pneumoniae.*, в 2 — *H. influenzae b* типа.

За пациентами с МВС-Д и ИЗС осуществлялось клиническое наблюдение, дети получали терапию согласно действующим клиническим и методическим рекомендациям. Концентрацию цитокинов, хемокинов и факторов роста в сыворотке крови определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Характеристика	1-я группа, МВС-Д (n = 14)	2-я группа, ИЗС (n = 19)	3-я группа, здоровые дети (n = 16)	Уровень значимости, p*,**
Возраст, годы, Ме (Q1; Q3)	7,47 (4,49; 11,76)	2,68 (1,01; 5,73)	5,24 (3,12; 9,48)	=0,156*
Пол:				=0,243**
Мужской (n; %)	5; 35,7	8; 42,1	6; 37,5	
Женский (n; %)	9; 64,3	11; 57,9	10; 62,5	

* — критерий Манна — Уитни;

** — критерий χ^2 ;

n — количество наблюдений;

Ме — медиана;

Q1; Q3 — интерквартильный размах.

Plex Pro Human Cytokine 48-plex Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1. Всего исследовано

48 иммунологических маркеров (данные представлены в таблице 2). Забор сыворотки крови осуществлялся в остром периоде заболевания (для МВС-Д и ИЗС) и в период ранней реконвалесцен-

Таблица 2

Список цитокинов, хемокинов и факторов роста, исследуемых у пациентов в данном исследовании

Показатель (обозначение)	Название
STACK	Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки
Eotaxin	Эотаксин
Basic FGF	Основной фактор роста фибробластов
G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GF-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
GRO-a	Регулирующий рост онкоген альфа
HGF	Фактор роста гепатоцитов
IFN- α 2	Интерферон альфа 2
IFN- γ	Интерферон гамма
IL-1a	Интерлейкин 1 альфа
IL-1b	Интерлейкин 1 бета
IL-1ra	Антагонист рецептора интерлейкина 1
IL-2	Интерлейкин 2
IL-2Ra	Рецептор интерлейкина 2 альфа
IL-3	Интерлейкин 3
IL-4	Интерлейкин 4
IL-5	Интерлейкин 5
IL-6	Интерлейкин 6
IL-7	Интерлейкин 7
IL-8	Интерлейкин 8
IL-9	Интерлейкин 9
IL-10	Интерлейкин 10
IL-12(p70)	Интерлейкин 12 (гетеродимер p70)
IL-12(p40)	Интерлейкин 12 (гомодимер p40)
IL-13	Интерлейкин 13
IL-15	Интерлейкин 15
IL-16	Интерлейкин 16
IL-17	Интерлейкин 17

Показатель (обозначение)	Название
IL-18	Интерлейкин 18
IP-10	ИФН- γ -индуцируемый белок 10
LIF	Ингибирующий лейкемию фактор
MCP-1	Моноцит-специфический хемоаттрактант 1
MCP-3	Моноцит-специфический хемоаттрактант 3
M-CSF	Макрофагальный колониестимулирующий фактор
MIF	Фактор торможения миграции макрофагов
MIG	Монокин, индуцированный интерфероном γ
MIP-1a	Макрофагальный белок воспаления 1 альфа
MIP-1b	Макрофагальный белок воспаления 1 бета
b-NGF	Фактор роста нервов бета
PDGF-BB	Тромбоцитарный фактор роста BB
RANTES	Хемокин, выделяемый Т-клетками при активации
SCF	Фактор стволовых клеток
SCGF-b	Фактор роста стволовых клеток бета
SDF-1a	Стромальный клеточный фактор 1 альфа
TNF-a	Фактор некроза опухоли альфа
TNF-b	Фактор некроза опухоли бета
TRAIL	Лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли
VEGF	Фактор роста эндотелия сосудов

ции (для МВС-Д), согласие законных представителей детей получено. Исследование одобрено этическим комитетом ДНКЦИБ (протокол № 161 от 08.11.2022).

Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ STATISTICA, версия 7.0 (StatSoft Inc., США). В начале выборка проверялась на нормальность распределения. Если распределение признака отличалось от нормального, описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР): Me (25-й; 75-й процентиля). Если распределение в выборках отличалось от нормального, статистический анализ проводился с использованием критерия Вилкоксона для сравнения результатов в 2 зависимых выборках (в остром периоде и в периоде реконвалесценции) у пациентов с МВС-Д, критерий Манна — Уитни для сравнения параметров между 2 независимыми группами (МВС-Д и ИЗС), критерий Краскела — Уоллиса для 3 независимых групп (МВС-Д, ИЗС, здоровые дети). Сравнительный анализ качественных признаков в 2 независимых группах проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. При числе наблюдений менее 5 применялся метод Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения непрерывных показателей определяли с помощью ROC-анализа в пакете SPSS Statistics (IBM, США).

Результаты исследования

Анализ данных показал, что у пациентов с МВС-Д, как и у больных с ИЗС, по сравнению с группой контроля выявлены отклонения в уровне иммунологических маркеров, при этом в группах с МВС-Д и ИЗС обнаружены как общие, так и отличительные признаки воспаления. На теплограмме (рис. 1) отражена общая тенденция изменения уровня показателей у каждого пациента из 3 групп, где зеленым цветом обозначены минимальные значения изучаемого параметра, желтым — средние, красным — максимальные значения. График демонстрирует, что если у здоровых детей иммунологические маркеры находились в пределах средних значений, то у пациентов с МВС-Д или ИЗС отмечалось значительное отклонение в уровне цитокинов, хемокинов и факторов роста в сторону повышения или снижения параметра. Полученные данные подтверждены статистическим анализом.

Достоверные отличия в уровне цитокинов, хемокинов и факторов роста отмечены для 25 показателей из 48. В таблице 3 представлены уровни маркеров, для которых получена статистически значимая разница между изучаемыми группами. Для пациентов с МВС-Д, в отличие от здоровых детей, было характерно снижение Basic FGF, IFN-a2, IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12(p40), IL-13, IL-18, PDGF-BB, RANTES, TRAIL и повышение

G-CSF, HGF, IL-1ra, IL-2Ra, IL-6, IL-10, IL-16, IP-10, MCP-1, M-CSF, MIG.

пирогенный эффект), IL-2 (активирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток) и TRAIL (играет роль в формировании Т-клеточной памяти). В группе противовоспалительных цитокинов происходит повышение IL-10 (тормозит пролиферативный ответ Т-клеток на антиген и митогены, стимулирует секрецию иммуноглобулинов В-клетками) и снижение IL-4 и IL-13 (стимулируют рост и дифференцировку В-лимфоцитов). При МБС-Д происходит повышение основных факторов роста G-CSF (стимулирует рост и дифференцировку предшественников нейтрофилов), HGF (стимулирует митогенез, играет роль в ангиогенезе, опухолегенезе и регенерации тканей), IP-10 (играет важную роль в реакции печени и по-

Таблица 3

**Уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д, ИЗС
и здоровых детей (статистически значимые различия)**

Показатель, пг/мл	МВС-Д (n = 13), Ме (Q1; Q3)	ИЗС (n = 19), Ме (Q1; Q3)	Здоровые дети (n = 16), Ме (Q1; Q3)	Уровень значимости, p (критерий Краскела – Уоллиса)
Basic FGF	83,4 (0,00; 112,4)	37,85 (28,36; 99,37) °	106,15 (87,66; 123,65) °	$p_{\text{общ}} = 0,011$; $p_{1-2} = 0,499$; $p_{1-3} = 0,108$; $p_{2-3} = 0,002$
G-CSF	184,5 (146,83; 415,4) ^	439,77 (99,73; 1090,51) °	100,176 (87,66; 109,075) °	$p_{\text{общ}} = 0,002$; $p_{1-2} = 0,192$; $p_{1-3} = 0,009$; $p_{2-3} = 0,002$
HGF	520,6 (291,40; 765,2) ^	417,225 (222,14; 1156,72)	262,1 (230,98; 287,17) ^	$p_{\text{общ}} = 0,012$; $p_{1-2} = 1,000$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,054$
IFN-a2	14,1 (0,00; 22,3) ^	16,96 (11,09; 22,28) °	22,28 (22,28; 28,42) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,015$; $p_{1-2} = 0,591$; $p_{1-3} = 0,012$; $p_{2-3} = 0,020$
IL-1a	44,2 (0,00; 88,3) ^	79,81 (13,26; 96,57)	88,25 (79,81; 100,675) ^	$p_{\text{общ}} = 0,030$; $p_{1-2} = 0,127$; $p_{1-3} = 0,014$; $p_{2-3} = 0,074$
IL-1b	2,1 (0,70; 3,6)	1,11 (0,67; 2,3) °	3,3 (3,15; 3,57) °	$p_{\text{общ}} = 0,005$; $p_{1-2} = 0,316$; $p_{1-3} = 0,136$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-1ra	2644,8 (863,81; 3701,4) ^	1646,97 (525,1; 5591,33) °	649,5 (580,785; 745,8) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,035$; $p_{1-2} = 0,924$; $p_{1-3} = 0,013$; $p_{2-3} = 0,043$
IL-2	63,6 (35,00; 79,6) *	7,95 (1,79; 63,61) * °	73,8 (65,69; 91,4) °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,011$; $p_{1-3} = 0,061$; $p_{2-3} < 0,001$
IL-2Ra	249,7 (190,86; 345,2) ^	166,975 (59,56; 260,02)	74,46 (63,39; 81,56) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,058$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,072$
IL-3	0,0 (0,00; 2,5) ^	0,64 (0; 1,13)	2,1 (1,55; 2,77) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,010$; $p_{1-2} = 0,921$; $p_{1-3} = 0,039$; $p_{2-3} = 0,003$
IL-4	0,6 (0,63; 2,3) ^	1,29 (0,72; 2,32)	2,76 (2,32; 2,873) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,001$; $p_{1-2} = 0,549$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-5	278,1 (201,19; 346,3) * ^	78,91 (10,09; 313,03) * °	321,43 (313,03; 362,9) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,001$; $p_{1-2} = 0,019$; $p_{1-3} = 0,048$; $p_{2-3} = 0,001$
IL-6	15,8 (5,67; 36,7)	38,56 (10,6; 210,61) °	5,97 (4,08; 7,48) °	$p_{\text{общ}} = 0,007$; $p_{1-2} = 0,161$; $p_{1-3} = 0,103$; $p_{2-3} = 0,002$
IL-9	229,8 (185,01; 261,2) ^	155,28 (80,39; 261,24) °	257,15 (235,63; 283,865) °	$p_{\text{общ}} = 0,017$; $p_{1-2} = 0,250$; $p_{1-3} = 0,028$; $p_{2-3} = 0,013$
IL-10	20,4 (5,94; 84,6)	14,15 (10,07; 37,23) °	9,61 (7,32; 10,7) °	$p_{\text{общ}} = 0,046$; $p_{1-2} = 0,833$; $p_{1-3} = 0,091$; $p_{2-3} = 0,013$
IL-12(p40)	2,1 (0,00; 7,4) ^	5,5 (2,8; 8,38) °	8,14 (6,905; 9,09) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,003$; $p_{1-2} = 0,078$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,045$
IL-13	9,1 (2,61; 11,4)	4,68 (2,81; 7,83) °	10,32 (10,32; 12,49) °	$p_{\text{общ}} = 0,003$; $p_{1-2} = 0,337$; $p_{1-3} = 0,082$; $p_{2-3} < 0,001$
IL-16	90,1 (72,11; 126,1) ^	72,545 (43,15; 92,63)	47,6 (41,345; 54,69) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,082$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,077$
IL-18	78,0 (36,04; 106,4) ^	54,015 (29,3; 126,85) °	20,04 (15,115; 27,435) ^ °	$p_{\text{общ}} = 0,004$; $p_{1-2} = 0,642$; $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} = 0,020$
IP-10	369,6 (281,50; 1278,5) ^	248,24 (106,79; 943,26) °	48,255 (41,27; 64,05) ^ °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,227$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
MCP-1	52,5 (18,91; 274,2)	43,62 (24,69; 210,16) °	25,33 (19,6; 31,09) °	$p_{\text{общ}} = 0,047$; $p_{1-2} = 0,863$; $p_{1-3} = 0,095$; $p_{2-3} = 0,014$
M-CSF	56,1 (45,36; 79,6) ^	41,18 (29,97; 100,62) °	18,9 (15,585; 22,625) ^ °	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,577$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,001$
MIG	555,6 (212,38; 1005,2) * ^	46,62 (31,1; 99,49) *	39,29 (35,58; 42,855) ^	$p_{\text{общ}} < 0,001$; $p_{1-2} = 0,002$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,653$
PDGF-BB	148,0 (77,27; 189,4) ^	408,3 (83,18; 1341,59)	273,4 (222,95; 398,2) ^	$p_{\text{общ}} = 0,047$; $p_{1-2} = 0,140$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,574$
RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,5) *	10399,99 (4906; 14138,51)	7580,6 (3601,16; 11421,57)	$p_{\text{общ}} = 0,056$; $p_{1-2} = 0,028$; $p_{1-3} = 0,087$; $p_{2-3} = 0,296$
TRAIL	77,6 (67,83; 92,7) ^	88,04 (79,1; 116,43)	106,1 (99,2; 113,74) ^	$p_{\text{общ}} = 0,011$; $p_{1-2} = 0,238$; $p_{1-3} = 0,003$; $p_{2-3} = 0,120$

* — статистически значимые различия между МВС-Д и ИЗС;

^ — статистически значимые различия между МВС-Д и здоровыми детьми;

° — статистически значимые различия между ИЗС и здоровыми детьми.

чек на системные воспаления), М-CSF (стимулирует рост и дифференцировку предшественников моноцитов) [11].

Известно, что одни и те же цитокины могут выполнять разные функции при различных процессах, в связи с чем для подтверждения патогенеза заболевания требуется продолжение исследования.

Для группы ИЗС, в отличие от контроля, было свойственно снижение и повышение тех же показателей, что и при МВС-Д, но более выраженное для Basic FGF ($\downarrow$ в 2,2 раза), G-CSF ($\uparrow$ в 2,4 раза), IL-6 ($\uparrow$ в 2,4 раза). Показатель PDGF-BB (увеличивает приток иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани) у детей с МВС-Д был понижен, а с ИЗС — повышен, в отличие от здоровых детей.

В то же время достоверная разница между группами МВС-Д и ИЗС была обнаружена в уровне лишь 4 маркеров (рис. 2).

При МВС-Д было отмечено снижение уровней IL-2 и IL-5 по сравнению с контрольной группой, но значительно менее выраженное, чем при ИЗС (в 8,0 раз и в 3,5 раза соответственно). IL-2 является провоспалительным цитокином, активирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. IL-5

стимулирует рост В-клеток, увеличивает секрецию секреторного IgA. ИЗС развивается на фоне подавленного клеточного иммунитета, что служит благоприятным фоном для развития септического состояния, ассоциированного с бактериальными возбудителями, в то время как при МВС-Д, вероятно, еще сохранен иммунный ответ на предшествующую дебюту синдрома вирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Для пациентов с МВС-Д было характерно выраженное повышение уровня MIG (хемоаттрактант, который обеспечивает миграцию лейкоцитов в место инфицирования и воспаления): в 12,0 раз по сравнению с детьми с ИЗС. Интересно, что показатель RANTES (провоспалительный хемокин, привлекает лейкоциты в очаг воспаления) при МВС-Д снижался, в то время как при ИЗС повышался в сравнении с контрольной группой.

Изученные лабораторные показатели использовали для проведения ROC-анализа с целью расчета пороговых значений, которые можно было бы применять для дифференциальной диагностики МВС-Д и ИЗС (табл. 4).

Полученные данные выражены в виде графиков (рис. 3). Для подтверждения выявленных

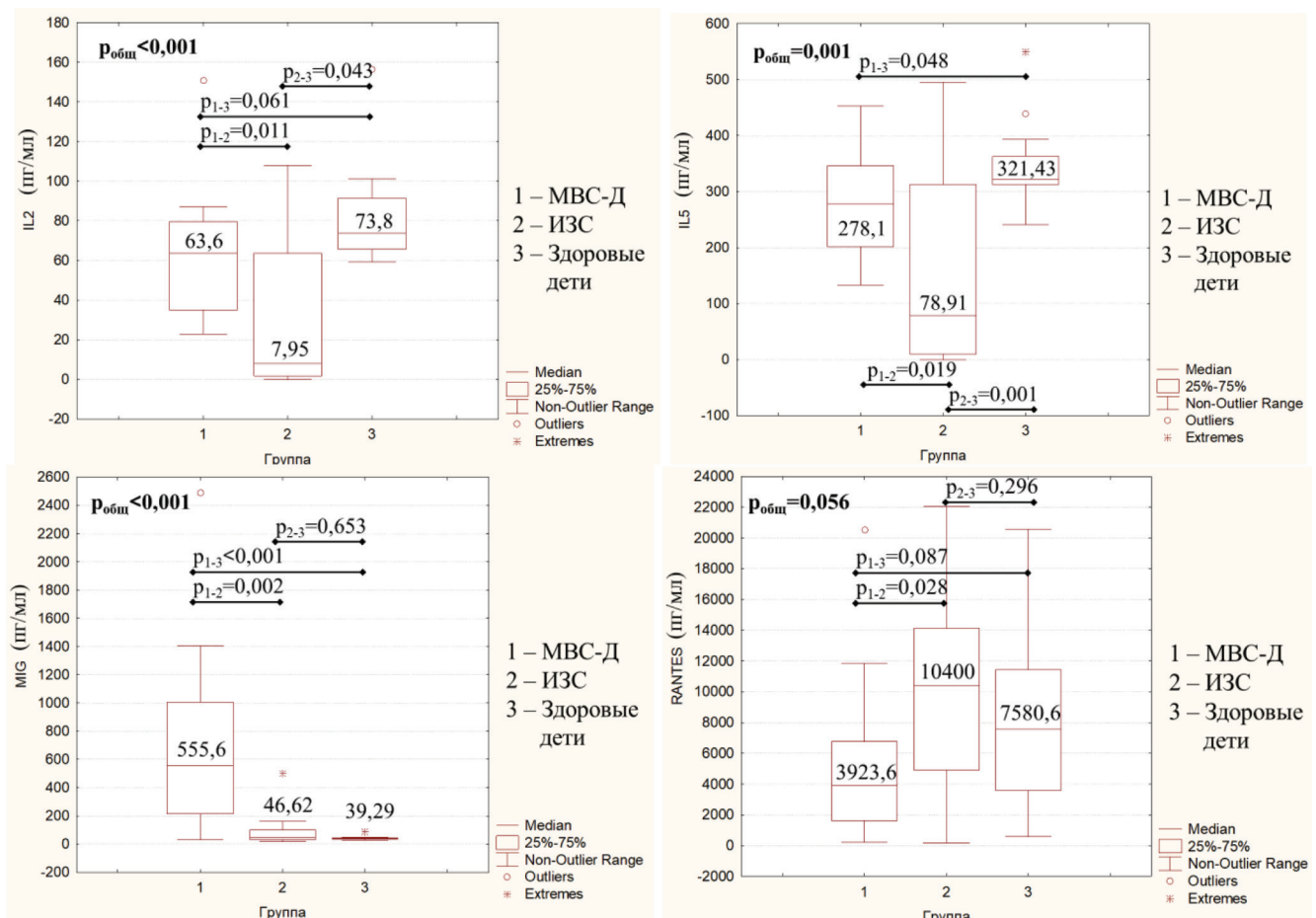


Рис. 2. Диаграммы размаха для IL-2, IL-5, MIG и RANTES в группах с МВС-Д, ИЗС и здоровых детей

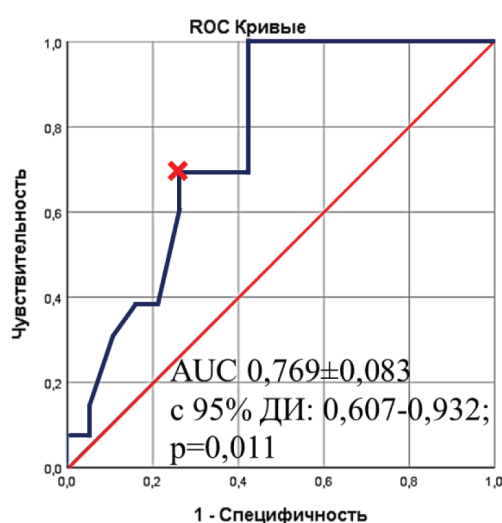
Таблица 4

Иммунологические критерии диагностики МВС-Д

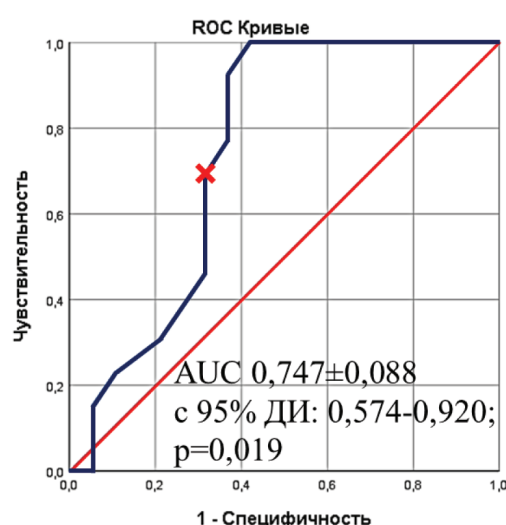
Показатель	Значение (пг/мл)	Данные ROC-анализа	Se; Sp
<i>Показатель $\geq$ указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</i>			
IL-2	≥ 50	AUC $0,769 \pm 0,083$ с 95% ДИ: $0,607 - 0,932$; $p = 0,011$	69,2; 73,7
IL-5	≥ 221	AUC $0,747 \pm 0,088$ с 95% ДИ: $0,574 - 0,920$; $p = 0,019$	69,2; 68,4
MIG	≥ 168	AUC $0,885 \pm 0,074$ с 95% ДИ: $0,740 - 1,000$; $p = 0,002$	84,6; 90,0
<i>Показатель $\leq$ указанного значения свидетельствует о большей вероятности МВС-Д</i>			
RANTES	≤ 5292	AUC $0,738 \pm 0,096$ с 95% ДИ: $0,550 - 0,925$; $p = 0,028$	61,1; 75,0

Se — чувствительность;

Sp — специфичность.

IL-2 ≥ 50 пг/мл

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

IL-5 ≥ 221 пг/мл

Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

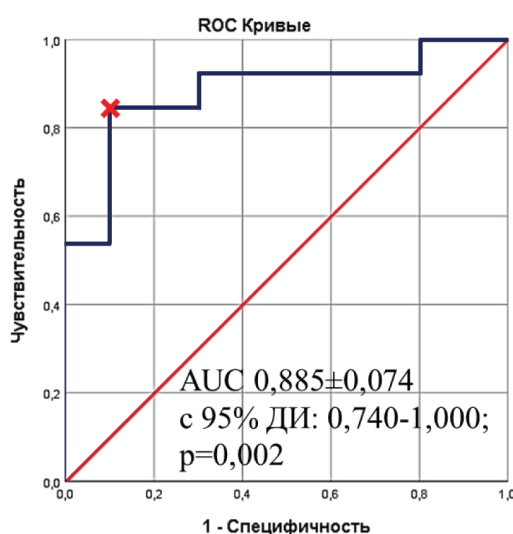
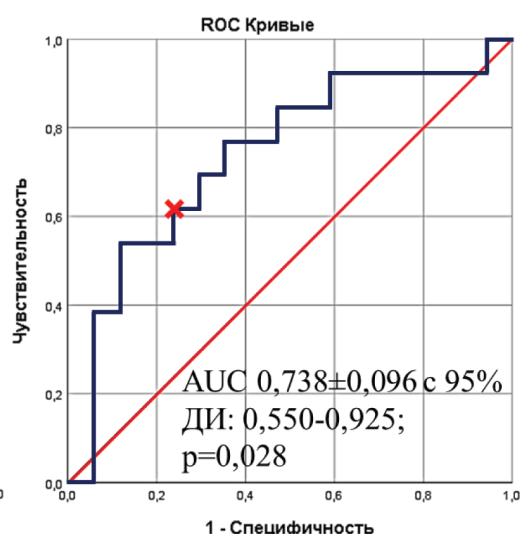
MIG ≥ 168 пг/млRANTES ≤ 5292 пг/мл

Рис. 3. ROC-кривая диагностической способности показателей цитокинов и хемокинов в выявлении группы пациентов с высокой степенью вероятности течения МВС-Д (в отличие от пациентов с ИЗС)

тенденций, а также повышения чувствительности и специфичности использования выделенных критериев необходимо проведение дальнейших исследований с включением большего количества наблюдений, увеличением числа наблюдаемых групп и разработки математической модели дифференциальной диагностики МВС-Д на основе иммунологических маркеров.

Следующим этапом исследования стал анализ уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д в динамике: острый процесс и период реконвалесценции. В таблице 5 представлены показатели, различия в которых оказались статистически значимыми, а также маркеры, которые предлагается использовать в качестве критериев дифференциальной диагностики с ИЗС.

В группе пациентов с МВС-Д для большинства изучаемых иммунологических маркеров обнаружена тенденция к нормализации показателей к моменту выписки из стационара: отмечалось значительное снижение уровня IL-1ra, IL-2Ra IL-6, IL-10, IP-10, MIG и медленное повышение уровня RANTES до тех же значений, что и у здоровых лиц. Показатель IL-2 оставался по-прежнему низким. В то же время IL-5 и IL-7 в период выздоровления продолжали снижаться. Показатель IL-12p40 оставался в пределах нормальных значений на протяжении всего периода заболевания.

Обсуждение

Цитокины и хемокины играют жизненно важную роль в инициации, пролонгации или подавлении иммунного ответа при любой инфекции, в том числе и при COVID-19. Данные иммуноло-

гического обследования с определением уровня цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д, полученные в настоящей работе, в большинстве случаев согласуются с результатами, опубликованными другими исследователями.

DeBiasi R.L. et al. (2021) определяли уровни цитокинов у пациентов с МВС-Д (n=33) и у детей с подозрением на МВС-Д, но в дальнейшем не подтвержденным (n=9). Уровни цитокинов sIL2R (p=0,039), IL-10 (p=0,029) и IL-6 (p=0,005) были значительно выше у больных с МВС-Д, чем у детей с другими заболеваниями со сходной клинической картиной [12].

В работе Rey-Jurado E. et al. (2022) группа пациентов с МВС-Д характеризовалась повышением уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-18, IFN-γ и IL-17A, что согласуется с результатами настоящего исследования [13].

Diorio C. et al. (2020) были проанализированы 3 группы пациентов (n=20): с МВС-Д (n=6), легкой и тяжелой формой НКИ (n=5 и n=9 соответственно). Установлено, что сумма уровней TNF-α и IL-10 была значительно выше у пациентов с МВС-Д, чем с тяжелой формой НКИ, что косвенно указывало на нарушение функции врожденного иммунитета [14].

Porritt R. A. et al. (2021) отмечали тяжелую Т-клеточную лимфопению, высокую активацию Т-клеток и увеличение CX3CR1 + CD8 + Т-клеток при МВС-Д. При данном синдроме наблюдалось повышение уровней IFN-γ, TNF-α, IL-6, IL8, IL-10 и IL-1β, причем у тяжелобольных пациентов нарушения регуляции были более выраженные, чем у пациентов с легким течением. Общий цитокиновый профиль был схож при МВС-Д и БК, за ис-

Таблица 5

Уровень цитокинов, хемокинов и факторов роста у пациентов с МВС-Д при поступлении и выписке из стационара

Показатель, пг/мл	Острый период (n = 13), Ме (Q1; Q3)	Период реконвалесценции (n = 9), Ме (Q1; Q3)	Уровень значимости*, p
IL-1ra	2644,8 (863,81; 3701,43)	427,98 (0; 714,65)	0,017
IL-2	63,6 (35,0; 79,63)	63,61 (35; 79,63)	0,686
IL-2Ra	249,7 (190,86; 345,24)	127,15 (70,83; 233,97)	0,025
IL-5	278,1 (201,19; 346,26)	201,19 (179,84; 241,07)	0,043
IL-6	15,8 (5,67; 36,66)	4,08 (1,21; 5,67)	0,018
IL-7	13,6 (10,4; 18,12)	12,01 (5,17; 16,64)	0,018
IL-10	20,4 (5,94; 84,61)	5,94 (3,15; 7,78)	0,012
IL-12p40	633,1 (273,49; 816,45)	273,49 (273,49; 633,12)	0,028
IP-10	369,6 (281,5; 1278,54)	166,41 (142,15; 238,61)	0,036
MIG	555,6 (212,38; 1005,22)	87,79 (79,66; 210,77)	0,025
RANTES	3923,6 (1595,82; 6766,51)	5438,98 (3973,44; 7616,73)	0,173

* — критерий Вилкоксона.

ключением IL-8, который при БК был в пределах нормы. По данным протеомного анализа были выявлены маркеры воспаления и аялмины (молекулярный фрагмент, ассоциированный с клеточным повреждением), такие как SERPINA3, СРБ, гаптоглобин, зонулин, липополисахарид-связывающий белок, CD14, S100A8 и S100A9 (кальпротектин) [15].

Следует учитывать, что уровни цитокинов и хемокинов, приводимые в различных публикациях, могут значительно различаться в зависимости от сроков отбора проб, выбора возрастных когорт и используемых методов, тем важнее определить те показатели, которые вне зависимости от применяемого метода могут быть использованы в рутинной клинической практике.

Заключение

При МВС-Д в дебюте заболевания наблюдаются достоверно значимые различия в иммунологических показателях по сравнению с ИЗС: более высокие уровни ИЛ-2, ИЛ-5, MIG и более низкие уровни RANTES. Данные маркеры могут быть использованы в качестве критериев для дифференциальной диагностики заболеваний. В группе пациентов с МВС-Д для большинства изучаемых иммунологических маркеров обнаружена тенденция к нормализации показателей к моменту выписки из стационара. Ограничением исследования является небольшое количество наблюдений, однако полученные результаты позволяют предполагать, что выделенные иммунологические показатели в дальнейшем могут использоваться в качестве дополнительных критериев для дифференциальной диагностики между МВС-Д и ИЗС. Требуется дальнейшее проведение исследования с увеличением размера выборки.

Литература

1. Nikolopoulou G. B., Maltezou H. C. COVID-19 in children: where do we stand? //Archives of medical research. — 2022. — Т. 53. — №. 1. — С. 1-8.
2. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А.А. Андреев [и др.]; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. — СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2023. — 260 с. — ISBN 978-5-94277-103-4.
3. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. — 2020. — Т. 395. — №. 10237. — С. 1607-1608.
4. Беседина, Е.А. Мультисистемный воспалительный синдром или Kawasaki-подобный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19 / Е.А. Беседина, Т.В. Буркова // Медицинский вестник Юга России. — 2023. — Т. 14, № 2. — С. 76–83
5. Fabi M. et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis //European journal of pediatrics. — 2023. — Т. 182. — №. 11. — С. 4889-4895.
6. Lee P. I., Hsueh P. R. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder fol-

lowing COVID-19 //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2023. — Т. 56. — №. 2. — С. 236-245.

7. Avcu G. et al. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge //Journal of paediatrics and child health. — 2023. — Т. 59. — №. 4. — С. 667-672.

8. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / Е.В. Крюков, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин. — СПб., 2021. — 36 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46333748>

9. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / А.С. Поляков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 161–171. — <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43065813>

10. Джаксыбаева, И. Иммунологические особенности у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с SARS-CoV-2 / И. Джаксыбаева, Р. Боранбаева, Г. Ташенова // Актуальные вопросы практической педиатрии. — 2023. — Т. 1, № 1. — С. 86–88.

11. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. — СПб: Фолиант, 2018. — 512 с.

12. DeBiasi, R.L. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu, A. Krishnan [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2021. — Vol. 237. — P. 125–135. e18.

13. Rey-Jurado, E. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort / E. Rey- Jurado, Y. Espinosa, C. Astudillo, L.J. Cortés [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2022. — Vol. 150, № 5. — P. 1074–1085. e11.

14. Diorio, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS – CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella, K.O. cNerney [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2020. — Vol.130, № 11. — P. 5967–5975.

15. Porritt, R.A. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, A. Binek, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2021. — Vol. 131, № 20.

References

1. Nikolopoulou G. B., Maltezou H. C. COVID-19 in children: where do we stand? //Archives of medical research. — 2022. — Т. 53. — №. 1. — С. 1-8.
2. Infekcija, vyzvannaja SARS-CoV-2 / A. A. Andreenko, Ju. V. Andrejchuk, V. G. Arsent'ev [et al.]. Saint Petersburg, 2023. 260 c. — ISBN 978-5-94277-103-4.
3. Riphagen S. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic //The Lancet. — 2020. — Т. 395. — №. 10237. — С. 1607-1608.
4. Besedina, E.A. Mul'tisistemny'j vospalitel'ny'j sindrom ili Kawasaki-podobny'j sindrom u detej, associirovanny'j s COVID-19 / E.A. Besedina, T.V. Burkova // Medicinskij vestnik Yuga Rossii. — 2023. — Т. 14, № 2. — С. 76-83 (in Russ.)
5. Fabi M. et al. Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, and adenoviral infection: a scoring system to guide differential diagnosis //European journal of pediatrics. — 2023. — Т. 182. — №. 11. — С. 4889-4895.
6. Lee P. I., Hsueh P. R. Multisystem inflammatory syndrome in children: A dysregulated autoimmune disorder following COVID-19 //Journal of Microbiology, Immunology and Infection. — 2023. — Т. 56. — №. 2. — С. 236-245.

7. Avcu G. et al. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge // Journal of paediatrics and child health. — 2023. — Т. 59. — №. 4. — С. 667-672.
8. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): Учебное пособие/ Kryukov E.V., Shulenin K.S., Cherkashin D.V.- SPb., 2021.- 36s. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46333748> (in Russ.)
9. Prognosticheskoe znachenie nekotorykh gematologicheskikh sindromov pri infekcii, vy'zvannoj SARS-COV-2/ Polyakov A.S., Kozlov K.V., Lobachev D.N. i dr.// Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa.- 2020.- Т. 6, No 2.- С. 161-171. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43065813> (in Russ.)
10. Dzhaksy'baeva, I. Immunologicheskie osobennosti u detej s mul'tisistemny'm vospalitel'ny'm sindromom, associirovanny'm s SARS-COV-2/ I. Dzhaksy'baeva, R. Boranbaeva, G. Tashenova// Aktual'ny'e voprosy' prakticheskoy pediatrii. — 2023. — Т. 1, № 1. — С. 86-88. (in Russ.)
11. Simbircev A.S. Citokiny' v patogeneze i lechenii zabolevanij cheloveka / A.S. Simbircev — SPb: Foliant, 2018. — 512 s. (in Russ.)
12. DeBiasi, R.L. Multisystem inflammatory syndrome of children: subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing / R.L. DeBiasi, A.S. Harahsheh, H. Srinivasalu, A. Krishnan [et al.] // The Journal of Pediatrics. — 2021. — Vol. 237. — P. 125–135. e18.
13. Rey-Jurado, E. Deep immunophenotyping reveals biomarkers of multisystemic inflammatory syndrome in children in a Latin American cohort / E. Rey- Jurado, Y. Espinosa, C. Astudillo, L.J. Cortés [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. — 2022. — Vol. 150, № 5. — P. 1074–1085. e11.
14. Diorio, C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS – CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella, K.O. cNerney [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2020. — Vol.130, № 11. — P. 5967–5975.
15. Porritt, R.A. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children / R.A. Porritt, A. Binek, L. Paschold, M.N. Rivas [et al.] // Journal of Clinical Investigation. — 2021. — Vol. 131, № 20.

Авторский коллектив:

Константинова Юлия Евгеньевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующая 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

Вильниц Алла Ароновна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@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

Жганов Константин Валерьевич — и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., член-корреспондент РАН, тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: niidi@niidi.ru



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕКОМБИНАНТНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С.А. Сокотун, А.И. Симакова, А.О. Михайлов, Н.Г. Плехова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Experience in using specific recombinant monoclonal antibodies in comorbid patients with coronavirus infection

S.A. Sokotun, A.I. Simakova, A.O. Mikhailov, N.G. Plekhova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Резюме

Введение: на фоне продолжающейся заболеваемости коронавирусной инфекцией подбор терапии зачастую требует индивидуальных подходов, особенно у коморбидных пациентов. Несмотря на появление методов специфической профилактики и новых противовирусных препаратов, существуют группы риска тяжелого течения заболевания и высокой летальности.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения SARS-CoV-2-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы: проведено ретроспективное исследование по оценке клинической эффективности применения вирус-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией, находившихся на стационарном лечении в 2022 г. Проанализировано 244 истории болезни пациентов (средний возраст $60,0 \pm 14,2$ года) с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Первую группу составили пациенты, получавшие моноклональные вирус-нейтрализующие антитела (монотерапия Сотровимабом, либо Регданвимабом, комбинированная терапия Казиривимаб и Имдевимаб, либо Бамланивимаб и Этесевимаб), а вторую – пациенты без терапии. Все пациенты были коморбидны. Наиболее часто наблюдались следующие нозологии: гипертоническая болезнь (74,1%), хроническая болезнь почек (55,2%), злокачественные новообразования (31%), 1–3 степень ожирения (22,4%), сахарный диабет (17,2%) и аутоиммунные заболевания (17,2%). В группах сравнения оценивали длительность течения заболевания, площадь поражения легочной ткани, длительность респираторной поддержки, процент осложнений, необходимость использования иммуносупрессивной терапии, а также процент летальных исходов.

Результаты: длительность болезни пациентов, получивших моноклональные вирус-нейтрализующие антитела, составила $16,0 \pm 8,1$ дней, площадь поражения легочной ткани в среднем $14,9 \pm 13,0\%$, длительность респираторной поддержки $2,2 \pm 3,1$ дней, осложнения коронавирусной инфекции отмечены у 31%, летальность снизилась до 1,7%. У пациентов без терапии указанными препаратами осложнения заболевания были обнаружены

Abstract

Introduction: against the background of the ongoing incidence of coronavirus infection, the selection of therapy often requires individual approaches, especially in comorbid patients. Despite the emergence of specific prevention methods and new antiviral drugs, there are risk groups for severe disease and high mortality.

Target. To evaluate the effectiveness and safety of the use of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies for the treatment of comorbid patients with coronavirus infection.

Materials and methods: A retrospective study was conducted to evaluate the clinical efficacy of virus-neutralizing antibodies for the treatment of comorbid patients with coronavirus infection who were hospitalized in 2022. A total of 244 patient records (mean age 60.0 ± 14.2 years) with confirmed SARS-CoV-2 coronavirus infection were analyzed. The first group consisted of patients who received monoclonal virus-neutralizing antibodies (monotherapy with Sotrovimab or Regdanvimab, combination therapy with Casirivimab and Imdevimab, or Bamlanivimab and Etesevimab), and the second group consisted of patients without therapy. All patients were comorbid. The most frequently observed nosologies were: hypertension (74.1%), chronic kidney disease (55.2%), malignant neoplasms (31%), 1–3 degree of obesity (22.4%), diabetes mellitus (17.2%), and autoimmune diseases (17.2%). In the comparison groups, the duration of the disease, the area of lung tissue damage, the duration of respiratory support, the percentage of complications, the need to use immunosuppressive therapy, as well as the percentage of fatal outcomes, were assessed.

Results: The duration of the disease in patients who received monoclonal virus-neutralizing antibodies was 16.0 ± 8.1 days, the area of lung tissue damage was on average $14.9 \pm 13.0\%$, the duration of respiratory support was 2.2 ± 3.1 days, complications of coronavirus infection were noted in 31%, the mortality rate decreased to 1.7%. In patients without therapy with these drugs, complications of the disease were detected 2 times more often – in 64% of cases, the duration of the disease was 20.0 ± 6.1 days, the area of lung tissue damage was on average $21.7 \pm 12.1\%$, and the duration of respiratory support was 8.0 ± 6.1 days. Immunosuppressive therapy was used significantly more often in patients without therapy with antiviral monoclonal antibodies (51.2%) than with it (3.4%). A study of the clinical efficacy of

в 2 раза чаще — в 64 % случаев, длительность заболевания составляла $20,0 \pm 6,1$ дней, площадь поражения легочной ткани составляла в среднем $21,7 \pm 12,1$ %, а длительность респираторной поддержки — $8,0 \pm 6,1$ дней. Иммуносупрессивная терапия значительно чаще применялась пациентам без терапии противовирусными моноклональными антителами (51,2 %), чем с ней (3,4 %). Изучение клинической эффективности различных моноклональных антител показало преимущество в использовании Регданвимаба у коморбидных пациентов, на что указывало отсутствие летальных исходов и сокращение сроков заболевания до $9,8 \pm 4,8$ дней.

Выводы: препараты синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при условии их использования в ранние сроки болезни значительно уменьшают тяжесть течения коронавирусной инфекции, развитие осложнений и значимо снижают летальность у коморбидных пациентов.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, моноклональные антитела, иммунитет, лечение, коморбидные пациенты.

Введение

Начиная с 2019 г., продолжают диагностироваться случаи коронавирусной инфекции, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2. Вначале медицинское сообщество сосредоточило свои силы на поиске эффективных противовирусных препаратов, в связи с чем использовались самые разные группы лекарств — противомаларийные, антиретровирусные, индукторы интерферонов, антибактериальные и глюкокортикоиды [1]. В настоящее время определены группы риска по тяжелому течению и высокой летальности, что требует значительной коррекции их терапии [2]. Известно, что особо уязвимыми группами являются лица с сердечно-сосудистыми, эндокринологическими, аутоиммунными, гематологическими, лимфопролиферативными заболеваниями, пациенты с хронической почечной патологией [3]. Начиная с 2022 г., на территории Российской Федерации зарегистрированы препараты нейтрализующих моноклональных антител против SARS-CoV-2, оказывающие влияние на репликацию вируса и снижающие период вирусемии [4]. Исследования клинической эффективности данной группы препаратов находятся в начальной стадии, и практически не приведены данные опыта их использования для лечения коморбидных пациентов при коронавирусной инфекции.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения SARS-CoV-2-нейтрализующих антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.

various monoclonal antibodies showed an advantage in using Regdanvimab in comorbid patients, as indicated by the absence of fatal outcomes and a reduction in the duration of the disease to 9.8 ± 4.8 days.

Conclusions: Preparations of synthetic recombinant monoclonal neutralizing antibodies to SARS-CoV-2, provided that they are used in the early stages of the disease, significantly reduce the severity of coronavirus infection, the development of complications and significantly reduce mortality in comorbid patients.

Key words: coronavirus infection, monoclonal antibodies, immunity, treatment, comorbid patients.

Материалы и методы исследования

Проанализировано 244 истории болезни пациентов с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, в возрасте от 24 до 92 лет, которые проходили стационарное лечение в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 в период циркуляции варианта «Омикрон» SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации с января по март 2022 г. Пациенты были не вакцинированы. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по определению наличия РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на использование SARS-CoV-2-нейтрализующих антител, включенных во временные методические рекомендации. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при Краевой клинической больнице № 2 (г. Владивосток), протокол № 2/1 от 01.12.2021.

Для анализа сведений из историй болезни использовали следующие критерии включения:

- длительность заболевания на момент поступления в стационар от 3 до 6 сут;
- подтвержденная методом ПЦР коронавирусная инфекция, ассоциированная с SARS-CoV-2;
- наличие пневмонии по данным компьютерной томографии;
- наличие сопутствующих заболеваний — гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), миело- и лимфопролиферативные заболевания, хроническая болезнь почек (ХБП);

— уровень С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/л.

Пациенты были разделены на 2 группы.

Первой группе на фоне основной терапии вводились нейтрализующие SARS-CoV-2 противовирусные моноклональные антитела после получения согласия, а именно: комбинация препаратов Казиривимаб (120 мг/мл) и Имдевимаб (120 мг/мл, $n = 20$ чел) или Бамланивимаб (2800 мг) и Этесевимаб (2800 мг, $n = 20$ чел.), либо монотерапия Сотровимабом (500 мг, $n = 20$ чел) или Регданвимабом (40 мг/кг, $n = 20$ чел.). Введение лекарственных препаратов происходило в 1-е сутки поступления в стационар.

Во вторую группу были включены пациенты, не давшие согласие на введение моноклональных антител к структурным компонентам коронавируса SARS-CoV-2 ($n = 164$ чел.). Всем больным назначалась стандартная терапия, согласно актуальной версии Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В зависимости от клинической ситуации и особенностей течения инфекции в дальнейшем принималось решение о назначении упреждающей иммуносупрессивной терапии системными глюкокортикостероидами или ингибиторами провоспалительных цитокинов.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты исследования

Учитывая особенности региональной маршрутизации пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией в Приморском крае, в инфекционное отделение Клинической краевой больницы № 2 направлялись коморбидные пациенты, имевшие несколько сопутствующих заболеваний, а также пациенты, находившиеся на программном гемодиализе, по поводу хронической почечной недостаточности и после перенесенных чрескожных коронарных вмешательств и аортокоронарного шунтирования. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составлял $60,0 \pm 14,2$ года. При этом доля мужчин и женщин была неравнозначной за счет преобладания последних — 67%. Среднее время от момента появления первых клинических симптомов коронавирусной инфекции до подтверждения заболевания и госпитализации в стационар по клиническим показаниям составляло $3,3 \pm 2,7$ дня. Различий между вышеуказанными показателями групп пациентов, получавших и не получавших моноклональные антитела, не установлено.

При анализе коморбидности пациентов у 74,1% первой группы и 59,1% второй группы встречалась

гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек — у 55,2% и 57,0% соответственно (рис. 1). Наиболее часто причинами ХБП были либо вторично сморщенные почки в исходе гипертонической болезни, либо нефросклероз в исходе диабетической нефропатии, причем все пациенты с этой патологией имели сопутствующую гипертонию и/или сахарный диабет. Больные с наличием злокачественных заболеваний лимфоидной (Ходжкинская и неходжкинская лимфомы, макроглобулинемия Вальденстрема) и кроветворной ткани (множественная миелома, острые и хронические миелоидный и лимфоидные лейкозы) составляли 31% в первой и 26,8% во второй группе и в качестве сопутствующей болезни также имели артериальную гипертензию. Такие пациенты часто поступали в стационар в промежутках между очередным курсом химиотерапии, иногда с впервые установленным диагнозом, что требовало инициации специфической терапии и постоянного наблюдения врача-гематолога. Ишемическая болезнь сердца была у 29,3% пациентов 1 группы и у 42,7% пациентов 2 группы. Пациенты с различными формами ИБС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия высокого функционального класса и риска) в большинстве случаев требовали постоянного участия врача-кардиолога для согласования тактики лечения, в том числе и при выборе противотромботической терапии. Ожирение 1 — 3 степени чаще являлось сопутствующим заболеванием у пациентов с сахарным диабетом и гипертонической болезнью, у 5 пациентов было морбидным (индекс массы тела составлял более 40 кг/м^2). 22,4% пациентов 1 группы и 29,9% пациентов 2 группы имели различную степень ожирения. Пациенты с сахарным диабетом составляли 17,2%, так же, как и с наличием аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) против 21,3% и 12,4% в группе сравнения. Часто течение диабета было декомпенсированным, отмечалась высокая вариабельность гликемии, что требовало постоянного динамического наблюдения, оптимизации сахароснижающей терапии и инициации инсулинотерапии в базис-боллусном режиме при тесном взаимодействии с врачом-эндокринологом.

При наличии тяжелой сопутствующей патологии применение противовирусных препаратов первого выбора при среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции (Фавипиравир и Ремдесевир) может быть ограничено противопоказаниями к использованию либо выраженными побочными эффектами [5]. Таким пациентам назначались только препараты Интерферона 2 бета и Умифеновир, что сопровождалось прогрессией заболевания, более частым развитием тяжелых осложнений, таких как дыхательная недостаточ-

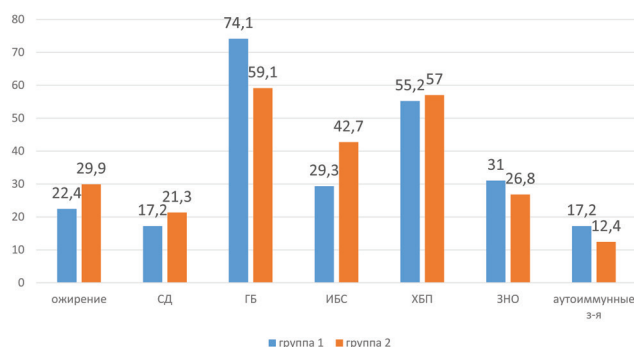


Рис. 1. Структура сопутствующей патологии у пациентов с коронавирусной инфекцией, %: группа 1 — пациенты, получавшие препараты моноклональных антител против коронавирусной инфекции, $n=80$; группа 2 — пациенты на стандартной противовирусной терапии без назначения моноклональных антител, $n=164$; СД — сахарный диабет 2 типа, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХБП — хроническая болезнь почек, ЗНО — злокачественные новообразования

ность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, кровотечение и тромбоз. Все вышеперечисленное служило основанием для прерогативы в назначении противовирусных моноклональных антител данной когорте больных.

Продолжительность болезни оценивалась с момента появления клинических симптомов заболевания и получения положительного результата носогастрального смыва на коронавирус SARS-CoV-2 методом ПЦР на амбулаторном этапе, включала периоды до поступления в стационар, стационарное лечение и наблюдение за пациентом вплоть до отрицательного результата на наличие вируса. У пациентов, получавших лечение противовирусными моноклональными антителами, она была короче на 4 дня и составила в среднем $16,0 \pm 8,1$ дней, тогда как в группе без использования моноклональных антител — $20,0 \pm 6,1$ дней (табл.). Таким

образом, отмечалось уменьшение продолжительности болезни с более ранним восстановлением трудоспособности у пациентов 1 группы. У пациентов 2 группы продолжительность болезни была больше за счет более длительного вирусовыделения, более тяжелого течения, статистически значимые различия данного показателя отсутствовали. Разница в площади поражения легочной ткани у лиц без использования моноклональных антител составляла в среднем $21,7 \pm 12,1\%$, тогда как у пациентов 1 группы — $14,9 \pm 13,0\%$ и была статистически значима ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов 1 группы существенно уменьшалась длительность респираторной поддержки с использованием высокопоточного кислорода через лицевую маску до $2,2 \pm 3,1$ дней ($p < 0,05$) против $8,0 \pm 6,1$ дней в группе контроля.

Отмечены статистически значимые различия между 2 выборками в развитии осложнений коронавирусной инфекции, таких как острый респираторный дистресс-синдром, появление или нарастание дыхательной недостаточности в динамике, а также перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких, развитие сепсиса, бактериальные осложнения, неконтролируемая гипертермия. Так, осложнения заболевания встречались у 31% в группе пациентов при терапии противовирусными моноклональными антителами, а без нее обнаруживались в 2 раза чаще и составляли 64% (рис. 2). Также при использовании вируснейтрализующих антител статистически значимо снизилась летальность в 5,8 раза, до 1,7% по сравнению с группой контроля (9,8%). Назначение по клиническим показаниям иммуносупрессантов, таких как Олокизумаб, Барицитиниб, Тоцилизумаб, Левилимаб, используется с целью упреждающей «цитокиновый шторм» терапии и предотвращения тяжелого течения коронавирусной инфекции. Иммуносупрессия в 15 раз чаще применялась пациентам без терапии противовирусными моноклональными антителами (51,2%), чем с ней (3,4%).

Таблица

Клинические показатели коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией

Характеристика пациентов	Длительность кислородной поддержки, дни	Площадь поражения легочной ткани, %	Длительность болезни, дни
Пациенты без терапии МКА	$8,0 \pm 6,1$	$21,7 \pm 12,1$	$20,0 \pm 4,7$
Пациенты, получавшие МКА	$2,2 \pm 2,6^*$	$14,9 \pm 13,0^*$	$16,0 \pm 5,1$
Монотерапия Сотровимабом	$3,6 \pm 0,9$	$16,8 \pm 3,3^*$	$16,8 \pm 3,6$
Монотерапия Регданвимабом	$1,5 \pm 0,5$	$10,1 \pm 3,2^*$	$14,4 \pm 5,5$
Комбинация препаратов Казиривимаб и Имдевимаб	$2,8 \pm 1,2$	$19,0 \pm 3,0^*$	$18,2 \pm 3,3$
Комбинация препаратов Бамланивимаб и Этесевимаб	$1,9 \pm 0,7$	$13,9 \pm 3,5$	$16,0 \pm 5,4$

МКА — моноклональные антитела;

* различия между показателями значимы при $p < 0,05$.

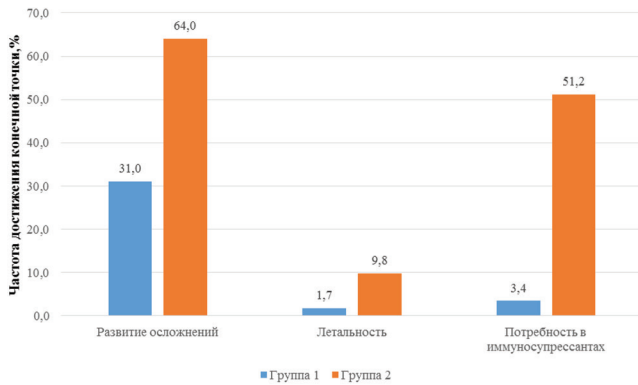


Рис. 2. Частота встречаемости исходов и осложнений коронавирусной инфекции, %: группа 1 — пациенты, получавшие препараты моноклональных антител против коронавирусной инфекции, $n = 80$; группа 2 — пациенты на стандартной противовирусной терапии без назначения моноклональных антител, $n = 164$

При сравнительном анализе эффективности терапии коронавирусной инфекции между препаратами моноклональных антител минимальная продолжительность болезни наблюдалась при использовании препарата Регданвимаб, она составляла $14,4 \pm 5,5$ дней против от $16,0 \pm 5,4$ до $18,2 \pm 3,3$ дней при других комбинациях ($p > 0,05$) (см. табл.). У таких пациентов также отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение тяжести течения заболевания и патологических изменений паренхимы легких до $10,1 \pm 3,2\%$ площади поражения. Наибольшая площадь поражения легочной ткани по данным МС КТ отмечалась у пациентов, получавших комбинацию Казиривимаба и Имдевимаба, и составила $19,0 \pm 3,0\%$. Наименее продолжительный период кислородотерапии отмечен для пациентов, получавших комбинацию препаратов Бамланивимаб и Этесевимаб ($1,9 \pm 0,7$ дня) либо Казиривимаб и Имдевимаб ($2,8 \pm 1,2$ дня), тогда как при монотерапии Сотровимабом он составил $3,6 \pm 0,9$ дня ($p > 0,05$). При сравнении эффективности использования моноклональных антител между собой в зависимости от наличия осложнений, летальных исходов и потребности в иммуносупрессивной терапии мы видим, что наименьшее количество осложнений наблюдалось у пациентов, получивших в 1-е сутки госпитализации Регданвимаб (17,6%), данный показатель был статистически значимый, при сравнении с группами пациентов, принимавших Казиривимаб и Имдевимаб либо Сотровимаб (60% и 54,5% соответственно). Летальных случаев и потребности в терапии иммуносупрессантами также не было отмечено у пациентов при использовании Регданвимаба (рис. 3). На фоне терапии Сотровимабом необходимость в использовании упреждающей иммуносупрессии была у 18,2%, летальные исходы были в 9,1% случаев.

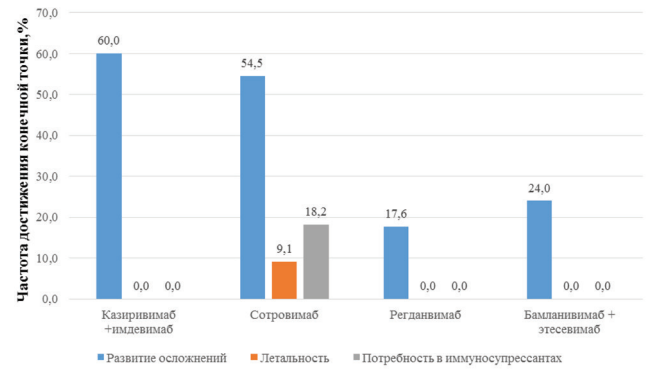


Рис. 3. Частота встречаемости осложнений и исходов у пациентов, леченных моноклональными антителами против коронавирусной инфекции, %

Обсуждение

Поскольку у пациентов эндокринологического, онкогематологического профиля и при других сопутствующих хронических заболеваниях вирусная инфекция COVID-19 зачастую приобретает тяжелое течение, есть необходимость использования тактики раннего применения моноклональных антител к специфическим белкам коронавируса [6–8]. Альтернативным профилактическим методом могла бы быть вакцинация у коморбидных пациентов, которая если не всегда предотвращала заражение, то способствовала более легкому течению заболевания, но с учетом частых мутаций вируса SARS-CoV-2 и иммуносупрессии у пациентов групп риска, после вакцинации зачастую не происходило формирование антител. Это дает преимущество в использовании моноклональных антител над вакцинацией у иммунокомпрометированных пациентов, так как связано с их избирательным связыванием с определенным участком возбудителя, быстрым достижением эффекта и высокой терапевтической эффективностью [4]. На территории Российской Федерации и в целом в мире такие биопрепараты появились практически одновременно, с небольшим интервалом, что определяет потребность в оценке эффективности проводимой терапии с применением лекарственных средств нового поколения [9, 10]. Применение таких препаратов позволило ускорить период элиминации вируса, снижало риски развития возможных осложнений у возрастных пациентов с сопутствующей патологией, что доказано в нашем исследовании. Сравнивая клиническое течение коронавирусной инфекции на фоне хронических заболеваний у пациентов, получавших и не получавших моноклональные антитела, мы пришли к заключению об эффективности использования противовирусных моноклональных антител. Это подтверждается уменьшением количества дней на кислородной поддержке, снижени-

ем количества возникающих осложнений и смертности у пациентов, принимавших указанные препараты. При введении моноклональных антител наблюдалась не только более быстрая элиминация возбудителя, но и инактивация вирусных частиц, а соответственно, не происходило парадоксальной реакции иммунной системы в виде «цитокинового шторма», требующей использования упреждающих иммунных препаратов. Ввиду того, что у пациентов 1 группы вирус быстрее элиминировался и уменьшалось время экспозиции по представлению вируса иммунорегуляторным клеткам, снижалась вероятность неконтролируемой их активации и запуска иммуноопосредованных некробиотических процессов. Данный тезис находит подтверждение в минимальной потребности в использовании иммуносупрессивной терапии. Различия в эффективности противовирусных моноклональных антител при терапии коморбидных пациентов, на наш взгляд, связаны с возможными генными мутациями вируса, что также обсуждается в публикации [11]. Так, наименьшая эффективность отмечена при использовании комбинации препаратов Казиривимаба и Имдевиваба и монотерапии Сотровимабом. В результате мутагенеза появляются ускользающие из-под противовирусного контроля новые штаммы, способные вызывать рецидив вирусемии и продолжение клинической симптоматики COVID-19 [12]. В нашем исследовании у 3 пациентов с наличием хронического миелолейкоза вирус SARS-CoV-2 обнаруживался более полугода, причем эти больные получали различные сочетания противовирусных препаратов и моноклональных антител, а также инфузии патогенредуцированной антиковидной плазмы и иммуноглобулина против COVID-19. Ответ на лечение был отмечен только к 9–10-му месяцу после начала коронавирусной болезни, но была прервана плановая схема химиотерапии, что усугубило течение основного заболевания. Подобные наблюдения свидетельствуют о возможных генетических мутациях SARS-CoV-2 у пациентов с иммунодефицитом на фоне имеющих миелопролиферативных заболеваний [13–15].

Вопросы безопасности терапии вирус-нейтрализующими моноклональными антителами обсуждаются в литературе, и в доступных исследованиях подчеркивается минимальное количество нежелательных явлений [16–18]. По данным RECOVERY Collaborative Group, в течение первых 72 ч после введения препарата у 4% пациентов наблюдались лихорадка и внезапная гипотензия, у 2% — тромботические события, у 21% прогрессировала дыхательная недостаточность [19]. В нашей практике не было зарегистрировано ни одного серьезного события на фоне проводимой терапии, в единичных случаях у пациентов после введения препара-

тов наблюдались кратковременная слабость, тошнота и головокружение.

Заключение

Препараты синтетических рекомбинантных моноклональных нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 при условии их использования в ранние сроки болезни значительно уменьшают тяжесть течения коронавирусной инфекции, вероятность развития осложнений и значимо снижают летальность у коморбидных пациентов. Продемонстрирована целесообразность использования моноклональных антител ввиду ускорения срока элиминации вируса, что предотвращает назначение иммуносупрессивной терапии, развитие осложнений и снижает летальность. Среди данной группы препаратов в нашем исследовании преимущество имел Регданвимаб, на что указывало отсутствие летальности пациентов и сокращение сроков заболевания.

Вклад авторов в работу над статьей

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Колодей, Л.В. Алгоритмы медикаментозной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с удлинением интервала QT / Л.В. Колодей, В.А. Снежицкий, А.В. Ардашев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2020. — Т. 18, № 2. — С. 203–210.
2. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М.В. Шестакова [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66, № 1. — С. 35–46.
3. Зинченко, А.В. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы / А.В. Зинченко [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2021. — Т. 7, № 2. — С. 131–141.
4. Фомина, Д.С. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований / Д.С. Фомина [и др.] // *Pediatrics named after GN Speransky*. — 2022. — № 3.
5. Балыкова, Л.А. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравина у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения / Л.А. Балыкова [и др.] // Фармация и фармакология. — 2021. — Т. 9, № 6. — С. 454–464.
6. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 6–20.
7. Иванова, М.З. Предикторы тяжелого течения заболевания и высокой летальности у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом / М.З. Иванова [и др.] // Фарматека. — 2021. — Т. 28, № 4. — С. 10–15.
8. Мазуров, В.И. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями / В.И. Мазуров [и др.] // РМЖ. — 2020. — Т. 28, № 11. — С. 4–8.

9. Аронова, Е.С. Противоревматические препараты и COVID-19: разочарования и надежды / Е.С. Аронова, Б.С. Белов // Медицинский совет. — 2021, № 10. — С. 134–139.
10. Балькова, Л.А. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир / Л.А. Балькова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2020. — Т. 9, № 3 (34). — С. 16–29.
11. Маркина У.А. Эффективность и безопасность регданвимаба у пациентов с легким/среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском прогрессирования заболевания: ретроспективное исследование в условиях стационара кратковременного пребывания / У.А. Маркина [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 5. — С. 675–682.
12. Хайтович, А.Б. Коронавирусные инфекции (мутации, генотипы) / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 61–75.
13. Капуста, А.А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 (литературный обзор) / А.А. Капуста // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. — 2021. — № 1. — С. 17–30.
14. Мишина А.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом / А.В. Мишина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 80–87.
15. Сахоненко, Л.В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Л.В. Сахоненко, М.В. Мокшина // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2021. — № 2 (84). — С. 99–100.
16. Баклаушев, В.П. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесcentов в терапии COVID-19 / В.П. Баклаушев [и др.] // Клиническая практика. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 38–50.
17. Крюков, А.В. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы / А.В. Крюков [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. — 2022. — Т. 10, № 4. — С. 326–344.
18. Лебедкина, М.С. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевивама при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования / М.С. Лебедкина [и др.] // Терапевтический архив. — 2023. — Т. 95, № 6. — С. 494–499.
19. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5.
4. Fomina D. S. et al. Virus-neutralizing monoclonal antibodies in COVID-19: mechanism of action and research results // *Pediatrics named after GN Speransky*. — 2022. — No. 3.
5. Balykova L. A. et al. Study of clinical and pathogenetic effects of an antiviral drug based on favipiravir in comorbid patients with COVID-19 at the outpatient stage of treatment // *Pharmacy and Pharmacology*. — 2021. — Vol. 9. — No. 6. — P. 454-464.
6. Klypa T. V. et al. Clinical characteristics of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. Predictors of severe course // *Clinical practice*. — 2020. — Vol. 11. — No. 2. — P. 6-20.
7. Ivanova M. Z. et al. Predictors of severe disease course and high mortality in patients with COVID-19 and diabetes mellitus // *Pharmateka*. — 2021. — Vol. 28. — No. 4. — P. 10-15.
8. Mazurov V. I. et al. Features of the course and factors of unfavorable prognosis of coronavirus infection COVID-19 in patients with immunoinflammatory diseases // *RMJ*. — 2020. — Vol. 28. — No. 11. — P. 4-8.
9. Aronova E. S., Belov B. S. Antirheumatic drugs and COVID-19: disappointments and hopes // *Medical Council*. — 2021. — No. 10. — P. 134-139.
10. Balykova LA et al. New Possibilities of Targeted Antiviral Therapy for COVID-19: Results of a Multicenter Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Areplivir // *Infectious Diseases: News. Opinions. Training*. — 2020. — Vol. 9. — No. 3 (34). — P. 16-29.
11. Markina UA et al. Efficacy and Safety of Regdanvimab in Patients with Mild/Moderate COVID-19 and a High Risk of Disease Progression: A Retrospective Study in a Short-Stay Hospital // *Therapeutic Archives*. — 2022. — Vol. 94. — No. 5. — P. 675-682.
12. Khaitovich A. B., Ermachkova P. A. Coronavirus infections (mutations, genotypes) // *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 11. — No. 1. — P. 61-75.
13. Kapusta A. A. Molecular genetic features of coronavirus infection COVID-19 (literature review) // *New impulses of development: issues of scientific research*. — 2021. — No. 1. — P. 17-30.
14. Mishina A. V. et al. Novel coronavirus infection (COVID-19), combined with tuberculosis, in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency // *HIV infection and immunosuppression*. — 2021. — Vol. 13. — No. 1. — P. 80-87.
15. Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of gastrointestinal tract damage in a new coronavirus infection (COVID-19) // *Pacific Medical Journal*. — 2021. — No. 2 (84). — P. 99-100.
16. Baklaushev V. P. et al. Preliminary results of the study of the safety and efficacy of convalescent plasma in the treatment of COVID-19 // *Clinical practice*. — 2020. — Vol. 11. — No. 2. — P. 38-50.
17. Kryukov A. V. et al. Safety of pharmacotherapy in patients with COVID-19: a literature review // *Safety and risk of pharmacotherapy*. — 2022. — Vol. 10. — No. 4. — P. 326-344.
18. Lebedkina M. S. et al. Use of a combination of virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab in mild and moderate COVID-19 in patients with a high risk of progression. Results of a non-interventional observational study // *Therapeutic archive*. — 2023. — Vol. 95. — No. 6. — P. 494-499.
19. Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5.

References

1. Kolocey L. V., Snezhitsky V. A., Ardashev A. V. Algorithms for drug therapy of coronavirus infection (COVID-19) in patients with prolongation of the QT interval // *Journal of Grodno State Medical University*. — 2020. — Vol. 18. — No. 2. — P. 203-210.
2. Shestakova M. V. et al. Diabetes mellitus and COVID-19: analysis of clinical outcomes according to the diabetes registry of the Russian Federation // *Problems of Endocrinology*. — 2020. — Vol. 66. — No. 1. — P. 35-46.
3. Zinchenko A. V. et al. COVID-19 in a hematology hospital, course and outcomes // *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. — 2021. — Vol. 7. — No. 2. — P. 131-141.

Авторский коллектив:

Сокотун Светлана Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: sokotun.s@mail.ru

Симакова Анна Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: anna-inf@yandex.ru

Михайлов Александр Олегович — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: mao1991@mail.ru

Плехова Наталья Геннадьевна — заведующая междисциплинарным научно-исследовательским центром Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.б.н., доцент; e-mail: pl_nat@hotmail.com



ИДЕНТИФИКАЦИЯ РЕДКИХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНОМЕ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19

А.А. Передерий¹, А.Б. Комиссаров¹, Д.М. Даниленко¹, Е.В. Венев^{1,2,3}, С.А. Коноплева⁴, М. Коржанова¹, М.М. Писарева¹, Д.А. Гусев², Д.А. Лиознов^{1,3}

¹ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Identification of rare single nucleotide polymorphisms in the genome of hospitalized COVID-19 patients

A.A. Perederiy¹, A.B. Komissarov¹, D.M. Danilenko¹, E.V. Venev^{1,2,3}, S.A. Konopleva⁴, M. Korzhanova¹, M.M. Pisareva¹, D.A. Gusev², D.A. Lioznov^{1,3}

¹ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью данного контролируемого исследования было выявление полиморфизмов в геноме больных COVID-19, ассоциированных с частотой госпитализации.

Материалы и методы: сформировано 2 группы пациентов: основная — 56 больных COVID-19, госпитализированных не менее двух раз за период исследования, и контрольная — 107 пациентов, для которых был подтверждена однократная госпитализация с COVID-19 за период исследования. Проведено полноэкзомное секвенирование материала из остаточных назофарингеальных мазков от госпитализированных больных COVID-19 на платформе MGI с последующим биоинформатическим анализом и применением анализа обогащения генов.

Результат: впервые проведено экзомное секвенирование из назофарингеальных мазков от 163 пациентов, госпитализированных с COVID-19 с использованием платформы MGI. В основной группе выявлены уникальные варианты генетических полиморфизмов, в том числе 6 ранее не описанных.

Заключение: генетические варианты, статистически значимо ассоциированные со случаями однократной или неоднократной госпитализации больных COVID-19 в ходе исследования, выявлены не были. Назофарингеальные мазки могут быть использованы для проведения полноэкзомного секвенирования. Необходимы дальнейшие исследования для идентификации уникальных генетических вариантов, ответственных за восприимчивость к инфекционным заболеваниям.

Ключевые слова: полноэкзомное секвенирование, редкие генетические варианты, назофарингеальные мазки, MUC5B, SERPINE1.

Abstract

The aim of this controlled study was to identify polymorphisms in the genome of COVID-19 patients associated with the frequency of hospitalization.

Materials and methods: Two groups of patients were formed: the main group — 56 patients with COVID-19, hospitalized at least twice during the study period, and the control group — 107 patients for whom only one hospitalization with COVID-19 was confirmed during the study period. Whole-exome sequencing of residual nasopharyngeal swabs from patients hospitalized with COVID-19 was performed on the MGI platform, followed by bioinformatics analysis and gene enrichment analysis.

Result: For the first time, exome sequencing was performed from oropharyngeal swabs from 163 patients hospitalized with COVID-19 using the MGI platform. In the main group, unique variants of genetic polymorphisms were identified, including six previously undescribed ones.

Conclusion: No genetic variants were statistically significantly associated with single or multiple hospitalizations of COVID-19 patients in the study. Nasopharyngeal swabs can be used for whole exome sequencing. Further studies are needed to identify unique genetic variants responsible for susceptibility to infectious diseases. Nasopharyngeal swabs can be used for whole-exome sequencing. Further studies are needed to identify unique genetic variants responsible for susceptibility to infectious diseases.

Key words: whole exome sequencing, rare genetic variants, nasopharyngeal swabs, MUC5B, SERPINE1.

Введение

Развитие методов геномного анализа дало мощный импульс исследованиям в области генетики человека [1] и поиску генетических детерминант, определяющих восприимчивость к тем или иным инфекционным болезням, и прогнозу их течения. Пандемия COVID-19 привела к значительному росту числа исследований, связанных как с изучением генома SARS-CoV-2 (впервые было получено свыше 17 млн полных последовательностей генома для одного единственного возбудителя в рекордно короткие сроки [2]), так и с идентификацией генетических маркеров предрасположенности к возбудителю COVID-19 и характером течения заболевания [3].

Стремительное внедрение методов секвенирования нового поколения позволяет исследователям в разных странах мира анализировать различные по объему выборки здоровых и больных людей и выявлять связи между геном человека и восприимчивостью к инфекциям. Большинство крупных исследований в настоящее время являются полногеномным анализом ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies). Именно они сыграли важную роль в выявлении генетических факторов, связанных с восприимчивостью к COVID-19. Так, крупнейшее исследование COVID-19 HG project [4, 5] рассматривало связь генетических вариантов, включающих множество локусов, с симптоматическим течением и тяжестью COVID-19. Другие исследования позволили идентифицировать ранее не выявленную группу генов, определённые аллельные варианты в которых приводят к крайне тяжелому течению заболевания. В исследовании [6] были идентифицированы 23 независимых варианта генов, которые определяли тяжелое течение COVID-19, в том числе 16 новых независимых ассоциаций, включая варианты, участвующие в передаче сигналов интерферона (IL10RB и PLSCR1) и дифференциации лейкоцитов (BCL11A).

Исследования GWAS позволили установить, что многие из выявленных в геноме человека локусов связаны с функцией иммунной системы, включая гены, участвующие в пути интерферона, который играет решающую роль в реакции организма на вирусные инфекции. Варианты в этих генах могут влиять на то, насколько эффективно иммунная система человека может реагировать на SARS-CoV-2 [9].

Необходимо отметить, что большую роль в генетической предрасположенности людей к инфекциям и, в частности, к SARS-CoV-2, играет их этническая принадлежность, поскольку разные этносы обладают разными аллелями в генах, имеющих ключевое значение для развития COVID-19.

Еще в начале пандемии COVID-19 было установлено, что исход заболевания значительно различается в разных этнических группах [7]. GWAS подтвердил, что генетический риск тяжелого течения COVID-19 может различаться среди разных популяций. Эта изменчивость может быть связана с различиями в частотах аллелей в разных этнических группах. В одном из крупных исследований было установлено различное распространение отдельных аллельных вариантов ACE2 у разных пациентов, часть из которых приводили к сверхэкспрессии основного рецептора SARS-CoV-2, тем самым увеличивая риск возникновения инфекции [8]. В настоящее время опубликовано множество работ, посвященных отдельным этническим группам населения, описывающих аллельные варианты в тех или иных генах, ответственных за повышенную восприимчивость к COVID-19.

Исследования GWAS способствовали более глубокому пониманию сложного взаимодействия между генетикой индивидуума и тяжестью течения COVID-19; именно такие исследования должны стать частью персонализированной медицины, поскольку они обеспечивают ценную информацию не только для отдельно взятого человека, но и для стратегий общественного здравоохранения.

Вместе с тем, полногеномный анализ ассоциаций обычно фокусируется на распространенных вариантах, не позволяя описывать более редкие варианты, часто определяющие восприимчивость отдельных пациентов к заболеванию. При этом ожидается, что варианты, оказывающие наибольшее влияние на исходы COVID-19, будут встречаться в популяции редко [10]. Для идентификации таких вариантов лучше подходят исследования экзота человека, которые позволяют идентифицировать редкие варианты аллелей в геноме и выявлять их значимость для иммунного ответа и тяжести заболевания.

В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных анализу данных экзомного секвенирования и связи с тяжестью течения COVID-19. Так, например, установлено, что у носителей полиморфизмов в гене, кодирующем рецептор интерферона альфа IFNAR2, COVID-19 протекает тяжело [11]. В дальнейшем такие же данные были получены в отдельных странах — Бразилии [12], Мексике [13], Палестине [14].

В России также проводятся исследования, направленные на выявление генов, обогащенных редкими генетическими вариантами, связанными с тяжестью течения COVID-19, на данных российской популяции при помощи репликационного анализа [15]. Более того, развитие исследований в области экзомного секвенирования позволило создать отечественную базу данных RUSeq — открытый крупномасштабный референтный на-

бор генетических вариантов на основе 7452 образцов экзомов, собранных в Москве и Санкт-Петербурге, что позволяет анализировать частоты встречаемости отдельных генетических вариантов непосредственно в российской популяции [16].

Большинство проведенных исследований по анализу экзомов были направлены на поиск связи между отдельными аллельными вариантами и тяжестью течения COVID-19.

Вместе с тем, в популяции реконвалесцентов COVID-19 следует выделить несколько групп, например, лиц, у которых зарегистрирована однократная госпитализация, и лиц, которые были госпитализированы дважды или многократно.

Цель исследования — выявление полиморфизмов в геноме больных COVID-19, ассоциированных с разной частотой госпитализации.

Материалы и методы исследования

В исследование включены назофарингеальные мазки 163 больных COVID-19 (U07.1; U07.2), госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в марте 2020 г. — декабре 2023 г. (период исследования). Мазок из ротоглотки брали при поступлении больного в стационар.

Выборка исследования сформирована из 2 групп: 1) основная — 56 больных COVID-19, госпитализированных не менее двух раз за период исследования; 2) контрольная — 107 пациентов, для которых был подтверждена однократная госпитализация с COVID-19 за период исследования.

Секвенирование. Выделение геномной ДНК проводили из орофарингеальных мазков набором DU-250 (Биолабмикс, Россия). Подготовку ДНК-библиотек выполняли с использованием набора NadPrep EZ DNA Library Preparation Kit v2 (Nanodigmbio, КНР). Далее готовые библиотеки обогащали экзонами с помощью набора реагентов NadPrep ES Hybrid Capture (Nanodigmbio, КНР) и набора зондов NEXome Plus Panel (Nanodigmbio, КНР). Размер экзомной панели составляет 35,2 млн нуклеотидов, включая участки HLA, наиболее распространённые в популяции однонуклеотидные варианты и полный экзом человека. Секвенирование выполнено в парноконцевом режиме с длиной прочтения 150 п.о. (суммарно 300 п.о.) на секвенаторе DNBSEQ-G400 (MGI, КНР) с целевым покрытием 100x.

Биоинформатический анализ. Полученные «сырые» данные секвенирования прошли оценку качества, выравнивание на референсный геном и аннотацию. Отбор генов-кандидатов для исследования потенциально значимых взаимосвязей был проведен на основе анализа оригинальной литературы и, в частности, наиболее цитируемых

обзоров по сочетанию ключевых слов «GWAS», «SARS-CoV-2», «COVID-19», «Exome sequencing» в базах данных публикаций PubMed и Google Scholar. Избранные гены также проверялись на наличие в экзомной панели.

Обработка и интерпретация данных секвенирования проведена с использованием ПО «Mutracker» (РУ № РЗН 2024/23293 от 07.08.2024) производства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Для оценки качества «сырых» данных секвенирования использовали программу FastQC [17].

Определение вариантов осуществляли с помощью программ bcftools [Li H., 2011] и DeepVariant [18].

Для дальнейшего анализа путём двухэтапного процесса отбора был составлен список из 134 генов, ассоциированных с инфекцией SARS-CoV-2. Первый этап включал в себя отбор части генов из базы данных MalaCards [19], которая представляет собой интегрированный ресурс для изучения взаимосвязей между различными заболеваниями, молекулярными путями и генами. Из этой базы данных было извлечено 89 генов, которые имеют теоретические или документированные ассоциации с патогенезом COVID-19 и его осложнениями. Второй этап включал систематический литературный поиск для выявления дополнительных генов, связанных с заболеванием. Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar и ScienceDirect с использованием ключевых слов: «SARS-CoV-2», «COVID-19», «Генетические ассоциации», «Варианты генов», «Иммунный ответ». Особое внимание уделяли исследованиям, в которых рассматривались генетические варианты (например, однонуклеотидные полиморфизмы) и их связь с восприимчивостью к инфекции или тяжестью течения заболевания. В процессе поиска были отобраны 45 генов.

Анализ обогащения генов. Анализ обогащения генов, ассоциированных с SARS-CoV-2, проводился комплексно, путём поиска взаимодействий как самих белковых продуктов, так и биологических функциональных путей. Для выявления потенциальных взаимодействий между белками использовали базу данных STRING [Szklarczyk D. et al., 2023]. Результаты анализа включали построение сети взаимодействий белок — белок. Были исключены слабые взаимодействия и белки с низким уровнем доказательности ассоциаций. Для дальнейшего анализа использовали только высокоуверенные взаимодействия (порог схожести >0,8). Для анализа молекулярных путей использовалась база данных WikiPathways [22], которая интегрирована в STRING. В результате для каждого гена был проведён анализ обогащения на основе его участия в известных молекулярных путях. Порог

значимости для обогащения был установлен на уровне $p\text{-value} < 0,05$ с поправкой на множественные тестирования методом Бенджамини — Хохберга. Особое внимание уделяли путям, связанным с иммунным ответом, воспалительными процессами и вирусными инфекциями. Полученная сеть белок — белок взаимодействий визуализировалась с помощью Cytoscape [23].

Результаты и обсуждение

Описание выборки

Медиана возраста пациентов составила 69 лет (19, 97), мужчин — 37% (60 чел.). Зарегистрировано в контрольной группе 2 случая смерти (летальность в общей выборке — 1,9%), средняя дли-

тельность госпитализации — $5,2 \pm 4,2$ дня. Против COVID-19 были вакцинированы 23% (13 чел.) пациентов основной и 40% (43 чел.) контрольной группы. На рисунке 1 представлена хронология госпитализаций больных.

Генетические варианты

Полноэкзомное секвенирование и таргетный анализ 134 генов, отобранных по данным MalaCards и литературным данным, позволили идентифицировать 51 ген, несущий вариации у пациентов основной группы (табл. 1). Всего в данных генах было выявлено 89 вариантов, большинство из которых составляли однонуклеотидные полиморфизмы (82 SNV, single nucleotide variants).

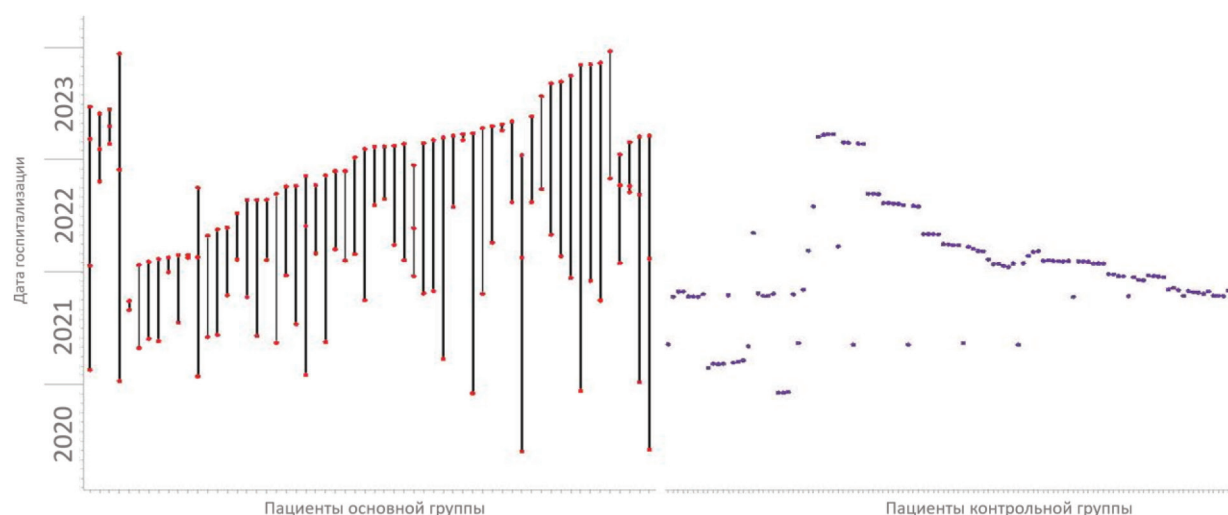


Рис. 1. Хронология госпитализаций больных COVID-19 основной (слева) и контрольной (справа) группы. Точки показывают дату госпитализации для каждого включенного в исследование пациента. В основной группе длина линии указывает на длительность промежутка между эпизодами госпитализаций (каждая точка — отдельный эпизод)

Таблица 1

Генетические варианты, выявленные в основной группе больных COVID-19

Ген	Хромосома	rsID	Тип варианта	Количество вариантов
MUC5B	11	rs199749553, rs199704716, rs546308873, rs200554635, rs201750183, rs566783011, rs201530286, rs190819085, rs201532622, rs200620306, rs750562955, rs200138247, rs200770447, rs56159668	Миссенс	14
HLA-C	6	rs1143551, rs41560617, rs141142418	Миссенс	3
ACE	17	rs199591851, rs201804955	Миссенс	2
ADAR	1	rs958924655, rs761657434	Миссенс	2
CPN1	10	rs1589481488, rs748121885	Миссенс	2
IRF7	11	rs201379782, rs201036875	Миссенс	2
NRP1	10	rs201570278, rs2228637	Миссенс	2
SLC6A19	5	rs765798920, rs1746128246	Миссенс	2
TLR4	9	rs200195902, rs5030724	Миссенс	2
UNC93B1	11	rs144399212, rs146593182	Миссенс	2
VWF	12	rs61750580, rs781111573	Миссенс	2

Окончание таблицы 1

Ген	Хромосома	rsID	Тип варианта	Количество вариантов
ABO	9	rs555009598	Миссенс	1
AGTR2	X	rs138706948	Миссенс	1
AIRE	21	rs121434254	Нонсенс	1
ALB	4	rs79228041	Миссенс	1
BDKRB1	14	rs2229459	Миссенс	1
BDKRB1	14	rs145322761	Нонсенс	1
BIRC2	11	rs139349997	Миссенс	1
BMAL1	11	novel	Миссенс	1
CRP	1	rs77832441	Миссенс	1
CYP24A1	20	rs777676129	Делеция без сдвига рамки считывания	1
EGFR	7	rs773596817	Миссенс	1
F2	11	rs756544259	Миссенс	1
F3	1	rs5901	Миссенс	1
FCGR2A	1	rs148465413	Миссенс	1
FOXP3	X	rs782188307	Миссенс	1
FYCO1	3	rs4356851	Миссенс	1
HLA-A	6	rs757622018	Инсерция со сдвигом рамки считывания	1
HLA-C	6	rs148706212	Инсерция без сдвига рамки считывания	1
IFIH1	2	rs35744605	Нонсенс	1
IFNA1	9	rs28383794	Миссенс	1
IFNAR1	21	rs1257850924	Миссенс	1
IL17A	6	rs1444067564	Миссенс	1
MAVS	20	rs201823260	Миссенс	1
MAVS	20	rs751608344	Делеция без сдвига рамки считывания	1
MUC5B	11	rs754593750	Делеция без сдвига рамки считывания	1
NLRP1	17	rs1173780449	Миссенс	1
NRP2	2	novel, rs200406312	Миссенс	1
OAS1	12	rs774712843	Сайт сплайсинга	1
PLG	6	rs4252070	Миссенс	1
REL	2	rs199772834	Миссенс	1
REN	1	rs776126542	Миссенс	1
SCARB1	12	rs74830677	Миссенс	1
SERPINE1	7	rs1247505082	Миссенс	1
SLC6A20	3	rs199831562	Миссенс	1
STAT2	12	novel	Миссенс	1
STING1	5	novel	Миссенс	1
TICAM1	19	rs141394423	Миссенс	1
TLR2	4	rs121917864	Миссенс	1
TLR7	X	rs750434070	Миссенс	1
TYK2	19	rs35018800	Миссенс	1

У 37 больных основной группы (66%; 95% ДИ 53,7 – 78,5%) было выявлено как минимум 2 редких генетических варианта, и 24 пациента имели три и более варианта (42,8%; 95% ДИ 29,9 – 55,8%). Особо следует отметить пациента, в экзOME которого было выявлено 22 редких генетических варианта (в том числе 8 в гене главного комплекса гистосовместимости HLA-C и 6 в гене муцина MUC5B), из них 3 варианта в настоящее время отсутствуют в российской и международных базах данных.

У 6 пациентов были выявлены не депонированные ранее в базу данных gnomAD генетические варианты (табл. 2). Все идентифицированные варианты были однонуклеотидными полиморфизмами, приводящими к аминокислотным заменам. Была проведена проверка выявленных вариантов по российской базе данных RUSeq. 2 варианта (в генах BMAL1 и NRP2) были ранее идентифицированы и депонированы в RUSeq, причем варианты обнаруживались только в Сибири и на Дальнем Востоке и частоты аллелей были очень низкими.

Контрольная группа пациентов также была генетически гетерогенной. У 57 человек (58%; 95% ДИ 48,6%–67,3%) установлены 2 и более однонуклеотидных вариантов, и 45 больных (42%, 95% ДИ, 32,7 – 51,4%) являлись носителями 3 и более вариантов в исследованных генах. Таким образом, по количеству выявленных генетических вариантов пациенты основной и контрольной групп отличались.

Необходимо отметить, что нами выявлено 13 генов, полиморфизмы в которых обнаруживались только у пациентов основной группы, однако представленность конкретных генетических вариантов в группе пациентов была низкой.

По всем выявленным вариантам, для которых имелись данные, было проведено сравнение частот в базе данных gnomAD (Non-Finnish European population, NFE, европейцы, не финны) с базой

данных RUSeq. Были выявлены различия в частоте ряда вариантов, не превышающие 0,2 – 0,6%. Так, частота варианта rs2228637 в гене NRP1, кодирующем ко-рецептор SARS-CoV-2 белок NRP1, по данным RUSeq, составляет 1,7%, в то время как в базе gnomAD по группе NFE она составляет около 1,1%. Таким образом, для большинства исследованных генов различия в частотах полиморфизмов между российской популяцией (по данным RUSeq) и европейской не финской популяцией (по данным gnomAD) являются незначительными. Наиболее часто встречающимися в популяции генетическими вариантами из исследованного набора генов оказались rs199749553 (MUC5B) – 16% и rs28383794 (IFNA1) – 7%.

Функциональная аннотация и анализ молекулярных путей в STRING

База данных STRING содержит данные о физических и функциональных взаимодействиях белков. Анализ даёт возможность определить сверхпредставленные биологические процессы среди исследуемых белков.

Для каждого гена, для которого в группе пациентов с неоднократной госпитализацией были выявлены генетические варианты, был проведён анализ обогащения на основе его участия в известных молекулярных путях согласно базе данных WikiPathways (рис. 2). Визуализация отображает 10 наиболее обогащённых наборов генов, выявленных в результате анализа. Наиболее обогащёнными оказались наборы генов, связанные с вирусной инфекцией (разными патогенами), системой врожденного иммунитета, индукцией интерферонов I типа, сигнальными путями TLR, а также ренин-ангиотензиновой системой и сигнальными путями брадикинина, что представляет особый интерес в связи с важной ролью брадикинин-ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе COVID-19 (теория брадикининового шторма) [24].

Таблица 2

Выявленные генетические варианты, отсутствующие в базе данных gnomAD

Ген	Хромосома	Положение	Тип	Референс	SNV	Замена	Патогенный потенциал*	RUSeq
BMAL1	chr11	13366675	Миссенс	T	C	I188T	Вероятно патогенный	AF = 0,0019 (Восточная Россия)
MUC5B	chr11	1242750	Миссенс	C	G	S1957C	Неизвестно	Нет в RUSeq
NRP2	chr2	205716374	Миссенс	G	A	G145S	Вероятно патогенный	AF = 0,0019 (Восточная Россия)
SERPINE1	chr7	101130594	Миссенс	T	C	F149L	Вероятно патогенный	Нет в RUSeq
STAT2	chr12	56351432	Миссенс	C	G	K267N	Вероятно патогенный	Нет в RUSeq
STING1	chr5	139480889	Миссенс	G	C	P141A	Добркачественный	Нет в RUSeq
TLR2	chr4	153704717	Миссенс	C	T	L604F	Вероятно патогенный	Нет в RUSeq
UNC93B1	chr11	67998449	Миссенс	T	C	S231G	Вероятно патогенный	Нет в RUSeq

* Согласно алгоритму PolyPhen2.

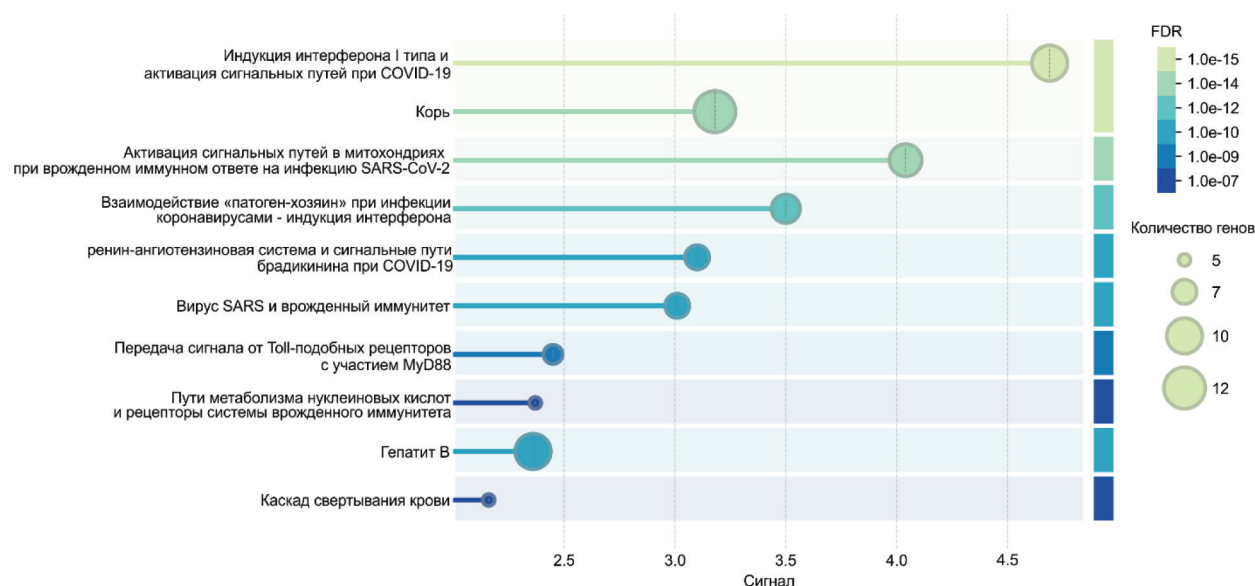


Рис. 2. Результаты анализа обогащения генов, ассоциированных с SARS-CoV-2, выполненного через интерфейс WikiPathways в базе данных STRING: FDR — скорректированное р-значение, отражающее значимость обогащения для каждого пути

Обсуждение

В мировой практике наиболее часто используемым типом биоматериала для проведения экзомного секвенирования является кровь, реже для неинвазивного тестирования — буккальные мазки. В онкогинекологической практике описан успешный опыт использования цервикальных мазков [25]. За время пандемии COVID-19 в мире были собраны большие коллекции назо- и орофарингеальных мазков от больных COVID-19, однако примеров использования респираторных мазков для экзомного секвенирования нами в литературе не найдено. В результате проведенного исследования впервые было показано, что назофарингеальные мазки пригодны для проведения полноэкзомного секвенирования ДНК человека и поиска редких генетических вариантов.

Нами не установлены генетические варианты, статистически значимо ассоциированные со случаями однократной или неоднократной госпитализации больных COVID-19, что может объясняться как отсутствием прямой связи, так и недостаточностью выборки. В то же время важным результатом исследования является идентификация ранее не описанных однонуклеотидных вариантов в 6 генах, которые могут быть тканеспецифичными соматическими мутациями [29], что нуждается в дополнительной экспериментальной проверке. Так, впервые описан полиморфизм гена *SERPINE1*, кодирующего ингибитор активатора плазминогена PAI-1 — chr7 101130594: T>C (F149L). Ранее в исследованиях по направленному мутагенезу было показано, что замена F126A (нумерация с сигнальным пептидом — F149A) может приводить к снижению чувстви-

тельности к ингибитору XR5118 [26]. Кроме того, белок с данной заменой выступает в качестве субстрата, в результате чего серпин расщепляется, и интактный активатор плазминогена высвобождается. Таким образом, данный полиморфизм может способствовать снижению тромбообразования.

Секретируемые муцины MUC5AC и MUC5B — это крупные гликопротеины, которые играют важнейшую защитную роль, участвуя в захвате патогенов и мукоцилиарном клиренсе. Гены муцинов, в частности MUC5B, крайне полиморфны. В настоящее время описано 1135 полиморфизмов в гене MUC5B [27]. В исследовании [28] показано, что вариант MUC5B rs35705950-T ассоциирован со снижением риска госпитализации при COVID-19, но не дает преимуществ против тяжелого течения заболевания. Однако учитывая колоссальное разнообразие однонуклеотидных полиморфизмов, описанных для MUC5B, требуются дополнительные популяционные исследования для установления однозначной связи конкретных мутаций с восприимчивостью к COVID-19 и течением заболевания.

Полиморфизм в генах TLR и, в частности, TLR2, описан у пациентов с пневмониями, вызванными как SARS-CoV-2, так и бактериальными патогенами [31]. Гены *STAT2* и *STING1* кодируют белки, вовлеченные в обнаружение вирусной РНК, и являются интерферон-стимулируемыми генами. Белок, кодируемый *STING1*, участвует в сигнальном пути, который контролирует иммунитет к цитозольной ДНК и является важнейшим фактором aberrантных реакций интерферона I типа, в том числе при COVID-19. Также известно, что неструктурный белок NSP6 SARS-CoV-2 может инду-

цировать аутофагию, в результате которой происходит деградация STING1 и снижение клеточного противовирусного ответа [30].

Таким образом, исследования экзоста человека являются мощным инструментом для раскрытия генетических основ предрасположенности к возбудителям инфекционных болезней, в частности к SARS-CoV-2, и вариантов течения инфекционного процесса. Получаемые в результате секвенирования ДНК человека данные могут быть использованы для популяционного моделирования и разработки профилактических и терапевтических стратегий персонализированной медицины.

Исследование выполнено при поддержке гранта НЦМУ «Передовые цифровые технологии» (в рамках Соглашения о предоставлении гранта от 20.04.2022 №075-15-2022-313).

Литература

1. The Human Genome Project. Nature milestones. 2021. <https://www.nature.com/articles/d42859-020-00101-9>
2. Brito AF, Semenova E, Dudas G, Hassler GW, Kalinich CC, et al. Global disparities in SARS-CoV-2 genomic surveillance. *Nat Commun*. 2022 Nov 16;13(1):7003. doi: 10.1038/s41467-022-33713-y.
3. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eu. J. Hum. Genet*. 28, 715–718 (2020).
4. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600, 472–477 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>
5. COVID-19 Host Genetics Initiative. A first update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 608, E1–E10 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04826-7>
6. Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature* 607, 97–103 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>
7. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, Williams CM, Oggioni MR, Squire IB, Nellums LB, Hanif W, Khunti K, Pareek M. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020 Jun 3;23:100404. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100404
8. Vadgama N, Kreymerman A, Campbell J, Shamardina O, Brugger C, Research Consortium GE, Deaconescu AM, Lee RT, Penkett CJ, Gifford CA, Mercola M, Nasir J, Karakikes I. SARS-CoV-2 Susceptibility and ACE2 Gene Variations Within Diverse Ethnic Backgrounds. *Front Genet*. 2022 Apr 27;13:888025. doi: 10.3389/fgene.2022.888025
9. Niemi, M.E.K., Daly, M.J. & Ganna, A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet* 23, 533–546 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>
10. Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, et al. Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. *PLoS Genet*. 2022 Nov 3;18(11):e1010367. doi: 10.1371/journal.pgen.1010367
11. Mieszek SP, Polymeropoulos VM, Xiao C, Polymeropoulos CM, Polymeropoulos MH. Loss-of-function mutations in IFNAR2 in COVID-19 severe infection susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep;26:239-240. doi: 10.1016/j.jgar.2021.06.005.
12. Dieter C, de Almeida Brondani L, Lemos NE, Schaeffer AF, Zanotto C, et al. Polymorphisms in *ACE1*, *TM-PRSS2*, *IFIH1*, *IFNAR2*, and *TYK2* Genes Are Associated with Worse Clinical Outcomes in COVID-19. *Genes (Basel)*. 2022 Dec 22;14(1):29. doi: 10.3390/genes14010029.
13. Fricke-Galindo I, Martínez-Morales A, Chávez-Galán L, Ocaña-Guzmán R, Buendía-Roldán I. et al. IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Jul 29;13:949413. doi: 10.3389/fimmu.2022.949413.
14. Abdelhafez M, Nasereddin A, Shamma OA, Abed R, Sinnokrot R. et al. Association of *IFNAR2* rs2236757 and *OAS3* rs10735079 Polymorphisms with Susceptibility to COVID-19 Infection and Severity in Palestine. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2023 Sep 16;2023:9551163. doi: 10.1155/2023/9551163
15. Апалько, С.В. Поиск генных вариантов, влияющих на тяжесть течения COVID-19, на основе результатов секвенирования клинического экзоста / С.В. Апалько [и др.] // Гены и клетки. — 2024. — Т. 19, № 2. — С. 245–254. — DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624810>
16. Barbitoff YA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, Slepchenkov AV, Zubashenko NA et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl Sci Rev*. 2024 Sep 14;11(10):nwae326. doi: 10.1093/nsr/nwae326
17. Andrews S. (2010). FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Электронный ресурс. URL: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>. Дата доступа: 10.11.2024
18. Poplin R., Chang P.-C., Alexander D., Schwartz S., Colthurst T. et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks // *Nature Biotechnology*. — 2018. — V. 36. — P. 983–987. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.4235>
19. Rappaport N., Nativ N., Stelzer G., et al. MalaCards: an integrated compendium for diseases and their annotation // *Database (Oxford)* — 2013. — V.:bat018. doi:10.1093/database/bat018
20. Azzarà A., Cassano I., Paccagnella E., et al. Genetic variants determine intrafamilial variability of SARS-CoV-2 clinical outcomes in 19 Italian families // *PLoS One*. -2022. — V.17. — P.e0275988. doi:10.1371/journal.pone.0275988.
21. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure // *N. Engl. J. Med*. — 2020. — V. 383. — P.1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
22. Agrawal A., Balci H., Hanspers K., Coort S.L., Martens M. et al. WikiPathways 2024: next generation pathway database // *Nucleic Acids Research*. — 2024. — V.52. — P. D679–D689. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad960>
23. Shannon P., Markiel A., Ozier O., Baliga N. S., Wang J. T., et al. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*, 13(11), 2498–2504.
24. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J., Prates E.T., Walker A.M., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *Elife*. — 2020. — V.9. — P. e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
25. Bronk J.K., Kapadia C., Wu X., Chapman B.V., Wang R., et al. Feasibility of a novel non-invasive swab technique for serial whole-exome sequencing of cervical tumors during chemoradiation therapy // *PLoS One*. — 2022. — V. 17. — P.: e0274457. doi: 10.1371/journal.pone.0274457.
26. De Taeye B., Gills A., Declerck P.J. The story of the serpin plasminogen activator inhibitor 1: is there any need for another

mutant? // *Thromb. Haemost.* — 2004. — V. 92. — P. 898-924. doi: 10.1160/TH04-05-0269

27. Landrum M.J., Lee J.M., Riley G.R., Jang W., Rubinstein W.S et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype // *Nucleic Acids Res.* — 2014. — V. 42. — P. D980-5. doi: 10.1093/nar/gkt111.

28. Verma A., Minnier J., Wan E.S., Huffman J.E., Gao L., Joseph J., et al. A MUC5B Gene Polymorphism, rs35705950-T, Confers Protective Effects Against COVID-19 Hospitalization but Not Severe Disease or Mortality // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2022. — V. 206. — P.1220-1229. doi: 10.1164/rccm.202109-2166OC

29. García-Nieto P.E., Morrison A.J., Fraser, H.B. The somatic mutation landscape of the human body // *Genome Biol.* — 2019. — V.20. — P. 298. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1919-5>.

30. Jiao P., Fan W., Ma X., Lin R., Zhao Y., et al. SARS-CoV-2 nonstructural protein 6 triggers endoplasmic reticulum stress-induced autophagy to degrade STING1. *Autophagy.* 2023 Dec;19(12):3113-3131. doi: 10.1080/15548627

31. Salamaikina S., Karnaushkina M., Korchagin V., Litvinova M., Mironov K., Akimkin V. TLRs Gene Polymorphisms Associated with Pneumonia before and during COVID-19 Pandemic // *Diagnostics (Basel).* — 2022. — V. 13. — P. 121. doi: 10.3390/diagnostics13010121

References

1. The Human Genome Project. Nature milestones. 2021. <https://www.nature.com/articles/d42859-020-00101-9>

2. Brito AF, Semenova E, Dudas G, Hassler GW, Kalinich CC, et al. Global disparities in SARS-CoV-2 genomic surveillance. *Nat Commun.* 2022 Nov 16;13(1):7003. doi: 10.1038/s41467-022-33713-y.

3. The COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eu. J. Hum. Genet.* 28, 715–718 (2020).

4. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 600, 472–477 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03767-x>

5. COVID-19 Host Genetics Initiative. A first update on mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* 608, E1–E10 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04826-7>

6. Kousathanas, A., Pairo-Castineira, E., Rawlik, K. et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature* 607, 97–103 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04576-6>

7. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, Williams CM, Oggioni MR, Squire IB, Nellums LB, Hanif W, Khunti K, Pareek M. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020 Jun 3;23:100404. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100404

8. Vadgama N, Kreymerman A, Campbell J, Shamardina O, Brugger C, Research Consortium GE, Deaconescu AM, Lee RT, Penkett CJ, Gifford CA, Mercola M, Nasir J, Karakikes I. SARS-CoV-2 Susceptibility and ACE2 Gene Variations Within Diverse Ethnic Backgrounds. *Front Genet.* 2022 Apr 27;13:888025. doi: 10.3389/fgene.2022.888025

9. Niemi, M.E.K., Daly, M.J. & Ganna, A. The human genetic epidemiology of COVID-19. *Nat Rev Genet* 23, 533–546 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00478-5>

10. Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, et al. Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative. *PLoS Genet.* 2022 Nov 3;18(11):e1010367. doi: 10.1371/journal.pgen.1010367

11. Mieszek SP, Polymeropoulos VM, Xiao C, Polymeropoulos CM, Polymeropoulos MH. Loss-of-function mutations in IFNAR2 in COVID-19 severe infection susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021 Sep;26:239-240. doi: 10.1016/j.jgar.2021.06.005.

12. Dieter C, de Almeida Brondani L, Lemos NE, Schaeffer AF, Zanotto C, et al. Polymorphisms in ACE1, TM-PRSS2, IFIH1, IFNAR2, and TYK2 Genes Are Associated with Worse Clinical Outcomes in COVID-19. *Genes (Basel).* 2022 Dec 22;14(1):29. doi: 10.3390/genes14010029.

13. Fricke-Galindo I, Martínez-Morales A, Chávez-Galán L, Ocaña-Guzmán R, Buendía-Roldán I. et al. IFNAR2 relevance in the clinical outcome of individuals with severe COVID-19. *Front Immunol.* 2022 Jul 29;13:949413. doi: 10.3389/fimmu.2022.949413.

14. Abdelhafez M, Nasereddin A, Shamma OA, Abed R, Sinnokrot R. et al. Association of IFNAR2 rs2236757 and OAS3 rs10735079 Polymorphisms with Susceptibility to COVID-19 Infection and Severity in Palestine. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2023 Sep 16;2023:9551163. doi: 10.1155/2023/9551163

15. Apal'ko S.V., Nostaeva A.V., Shimanskij V.S., Sushenceva N.N., Popov O.S. i dr. Poisk gennyh variantov, vliyayushchih na tyazhest' techeniya COVID-19, na osnove rezul'tatov sekvenirovaniya klinicheskogo ekzoma // *Geny i kletki.* 2024. T. 19, № 2. S. 245–254. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc624810>

16. Barbitoff YA, Khmelkova DN, Pomerantseva EA, Slepchenkov AV, Zubashenko NA et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl Sci Rev.* 2024 Sep 14;11(10):nwae326. doi: 10.1093/nsr/nwae326

17. Andrews S. (2010). FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. Электронный ресурс. URL: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>. Дата доступа: 10.11.2024

18. Poplin R., ChangP.-C., Alexander D., Schwartz S., Colthurst T. et al. A universal SNP and small-indel variant caller using deep neural networks // *Nature Biotechnology.* — 2018. — V. 36. — P. 983–987. doi: <https://doi.org/10.1038/nbt.4235>

19. Rappaport N., Nativ N., Stelzer G., et al. MalaCards: an integrated compendium for diseases and their annotation // *Database (Oxford)* — 2013. — V.:bat018. doi:10.1093/database/bat018

20. Azzarà A., Cassano I., Paccagnella E., et al. Genetic variants determine intrafamilial variability of SARS-CoV-2 clinical outcomes in 19 Italian families // *PLoS One.* -2022. — V.17. — P.e0275988. doi:10.1371/journal.pone.0275988.

21. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — V. 383. — P.1522-1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.

22. Agrawal A., Balci H., Hanspers K., Coort S.L., Martens M. et al. WikiPathways 2024: next generation pathway database // *Nucleic Acids Research.* — 2024. — V.52. — P. D679–D689. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad960>

23. Shannon P., Markiel A., Ozier O., Baliga N. S., Wang J. T., et al. (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Research*, 13(11), 2498–2504.

24. Garvin M.R., Alvarez C., Miller J., Prates E.T., Walker A.M., et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm // *Elife.* — 2020. — V.9. — P. e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.

25. Bronk J.K., Kapadia C., Wu X., Chapman B.V., Wang R., et al. Feasibility of a novel non-invasive swab technique for seri-

al whole-exome sequencing of cervical tumors during chemoradiation therapy // PLoS One. — 2022. — V. 17. — P.: e0274457. doi: 10.1371/journal.pone.0274457.

26. De Taeye B., Gils A., Declerck P.J. The story of the serpin plasminogen activator inhibitor 1: is there any need for another mutant? // Thromb. Haemost. — 2004. — V. 92. — P. 898-924. doi: 10.1160/TH04-05-0269

27. Landrum M.J., Lee J.M., Riley G.R., Jang W., Rubinstein W.S et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype // Nucleic Acids Res. — 2014. — V. 42. — P. D980-5. doi: 10.1093/nar/gkt111.

28. Verma A., Minnier J., Wan E.S., Huffman J.E., Gao L., Joseph J., et al. A MUC5B Gene Polymorphism, rs35705950-T, Confers Protective Effects Against COVID-19 Hospitalization but Not Severe Disease or Mortality // Am J Respir Crit

Care Med. — 2022. — V. 206. — P.1220-1229. doi: 10.1164/rccm.202109-2166OC

29. García-Nieto P.E., Morrison A.J., Fraser, H.B. The somatic mutation landscape of the human body // Genome Biol. — 2019. — V.20. — P. 298. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1919-5>.

30. Jiao P., Fan W., Ma X., Lin R., Zhao Y., et al. SARS-CoV-2 nonstructural protein 6 triggers endoplasmic reticulum stress-induced autophagy to degrade STING1. Autophagy. 2023 Dec;19(12):3113-3131. doi: 10.1080/15548627

31. Salamaikina S., Karnaushkina M., Korchagin V., Litvinova M., Mironov K, Akimkin V. TLRs Gene Polymorphisms Associated with Pneumonia before and during COVID-19 Pandemic // Diagnostics (Basel). — 2022. — V. 13. — P. 121. doi: 10.3390/diagnostics13010121

Авторский коллектив:

Переверий Александр Александрович — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: gilagalex@gmail.com

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Даниленко Дарья Михайловна — заместитель директора по научной работе, руководитель отдела этиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-25, e-mail: daria.danilenko@influenza.spb.ru

Венев Евгений Валентинович — старший преподаватель Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; преподаватель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)499-15-13

Коноплева Софья Андреевна — студент биологического факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел 8(812) 363-60-00, e-mail: s.konopleva.s@mail.ru

Коржанова Маргарита — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: marory.kmm@gmail.com

Писарева Мария Михайловна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел. 7(812) 670-78-78, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: office@influenza.spb.ru



ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА У ЮНОШЕЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Ю.А. Ли¹, М.Н. Дмитраченко¹, М.П. Костинов^{2,3}, Е.В. Маркелова¹, И.Б. Королев¹, С.Л. Сапрыкин⁴

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Тихоокеанский флот Министерства обороны Российской Федерации, Владивосток, Россия

Influenza vaccination and cytokine profile dynamics in young men in Primorsky krai

Yu.A. Li¹, M.N. Dmitrachenko¹, M.P. Kostinov^{2,3}, E.V. Markelova¹, I.B. Korolev¹, S.L. Saprykin⁴

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

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

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ The Pacific Fleet of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

Резюме

Сезонная вакцинация против гриппа рассматривается как наиболее эффективный метод специфической профилактики этой инфекции. Однако в последние годы широко изучается вопрос неспецифического, тренировочного воздействия вакцин на иммунную систему. Одним из механизмов реализации может быть изменение продукции цитокинов у привитых.

Цель: изучение динамики провоспалительных и противовоспалительных цитокинов до и после вакцинации от гриппа

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 75 юношей, средний возраст — $18,7 \pm 0,8$ лет, которых привили вакциной «Совигрипп» и которым производился двукратный забор крови: до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации от гриппа. В сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α . Учет результатов проводился с помощью автоматического иммуноферментного анализатора. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 10.

Результаты: при анализе цитокинов до вакцинации в 100 % случаев было выявлено повышение уровней IL8, IL17 и в 76 % случаев IL6. В пределах общепринятых норм у 92 % обследованного контингента определялся только TNF α . Остальные показатели были снижены: IFN γ — в 100 %, IL1 β и IL4 — более чем в 80 % и IL10 — в 50 % случаев. После вакцинации от гриппа наблюдалась заметная тенденция к снижению уровней всех цитокинов по сравнению с исходными значениями.

Заключение: результаты исследования выявили особенности в уровнях цитокинов до и после вакцинации от гриппа у здоровых молодых людей, которые характеризовались отклонениями от нормы в обе стороны.

Ключевые слова: вакцинация от гриппа, цитокиновый профиль, иммунологический статус.

Abstract

Seasonal vaccination against influenza is considered the most effective method of specific prevention of this infection. However, in recent years, the issue of non-specific, training effects of vaccines on the immune system has been widely studied. One of the mechanisms of implementation may be a change in the production of cytokines in vaccinated people.

Purpose of the study: to study the dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines before and after vaccination against influenza.

Materials and methods: The study involved 75 young men, the average age was 18.7 ± 0.8 years, who were vaccinated with the Sovigripp vaccine. Those included in the study had two blood samples: (1) — before the flu vaccination; (2) — one month after the flu vaccination. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines were determined by solid-phase enzyme immunoassay: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α . The results were recorded using an automatic enzyme immunoassay analyzer. Statistical processing of the obtained results was carried out using the STATISTICA 10 software package.

Results: In the analysis of cytokines before vaccination, an increase in IL8, IL17 and IL6 levels was detected in 100 % of cases — in 76 % of cases. Within the generally accepted norms, only TNF α was determined in 92 % of the surveyed population. The remaining indicators were reduced: IFN γ — in 100 %, IL1 β and IL4 — in more than 80 % and IL10 — in 50 % of cases. After influenza vaccination, there was a noticeable tendency to decrease the levels of all cytokines compared to baseline values.

Conclusion: The results of the study revealed features in cytokine levels before and after influenza vaccination in healthy young people, which were characterized by deviations from the norm in both directions.

Key words: influenza vaccination, cytokine profile, immunological status.

Введение

Вакцинация сегодня — это наиболее эффективный метод специфической профилактики инфекционных заболеваний. Поствакцинальные антигены готовят иммунную систему к встрече с реальными патогенами [1]. Препараты для вакцинации против гриппа ежегодно обновляются и совершенствуются для борьбы с наиболее распространенными штаммами вируса, ожидаемыми в предстоящем сезоне. Несмотря на это, по всему миру ежегодно регистрируется около 1 млрд случаев сезонного гриппа, из которых 3–5 млн случаев — это тяжелые формы заболевания, а количество смертей от респираторных патологий, вызванных вирусами гриппа, достигает 650 тыс. человек в год. Понимание иммунных механизмов, «включающихся» при вакцинации и лежащих в основе ее эффективности, — важная составляющая, которая до сих пор детально не изучена. Достоверно установлено, что преобладание или недостаток тех или иных про- или противовоспалительных факторов могут привести как к благоприятным, так и к различным неблагоприятным эффектам вакцинации, таким как, например, активация аутоиммунных заболеваний, развитие хронических инфекций, а также возникновение нежелательных последствий после перенесенной инфекции или вакцинации [2]. Помимо иммунологических показателей, описано огромное множество других факторов, например, климатических, которые также способны в значительной степени влиять на эффективность вакцинации [3]. Соответственно, те или иные значимые факторы эффективности вакцинации целесообразно анализировать в однородных группах населения.

Цель исследования — изучение динамики цитокинов у молодых мужчин до и после вакцинации от гриппа.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 75 юношей (средний возраст — $18,7 \pm 0,8$ лет), которых провакцинировали инактивированной субъединичной вакциной «Совигрипп» (производитель АО НПО «Микроген», Россия). Всеми включенными в исследуемую группу было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–20 лет, отсутствие острых, хронических или аллергических и других заболеваний, отсутствие аллергических реакций на куриный белок, интервал не менее 3 месяцев после последней иммунизации другими вакцинами. Наблюдение за вакцинированным контингентом осуществлялось в течение 1 месяца после вакцинации.

Включенным в исследование юношам производился двукратный забор крови: до вакцинации и через 1 месяц после вакцинации от гриппа.

В сыворотке крови путем твердофазного иммуноферментного анализа определялись уровни про- и противовоспалительных цитокинов: IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10, IL17, IFN γ , TNF α , для определения уровней использовались тест-системы ЗАО «Вектор-Бест». Учет результатов проводился с помощью автоматического иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Китай). Концентрация цитокинов выражалась в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Для выявления антител к гриппу использовалась реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации с диагностикумами гриппозными (сухими) производства Научно-исследовательского института гриппа РАМН. В исследовании использовали антигены вирусов гриппа В и вирусов гриппа АН1N1, АН3N2. Учет реакции проводили визуально, сыворотки с титром торможения гемагглютинации 1:40 и выше считали иммунными. Сравнение результатов до вакцинации проводилось с референсными значениями, взятыми из литературных источников [4].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 10. Нормальность распределения совокупностей количественных данных оценивалась по критерию Колмогорова — Смирнова. Количественные данные представлены в виде $Me (Q_{25} - Q_{75})$ и графически в виде боксплотов; качественные данные — в виде абсолютных и относительных частот (n (%)). Для определения статистической значимости при сравнении 2 попарно не связанных между собой вариационных рядов при ненормальном распределении количественных признаков использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ признаков выполнялся с использованием непараметрического метода Спирмена (коэффициент корреляции — r_s).

Результаты исследования

Антитела к гриппу АН1N1, АН3N2 и В до вакцинации определялись лишь в нескольких образцах сыворотки в титре ниже 1:40 и в среднем по группе $1:23 \pm 4,3$, а после вакцинации — средние значения титров антител к гриппу составляли $1:95 \pm 2$.

При анализе цитокинов до вакцинации в 100% случаев было выявлено повышение уровней IL8 и IL17, а уровня IL6 — в 76% случаев. В пределах общепринятых норм у 92% обследованного контингента определялся только TNF α . Остальные показатели были снижены: IFN γ — в 100% случаев, IL1 β и IL4 — более чем в 80% и IL10 — в 50% случаев (табл. 1).

Таблица 1

Процентное соотношение лиц с высокими и низкими уровнями цитокинов относительно нормальных значений до и после вакцинации исследуемой группы от гриппа (%)

Показатели (пг/мл)	До вакцинации			Через 1 мес. после вакцинации		
	↓	N	↑	↓	Исходные значения	↑
IL1 β	82%	13%	5%	89%	5%	5%
IL6	5%	19%	76%	79%	0%	21%
IL8	0%	0%	100%	74%	0%	26%
IL17	0%	0%	100%	20%	72%	8%
IFN γ	100%	0%	0%	63%	5%	32%
TNF α	8%	92%	0%	76%	7%	17%
IL4	86%	7%	7%	100%	0%	0%
IL10	50%	25%	25%	89%	0%	11%

↑ — выше нормальных значений; N — нормальные значения; ↓ — ниже нормальных значений.

После вакцинации от гриппа наблюдалась заметная тенденция к снижению уровней всех цитокинов по сравнению с исходными значениями, как провоспалительных, так и противовоспалительных — более чем в 70% случаев (см. табл. 1).

Анализ провоспалительных цитокинов показал, что IL1 β достоверно снижался после вакцинации: до вакцинации — 5,6 (3,1–14,2) пг/мл, после вакцинации — 2 (1,1–3,9) пг/мл (рис. 1.A). IL6, несмотря на повышенные значения в 76% случаев до вакцинации, после вакцинации снижался в 11,6 раза по сравнению с исходным уровнем: 27,8 (7,1–59,9) и 2,4 (1–14,8) пг/мл соответственно ($p \leq 0,01$) (рис. 1.B). IL8 в 100% случаев превышал нормальные уровни до вакцинации, но достоверно снижался после вакцинации более чем в 70% случаев, хотя при этом в некоторых случаях отмечались «выбросы» с увеличением количества данного цитокина: до вакцинации — 29,9 (19,51–32,14) пг/мл, после вакцинации — 16,45 (3,2–120,7) пг/мл (рис. 1.C), в 26% случаев уровень IL8 еще больше возрастал

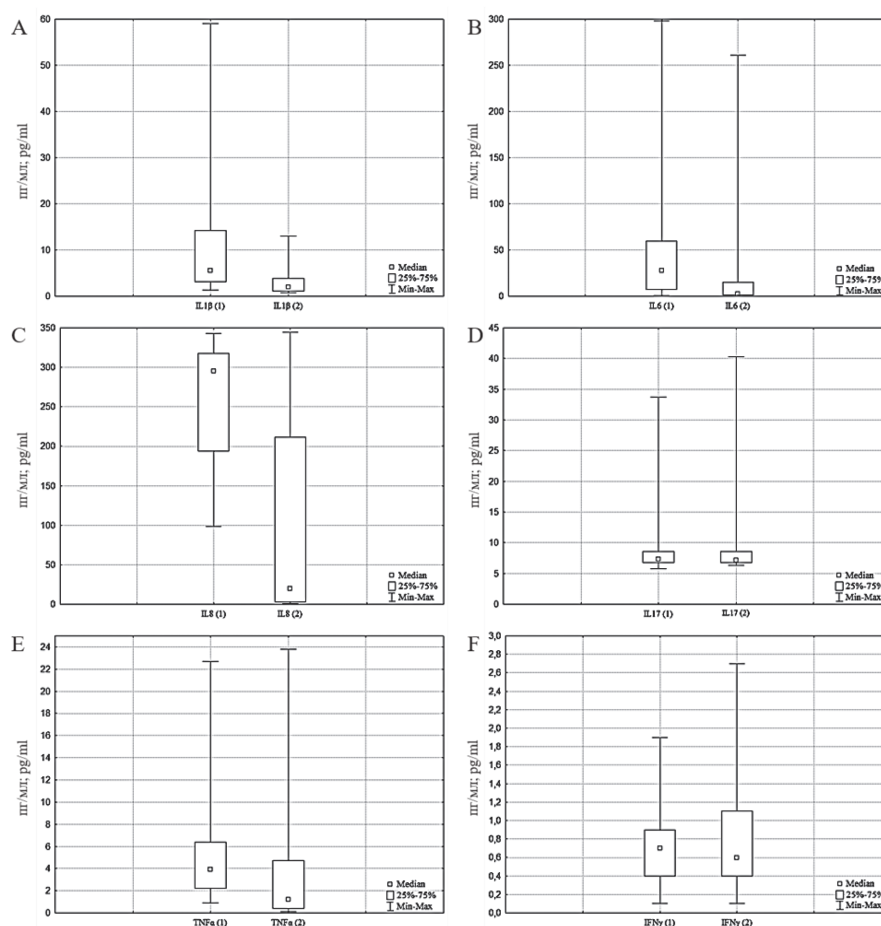


Рис. 1. Распределение уровней провоспалительных (IL1, IL6 β , IL8, IL17, TNF α , IFN γ) цитокинов до и через 1 мес. после вакцинации исследуемого контингента от гриппа: А — IL1 β (1) — до вакцинации, IL1 β (2) — после вакцинации; В — IL6(1) — до вакцинации, IL6(2) — после вакцинации; С — IL8(1) — до вакцинации, IL8(2) — после вакцинации; D — IL8(1) — до вакцинации, IL17(2) — после вакцинации; E — TNF α (1) — до вакцинации, TNF α (2) — после вакцинации; F — IFN γ (1) — до вакцинации, IFN γ (2) — после вакцинации

(см. табл. 1). Без изменений у большинства исследуемого контингента остались показатели только по IL17 — в 72% случаев. Снижения уровня IL17 статистически не подтвердилось: до вакцинации — 7,33 (6,82–8,58) пг/мл, после вакцинации — 7,19 (6,81–8,55) пг/мл (рис. 1.D). Уровень IFN γ до вакцинации был ниже использованного референсного значения у 100% исследуемого контингента, после вакцинации наблюдалось еще большее снижение его значений в 63% случаев: 0,7 (0,4–0,9) и 0,6 (0,4–1,1) пг/мл соответственно ($p \leq 0,01$) (рис. 1.E). Единственный показатель, который исходно в подавляющем большинстве случаев определялся в пределах нормальных значений, — TNF α . Он также достоверно снижался после вакцинации от гриппа: до вакцинации — 3,9 (2,2–6,4) пг/мл, после вакцинации — 1,2 (0,4–4,7) пг/мл (рис. 1.F).

Противовоспалительные цитокины IL4 и IL10 снижались после вакцинации по сравнению с исходными уровнями: IL4 до вакцинации — 1,02 (0,75–1,28) пг/мл, после вакцинации — 0,82 (0,34–1,12) пг/мл (рис. 2. A); IL10, если оценивать медианы, незначительно повышался, но при построении боксплотов или при оценке перцентилей видно, что эта разница не существенна: до вакцинации — 4,47 (1,84–14,75) пг/мл, после вакцинации 5,21 (2,56–10,83) пг/мл (рис. 2.B).

Количественные показатели для наглядности представлены в таблице 2.

Для оценки динамики цитокинового профиля на фоне вакцинации от гриппа также был рассчитан провоспалительный коэффициент К как отношение суммы провоспалительных цитокинов к сумме противовоспалительных цитокинов:

$$K = \frac{(IL1\beta + IL6 + IL8 + TNF\alpha + IFN\gamma)}{(IL4 + IL10)}$$

Было выявлено, что после вакцинации от гриппа среднее значение коэффициента воспаления

увеличилось в 6 раз с 10,00 (5,17–44,44) до 59,21 (6,98–101,16) (* $p \leq 0,05$) соответственно, что свидетельствовало об активации иммунитета в ответ на вакцинацию, несмотря на разнонаправленные количественные изменения уровней цитокинов при их оценке по отдельности.

Таблица 2

Количественные (Me (Q₂₅–Q₇₅)) показатели динамики уровней цитокинов до и через 1 мес. после вакцинации исследуемого контингента от гриппа

Показатели (пг/мл)	До вакцинации Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	После вакцинации Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)
IL1	5,6 (3,1–14,2)	2 (1,1–3,9)*
IL6	27,8 (7,1–59,9)	2,4 (1–14,8)**
IL8	29,9 (19,51–32,14)	16,45 (3,2–120,7)*
IL17	7,33 (6,82–8,58)	7,19 (6,81–8,55)
IFN	0,7 (0,4–0,9)	0,6 (0,4–1,1)**
TNF	3,9 (2,2–6,4)	1,2 (0,4–4,7)*
IL4	1,02 (0,75–1,28)	0,82 (0,34–1,12)
IL10	4,47 (1,84–14,75)	5,21 (2,56–10,83)

Степень достоверности различий показателей между группами: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$.

Обсуждение

В настоящее время продолжают исследования по оценке влияния вакцинации на различные параметры иммунной системы, взаимосвязь с формированием специфического иммунитета [5–7]. Основной задачей исследования являлось изучение динамики цитокинов у молодых мужчин после вакцинации против гриппа и оценка ее влияния на цитокиновый профиль привитого индивидуума. Контингент обследованных — это была практически «идеальная» контрольная группа: юноши категории годности А, I группы здоровья, одинакового

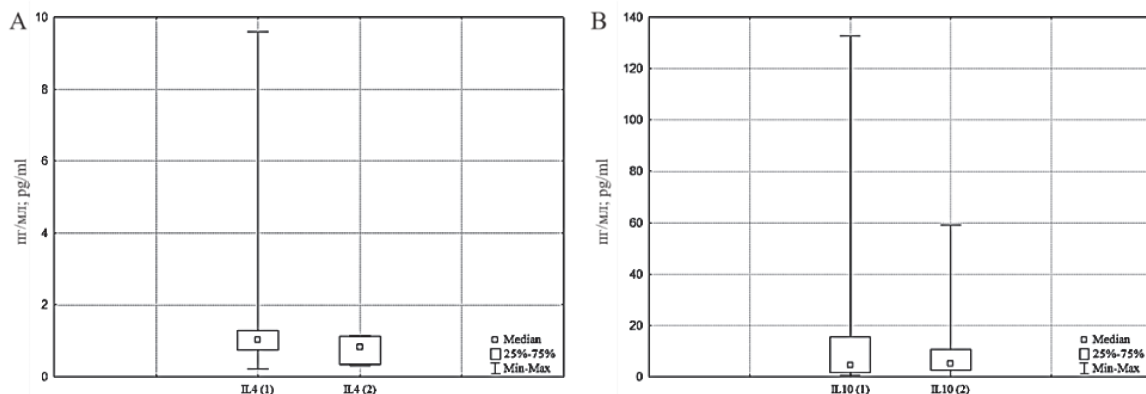


Рис. 2. Распределение уровней противовоспалительных (IL4, IL10) цитокинов до и после вакцинации исследуемого контингента от гриппа: А — IL4(1) — до вакцинации, IL4(2) — после вакцинации; В — IL10(1) — до вакцинации, IL10(2) — после вакцинации

возраста, проживавшие в одинаковых эпидемиологических условиях, что натолкнуло нас на мысль о сравнении их показателей в динамике относительно исходных данных, полученных до вакцинации у испытуемых.

При оценке исходных уровней цитокинов отмечалось, что в пределах условной нормы [4] регистрировались только значения TNF α (у 92% лиц), тогда как большинство остальных показателей были снижены. После вакцинации от гриппа выявлено снижение количественного содержания про- и противовоспалительных цитокинов, в том числе и TNF α , за исключением IL17, IL4, IL10. Наши результаты оказались сопоставимы с другими работами с похожим дизайном исследования. Например, в исследовании Weichun Tang et al. [8], в котором сравнивались живые и инактивированные вакцины от гриппа, также наблюдалось снижение уровней IL8 и TNF α после вакцинации, независимо от типа вакцины [9–11]. А в исследовании Mc Donald et al. [12] было зафиксировано, что уровни IL6, IL1 β , IFN γ и TNF α в сыворотке крови падают ниже исходных уровней у мышей через 24–48 ч после получения инактивированной вакцины против гриппа [13]. Средние уровни IFN γ , по данным различных исследований, также имели тенденцию к снижению после вакцинации, разница со средним значением до вакцинации была наиболее значимой для реципиентов инактивированной вакцины [8].

Интересно, что в исследовании, в котором проводилось сравнение уровней цитокинов после введения инактивированной вакцины от гриппа в группах заболевших и не заболевших гриппом, было выявлено, что уровни IL8 были значительно ниже в группе заболевших по сравнению с группой контроля (21,7 пг/мл против 31,5 пг/мл, $p < 0,05$). Также в группе заболевших наблюдались низкие уровни IL6 и IL10.

Уровни IL1 β после вакцинации в ряде независимых исследований также были снижены по сравнению со значениями до вакцинации (0,52 пг/мл) для группы заболевших (0,37 пг/мл) и для контрольной группы (0,39 пг/мл), при этом было показано, что большая значимость IL1 β определялась при сравнении групп, вакцинированных живой и инактивированной вакцинами [12, 13]. Это, возможно, указывает на то, что динамика изменений вышеупомянутых цитокинов после вакцинации может быть полезной для прогнозирования результата вакцинации. Модуляция интерлейкинового ответа также важна для прогнозирования эффективной вакцинации, она может отличаться от регуляции иммунного ответа, который определяет эффективность вакцинации инактивированной вакциной [14].

Существует высокая вариабельность уровней цитокинов среди различных исследуемых групп,

на которую оказывают влияние множество экзо- и эндогенных факторов, и это отражается в широком разбросе данных, поэтому в ряде случаев целесообразно оценивать полученные данные с применением математических моделей, например, с помощью расчёта коэффициентов. Интересные данные продемонстрированы при анализе соотношения sCD25/IL1 β [15]. Отмечалось, что значения коэффициента для групп заболевших после вакцинации инактивированной вакциной были значительно выше, чем средние значения до вакцинации и соответствующих контрольных групп. Это указывает на то, что определенные комбинации поствакцинального цитокинового ответа могут быть предикторами успеха вакцинации. Это было подтверждено и в проведенном нами исследовании при расчёте коэффициента К как отношения суммы провоспалительных цитокинов к сумме противовоспалительных цитокинов. Оказалось, что иммунизация против гриппа с использованием субъединичных иммуноадьювантных вакцин сопровождалась увеличением среднего значения коэффициента воспаления, который повысился в 6 раз с 10,00 (5,17–44,44) до 59,21 (6,98–101,16) (* $p \leq 0,05$) соответственно.

Следовательно, несмотря на снижение большинства цитокинов после введения вакцины от гриппа, наблюдалась активация воспалительного компонента иммунного ответа и, вероятно, с вовлечением других молекулярно-клеточных механизмов в поствакцинальный период [16–21].

Отрицательная сторона нашего исследования состоит в том, что оно проводилось на ограниченном контингенте с наблюдением в течение 1 месяца после вакцинации от гриппа. В данный период времени заболевших ни гриппом, ни другими респираторными инфекциями выявлено не было.

Заключение

Результаты исследования выявили особенности в уровнях цитокинов до и после вакцинации от гриппа у здоровых молодых людей, которые характеризовались отклонениями от нормы в обе стороны. Нельзя исключить влияние на показатели непрерывной антигенной стимуляции циркулирующим вирусом COVID-19 во время пандемии (исследование проведено в 2021 г.) [21–23]. Тем не менее, коэффициент соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов К после вакцинации был значительно повышен, что свидетельствует об изменениях в сторону воспалительного ответа.

Требуются дальнейшие исследования с анализом взаимосвязей между иммунными показателями, включая оценку специфического иммунного ответа и влияния индивидуальных особенностей исследуемых субъектов.

Литература

1. Костинов, М.П. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 90–99. — DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
2. Шамшева, О.В. Вакцинация и здоровье человека / О.В. Шамшева // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 6–12. — DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-6-12
3. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: пособие для врачей / под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. — М.: Группа МДВ, 2020. — 32 с. — ISBN 976-5-906748-16-4
4. Крылова, Н.В. Особенности цитокинового профиля на ранних стадиях инфицирования вирусом клещевого энцефалита у вакцинированных и невакцинированных людей / Н.В. Крылова, Г.Н. Леонова, Е.В. Павленко // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — № 4. — С. 78–81.
5. Костинов, М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии / М.П. Костинов // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 83–91. — DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
6. Костинов М.П. Отечественные иммуностропные средства в профилактике, терапии и реабилитации пациентов с COVID-19: монография. — / М.П. Костинов. — М.: Группа МДВ, 2024. — 172 с. — ISBN 978-5-906748-27-0
7. Юшкова, С.В. Уровень антител к штаммам вируса гриппа у здоровых вакцинированных на этапе завершения пандемии COVID-19 / С.В. Юшкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2024. — Т. 14, №1. — С. 57–65. — DOI: 10.15789/2220-7619-LOI-17598
8. Tang W., Xie H., Ye Z. et al. Post-vaccination serum cytokines levels correlate with breakthrough influenza infections. *Sci Rep.*, 2023, Vol.13, no. 1174. DOI: 10.1038/s41598-023-28295-8
9. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., Kilic G., Zoodsma M., Liu Z., Oldenburg M., Rüchel N., Zhang B., Xu C.J., Struycken P., Koeken VACM., Domínguez-Andrés J., Moorlag SJCFM., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Ten O.J., Crevel R., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 10. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009928.
10. Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A., Coles C.L., Bream J.H. Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine.*, 2012, Vol. 60, no. 3, pp. 661-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.004.
11. Talaat K.R., Halsey N.A., Cox A.B., Coles C.L., Durbin A.P., Ramakrishnan A., Bream J.H. Rapid changes in serum cytokines and chemokines in response to inactivated influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.*, 2018, Vol. 12, no.2, pp. 202-210. DOI: 10.1111/irv.12509.
12. McDonald J.U., Zhong Z., Groves H.T., Tregoning J.S. Inflammatory responses to influenza vaccination at the extremes of age. *Immunology.*, 2017, Vol. 151, no. 4, pp. 451-463. DOI: 10.1111/imm.12742.
13. Martin J.M., Avula R., Nowalk M.P., Lin C.J., Horne W.T., Chandran U.R., Nagg J.P., Zimmerman R.K., Cole K.S., Alcorn J.F. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis.*, 2018, Vol. 5, no. 11. DOI: 10.1093/ofid/ofy277. .
14. Bouwman W., Verhaegh W., Holtzer L., van de Stolpe A. Measurement of Cellular Immune Response to Viral Infection and Vaccination. *Front Immunol.*, 2020, Vol. 11, no. 575074. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575074.
15. Garcia-Gasalla M., Berman-Riu M., Rodriguez A., Iglesias A., Fraile-Ribot P.A., Toledo-Pons N., Pol-Pol E., Ferré-Beltrán A., Artigues-Serra F., Martin-Pena M.L., Pons J., Murillas J., Oliver A., Riera M., Ferrer J.M. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. *Cytokine.*, 2023, Vol. 169, no. 156295. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156295.
16. Костинов, М.П. Эффективность вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 (материал для подготовки лекции) / М.П. Костинов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 12, № 4. — С. 90–99. — DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
17. Хромова Е.А. Влияние иммуноадаьювантной и безадаьювантных вакцин против гриппа на иммунофенотип лимфоцитов in vitro / Е.А. Хромова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 430–438. — DOI: 10.15789/2220-7619-TIO-1250
18. Хромова Е.А. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs / Е.А. Хромова [и др.] // Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». — 2016. — Т. 10, № 2–1. — С. 505–507.
19. Хромова, Е.Е. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов / Е.Е. Хромова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 6. — С. 61–65. — DOI: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
20. Соколова, Т.М. Вакцины «Гриппол» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека / Т.М. Соколова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2014. — № 5. — С. 37–43.
21. Kostinov M., Akhmatova N., Khromova E. et al. Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, P. 1351. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351.
22. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 1999, Vol. 96, no. 24. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14001.
23. Plant E.P., Fredell L.J., Hatcher B.A., Li X., Chiang M.J., Kosikova M., Xie H., Zoueva O., Cost A.A., Ye Z., Cooper M.J. Different Repeat Annual Influenza Vaccinations Improve the Antibody Response to Drifted Influenza Strains. *Sci Rep.*, 2017, Vol.7, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-05579-4.

References

1. Kostinov M.P., Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Nas-taeva N.Yu. Efficiency of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing a lesson). *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2023, Vol. 12, no. 4, pp. 90–99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99.
2. Shamsheva O.V. Vaccination and human health. *Children's infections*, 2015, Vol. 14, no. 4, pp. 6-12. DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-4-6-12
3. Priority vaccination against respiratory infections during the SARS-CoV-2 pandemic and after its completion. A manual for doctors. Edited by M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin. ulcer. Moscow: MDV Group, 2020, 32 p. ISBN 976-5-906748-16-4
4. Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V. Features of the cytokine profile in the early stages of infection with tick-borne encephalitis virus in vaccinated and unvaccinated people. *Pacific Medical Journal*, 2012, no. 4, pp. 78-81.
5. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for choosing pathogenetic therapy. *Immunology*, 2020, Vol. 41, no. 1, pp. 83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
6. Kostinov M.P. Domestic immunotropic agents in the prevention, therapy and rehabilitation of patients with COVID-19. Monograph. ulcer. Moscow: MDV Group, 2024, 172 p. ISBN 978-5-906748-27-0

7. Yushkova S.V., Kostinov M.P., Gladkova L.S., Kameleva A.A., Kachnova A.S., Kostinova A.M., Solovyova I.L., Andreeva N.P., Dagil Yu.A., Nastaeva N.Yu., Kryukova N.O., Loktionova M.N. Level of antibodies to influenza virus strains in healthy vaccinated people at the end of the COVID-19 pandemic. *Infection and Immunity*, 2024, Vol. 14, no. 1, pp. 57–65. DOI: 10.15789/2220-7619-LOI-17598
8. Tang W., Xie H., Ye Z. et al. Post-vaccination serum cytokines levels correlate with breakthrough influenza infections. *Sci Rep.*, 2023, Vol.13, no. 1174. DOI: 10.1038/s41598-023-28295-8
9. Debisarun P.A., Gössling K.L., Bulut O., Kilic G., Zoodsma M., Liu Z., Oldenburg M., Rüchel N., Zhang B., Xu C.J., Struycken P., Koeken VACM., Domínguez-Andrés J., Moorlag SJCFM., Taks E., Ostermann P.N., Müller L., Schaal H., Adams O., Borkhardt A., Ten O.J., Crevel R., Li Y., Netea M.G. Induction of trained immunity by influenza vaccination – impact on COVID-19. *PLoS Pathog.*, 2021, Vol. 17, no. 10. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009928.
10. Ramakrishnan A., Althoff K.N., Lopez J.A., Coles C.L., Bream J.H. Differential serum cytokine responses to inactivated and live attenuated seasonal influenza vaccines. *Cytokine.*, 2012, Vol. 60, no. 3, pp. 661-6. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.08.004.
11. Talaat K.R., Halsey N.A., Cox A.B., Coles C.L., Durbin A.P., Ramakrishnan A., Bream J.H. Rapid changes in serum cytokines and chemokines in response to inactivated influenza vaccination. *Influenza Other Respir Viruses.*, 2018, Vol. 12, no.2, pp. 202-210. DOI: 10.1111/irv.12509.
12. McDonald J.U., Zhong Z., Groves H.T., Tregoning J.S. Inflammatory responses to influenza vaccination at the extremes of age. *Immunology.*, 2017, Vol. 151, no. 4, pp. 451-463. DOI: 10.1111/imm.12742.
13. Martin J.M., Avula R., Nowalk M.P., Lin C.J., Horne W.T., Chandran U.R., Nagg J.P., Zimmerman R.K., Cole K.S., Alcorn J.F. Inflammatory Mediator Expression Associated With Antibody Response Induced by Live Attenuated vs Inactivated Influenza Virus Vaccine in Children. *Open Forum Infect Dis.*, 2018, Vol. 5, no. 11. DOI: 10.1093/ofid/ofy277. .
14. Bouwman W., Verhaegh W., Holtzer L., van de Stolpe A. Measurement of Cellular Immune Response to Viral Infection and Vaccination. *Front Immunol.*, 2020, Vol. 11, no. 575074. DOI: 10.3389/fimmu.2020.575074.
15. Garcia-Gasalla M., Berman-Riu M., Rodriguez A., Iglesias A., Fraile-Ribot P.A., Toledo-Pons N., Pol-Pol E., Ferr -Beltrán A., Artigues-Serra F., Martín-Pena M.L., Pons J., Murillas J., Oliver A., Riera M., Ferrer J.M. Elevated complement C3 and increased CD8 and type 1 helper lymphocyte T populations in patients with post-COVID-19 condition. *Cytokine.*, 2023, Vol. 169, no. 156295. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156295.
16. Kostinov M.P., Tyukavkina S.Yu., Kharseeva G.G., Nastaeva N.Yu. Efficiency of influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic (material for preparing a lecture). *Infectious diseases: news, opinions, training*, 2023, Vol. 12, no. 4, pp. 90 – 99. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-4-90-99
17. Khromova E.A., Akhmatova N.K., Kostinov M.P., Shodova S.A., Stolpnikova V.N., Vlasenko A.E., Polischuk V.B., Shmitko A.D. Effect of immunoadjuvant and non-adjuvant influenza vaccines on the immunophenotype of lymphocytes in vitro. *Infection and immunity*, 2023, Vol. 13, no. 3, pp. 430-438. DOI: 10.15789/2220-7619-TIO-1250
18. Khromova E.A., Semochkin I.A., Akhmatova E.A., et al. Influenza vaccines: effect on TLRs. *Russian Journal of Immunology. Thematic issue "Kaliningrad Scientific Forum"*, 2016, Vol. 10, no. 2-1, pp. 505-507.
19. Khromova E.E., Semochkin I.A., Akhmatova E.A., et al. Comparative activity of influenza vaccines: influence on the subpopulation structure of lymphocytes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 6, pp. 61 – 65. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-6-61-65
20. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., et al. Vaccines "Grippol" and "Influvac" – inducers of genes of innate and adaptive immunity factors in human blood cells. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. , pp. 37-43.
21. Kostinov M., Akhmatova N., Khromova E. et al. Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, P. 1351. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351].
22. Smith D.J., Forrest S., Ackley D.H., Perelson A.S. Variable efficacy of repeated annual influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, Vol. 96, no. 24. DOI: 10.1073/pnas.96.24.14001.
23. Plant E.P., Fredell L.J., Hatcher B.A., Li X., Chiang M.J., Kosikova M., Xie H., Zoueva O., Cost A.A., Ye Z., Cooper M.J. Different Repeat Annual Influenza Vaccinations Improve the Antibody Response to Drifted Influenza Strains. *Sci Rep.*, 2017, Vol.7, no. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-05579-4.

Авторский коллектив:

Ли Юлия Александровна — преподаватель военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: julianochka160188@gmail.com

Дмитраченко Мария Николаевна — ординатор 1-го года специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни» Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: 8(423)242-98-13, e-mail: mdmitrachenko@gmail.com

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, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: monolit.96@mail.ru

Маркелова Елена Владимировна — заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(423)245-17-06, e-mail: markev2010@mail.ru

Королев Игорь Борисович — начальник военного учебного центра Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423) 242-98-14, e-mail: korolev@tgmu.ru

Сапрыкин Сергей Леонидович — флагманский врач соединения надводных кораблей Тихоокеанского флота; тел.: 8(423)274-05-26, e-mail: sls1976@list.ru



ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ЛЕТАЛЬНОСТИ ОТ COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2020–2023 ГГ. С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА ВТОРОГО РОДА

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, Москва, Россия

The study of the mortality characteristics of SARS-CoV-2 in the territory of the Russian Federation in 2020–2023 using the second-order phase transition model

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, Moscow, Russia

Резюме

Коронавирус SARS-CoV-2 стал серьезным испытанием для всего мирового сообщества в 2020 г. Его появление и высокая скорость распространения заставили систему здравоохранения переориентироваться. В нашей работе мы сфокусировались на изучении данных о летальности от COVID-19 в России с 2020 по 2023 г. Экспоненциальный прирост летальности рассмотрен с точки зрения фазового перехода второго рода. Также с помощью метода Хёрста мы провели поиск наличия трендовости в показателях летальности из года в год. Предложены дополнительные критерии в принятии решений о введении и снятии ограничительных мер. Полученные результаты должны помочь в решении эпидемиологических задач при столкновении с новым инфекционным агентом.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, фазовый переход второго рода, метод Хёрста, RS-анализ, индекс летальности.

Введение

SARS-CoV-2 был впервые выделен от пациента с COVID-19 инфекцией в Китае в конце 2019 г. За несколько месяцев заболевание распространилось по всему земному шару. А в марте 2020 г. ВОЗ объявило о начале пандемии COVID-19. Многие страны стали вводить локдаун. Россия не стала исключением и также предприняла ряд ограничительных мер для сдерживания инфекционного марша и минимизации нагрузки на систему здравоохранения. Ограничительные меры, введенные впервые многими странами, дали как положительный эпидемиологический, так и отрицательный экономический и психоэмоциональный эффект. Нововведение поставило вопрос перед руководством страны и ор-

Abstract

Coronavirus SARS-CoV-2 has become a serious test for the entire global community in 2020. Its appearance and high speed of spread forced the healthcare system to reorient itself. In our work we focused on studying the mortality data from COVID-19 in Russia in 2020–2023. The exponential mortality increase is considered from the point of view of a second-order phase transition. Also, using the Hurst method, we searched for the presence of a trend in mortality rate from year to year. Additional criteria are proposed in making decisions on the introduction and removal of restrictive measures. The obtained results should help in solving epidemiological problems when faced with a new infectious agent.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, second-order phase transition, Hurst method, RS-analysis, mortality rate.

ганизаторами здравоохранения о выборе времени введения и снятия ограничительных мер.

Цель исследования — математический анализ динамики распространения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 как метод прогнозирования будущих эпидемий, оценка степени долговременной корреляции данных о летальности, аргументация принятия решений по карантинизации населения мегаполиса в условиях новой эпидемиологической угрозы.

Материалы и методы исследования

Выполнен анализ данных ежедневной заболеваемости и летальности популяции Москвы (численность населения 13 104 177 человек), Санкт-

Петербурга (численность населения 5 600 044 человек) и Севастополя (численность населения 558 273 человек) с марта 2020 г. по февраль 2023 г. Исследовались данные о заболеваемости и смертности взрослых и детей, поэтому в расчет не бралась первая половина 2020 г., когда учет заболеваемости детского населения не проводился. Данные получены из Единого государственного реестра записей актов гражданского состояния (ЕГР ЗАГС) [1].

Для описания развития эпидемии SARS-CoV-2 в указанной популяции выбрана пороговая модель, т.к. она, в отличие от популярных компармент-моделей, содержит меньшее количество свободных параметров, что удобнее при расчетах.

Данная модель предполагает, что при достижении определенной отметки количества инфицированных людей в популяции (порога) запускается волнообразный рост числа заболевших. Момент изменения характера нарастания численности инфицированного контингента является фазовым переходом второго рода.

В теории, предложенной в 1937 г. Л.Д. Ландау [2], описывается связь между фазовым переходом второго рода и изменением свойств системы. Указанная теория описывала процессы при изменении агрегатных состояний. В нашей работе мы попробовали использовать эту модель для исследования динамики эпидемиологического процесса.

Системы, в которых происходит фазовый переход второго рода, характеризуются параметрами порядка. В модели фазовых переходов второго рода Л.Д. Ландау для систем с одним параметром порядка предполагается, что устойчивыми состояниями для системы являются состояния с минимумом свободной энергии G . Функцию G раскладываем в ряд Тейлора по четным степеням q :

$$G = G_0 + a(P - P_c)q^2 + bq^4 \quad (1)$$

где P — внешняя управляющая процессом фазового перехода переменная, а P_c — критическое значение управляющей переменной. G_0 , a , b — некоторые переменные.

В устойчивых состояниях физической системы свободная энергия $G = \min$ и устойчивые состояния системы будут решениями уравнения:

$$\frac{dG}{dq} = 0 \quad (2)$$

В этом случае $q = 0$, когда $P \geq P_c$ и $0 < q < 1$, когда $P < P_c$.

При построении данной модели предполагается, что развитие вирусной инфекции носит пороговый характер. Переменная P характеризует интенсивность сопротивлению вирусной инфекции и P пропорционально $1/T$ [3].

По аналогии с описанием физических систем G :

$$G = G_0 + a\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_c}\right)q^2 + bq^4 \quad (3)$$

Решение (3):

$$q^2 = \begin{cases} \frac{a}{2b}\left(\frac{1}{T} - \frac{1}{T_c}\right) = A - B\frac{1}{T}; & \frac{1}{T} < \frac{1}{T_c} \\ 0, & \frac{1}{T} > \frac{1}{T_c} \end{cases} \quad (4)$$

$$\text{где } A = \frac{a}{2bT_c}; \quad B = \frac{a}{2b}.$$

Когда число заразившихся достигает определенной отметки, порога, величина q^2 возрастает пропорционально обратной величине времени $1/T$ с интенсивностью B (рис. 1).

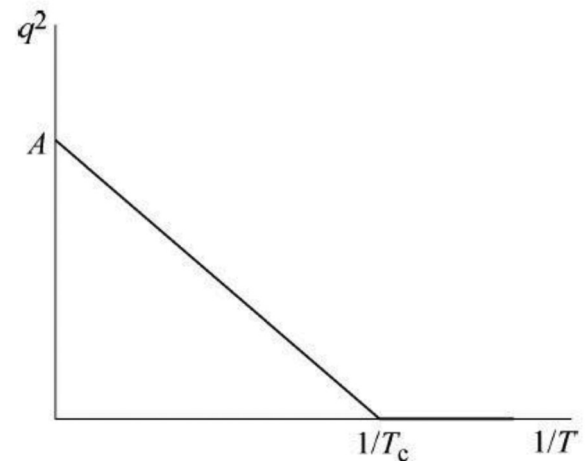


Рис. 1. Графическая зависимость свободного параметра q^2 от обратной величины времени $1/T$

Для изучения физических свойств системы (популяции) введен свободный параметр q , рассчитанный по формуле (5):

$$q = \frac{N_i(t)}{N(t)}, \quad (5)$$

где $N_i(t)$ — число скончавшихся от инфекции COVID-19 за сутки в городе, $N(t)$ — общее число летальных случаев в России за сутки.

Построена графическая зависимость параметра q^2 от времени t . На получившемся графике выявлены периоды экспоненциального роста летальности, которые нами рассмотрены как фазовый переход второго рода.

Данные каждого временного отрезка, соответствовавшие фазовому переходу второго рода, обработаны графически, где по оси x отложено обратное время $1/t$, по оси y — свободный параметр q^2 [4]. Для всех указанных периодов найден динамический коэффициент B по уравнению линии тренда:

$$y = Bx + A \quad (6)$$

Исследование наличия тренда и оценка степени долговременной корреляции данных смертности в Москве, Санкт-Петербурге и Севастополе с 2020 по 2023 г. осуществлено RS-анализом (метод Хёрста) [5]. По ежедневным статистическим данным о скончавшемся населении Москвы от COVID-19 с марта 2020 г. по февраль 2023 г. вычислены индексы летальности (ИЛ) как отношение числа смертельных исходов к числу заразившихся.

Выполнен RS-анализ индексов летальности: рассчитано среднеквадратическое отклонение, накопленное отклонение, нормированный размах, коэффициент Хёрста (H); оценена степень долговременной корреляции [6].

$$S = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - x_{cp})^2}, \quad (7)$$

где S — среднеквадратическое отклонение, N — число наблюдений, i -е наблюдение, среднее арифметическое значений наблюдений.

$$\frac{R}{S} = (aN)^H, \quad (8)$$

R — размах накопленного отклонения, a — коэффициент биологических процессов (принимается равным 0,5), N — число наблюдений, H — коэффициент Хёрста. Рассчитав S , найдем значение H , решив уравнение:

$$H = \frac{\log(\frac{R}{S})}{\log(aN)} \quad (9)$$

Рассчитан коэффициент распространения коронавируса (Rt). Этот коэффициент определяет среднее количество людей, которых инфицирует 1 больной до его изоляции. Его вычисляют по данным прироста случаев заражения за последние 8 сут.

$$Rt = \frac{X_8 + X_7 + X_6 + X_5}{X_4 + X_3 + X_2 + X_1}, \quad (10)$$

где $X1$ – $X8$ — количество новых случаев заражения за 1–8 сут. Снижение показателя Rt ниже единицы является одним из условий перехода к первому этапу снятия режима самоизоляции. Для принятия решения о поэтапном снятии ограничений, помимо величины коэффициента Rt , берутся в расчет данные о свободном кожном фонде и показателе тестирования на 100 тысяч населения. Согласно рекомендациям Роспотребнадзора, снижение коэффициента Rt до 0,8 может быть маркером перехода ко второму этапу снятия ограничений, а отметка в 0,5 и ниже — к третьему [7].

Результаты исследования

Графический анализ данных о числе смертельных исходов от COVID-19 показал волнообразное течение с пиками и спадами зарегистрированных летальных случаев (рис. 2).

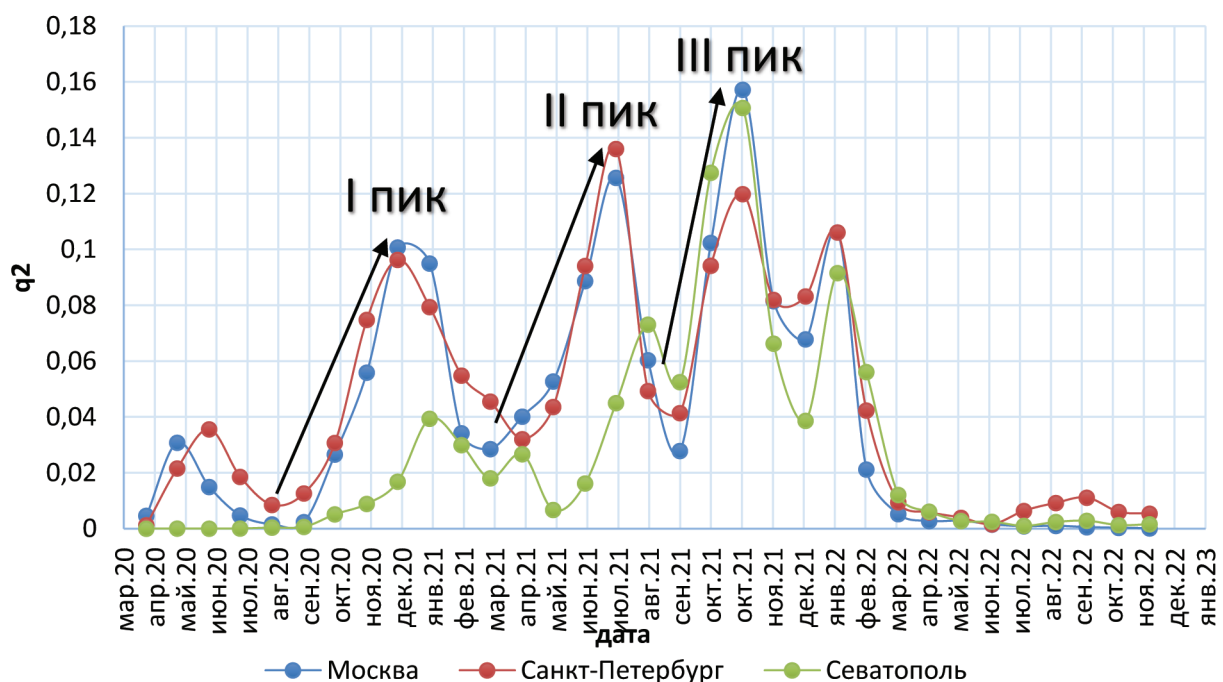


Рис. 2. Динамика изменения свободного параметра q^2 в 2020 – 2022 гг.

Наиболее значимые периоды роста свободного параметра q^2 отмечались в первые 2 года пандемии и зафиксированы в Москве в декабре 2020 г. — 0,1007, июле 2021 г. — 0,1257, ноябре 2021 г. — 0,1572. В Санкт-Петербурге значение квадрата параметра q составило 0,0963 в декабре 2020 г., 0,1360 в июле 2021 г. и 0,1198 в ноябре 2021 г. В Севастополе рост смертности наблюдался примерно в то же время с небольшим запозданием относительно предыдущих мегаполисов, поэтому пики квадрата свободного параметра пришлось на январь 2021 г.,

август 2021 г. и ноябрь 2021 г., и их значения составили 0,0394, 0,0731 и 0,1507 соответственно.

В декабре 2020 г. в России выявлялся штамм «Альфа» коронавируса SARS-CoV-2, а уже в 2021 г. самым распространенным стал штамм «Дельта». Все три периода экспоненциального роста смертности, предшествовавшие указанным пикам летальности, рассмотрены как фазовый переход второго рода; обработаны графически, где по оси x отмечено обратное время $1/t$, по оси y отложен параметр q^2 (рис. 3 — 11).

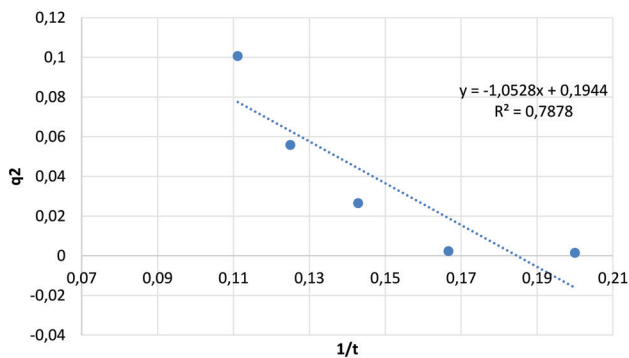


Рис. 3. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Москве. Август — декабрь 2020 г. Штамм «Альфа»

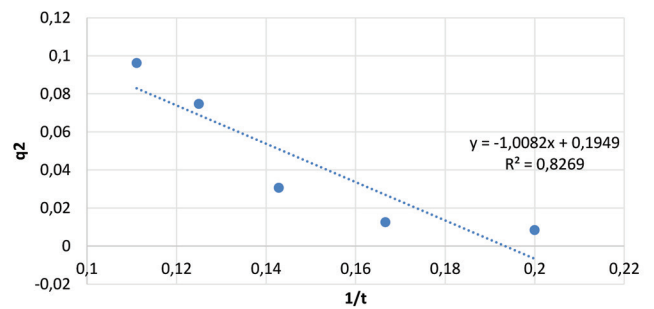


Рис. 6. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Санкт-Петербурге. Август — декабрь 2020 г. Штамм «Альфа»

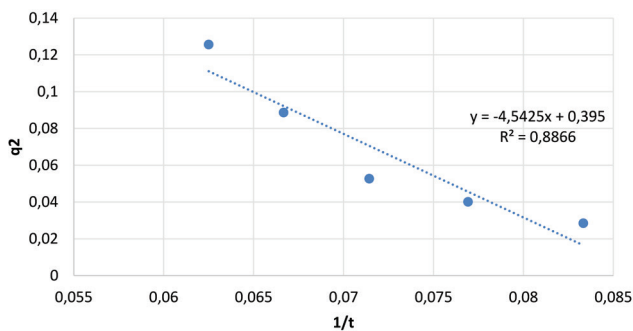


Рис. 4. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Москве. Март — июль 2021 г. Штамм «Дельта»

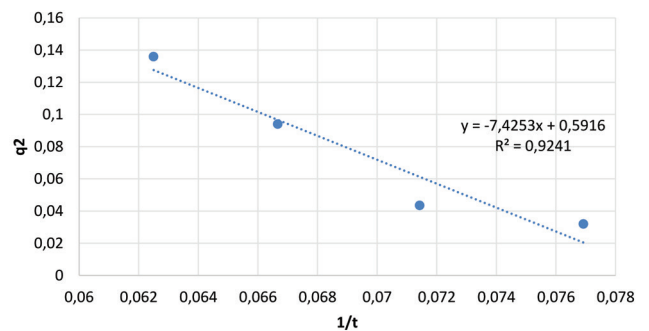


Рис. 7. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Санкт-Петербурге. Апрель — июль 2021 г. Штамм «Дельта»

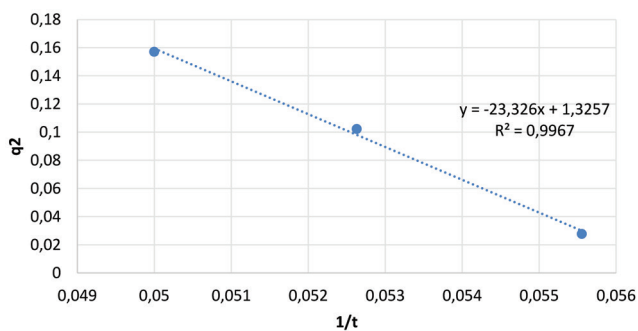


Рис. 5. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Москве. Сентябрь — ноябрь 2021 г. Штамм «Дельта»

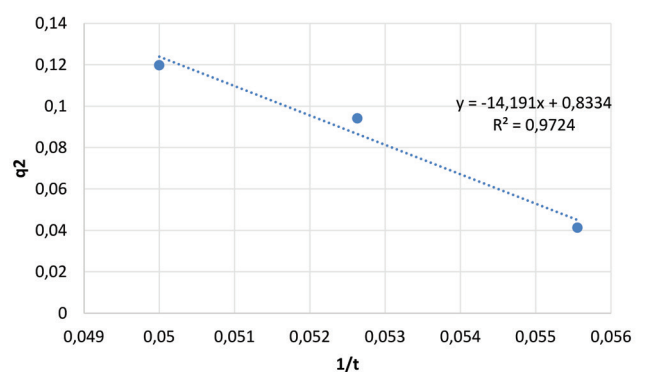


Рис. 8. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Санкт-Петербурге. Сентябрь — ноябрь 2021 г. Штамм «Дельта»

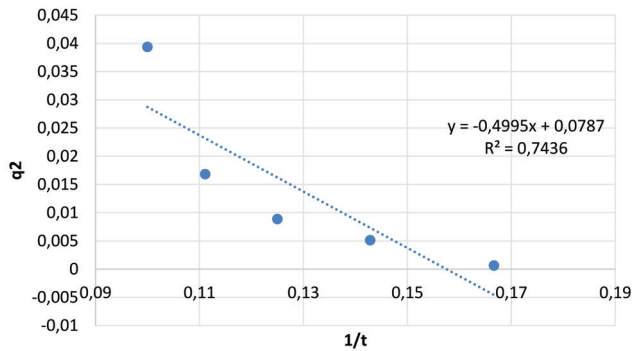


Рис. 9. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Севастополе. Сентябрь – январь 2021 г. Штамм «Альфа»

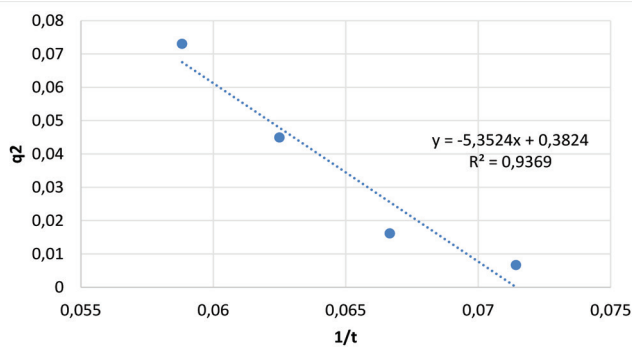


Рис. 10. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Севастополе. Май – август 2021 г. Штамм «Дельта»

Данный анализ показал высокую степень корреляции ($R^2 > 0,7$). Для каждого графика определён параметр B по уравнению линии тренда. Полученные данные представлены в таблице 1.

По ежедневным статистическим данным о скончавшемся населении Москвы от COVID-19 с марта 2020 г. по февраль 2023 г. вычислены индексы летальности (ИЛ) и выполнен их RS-анализ.

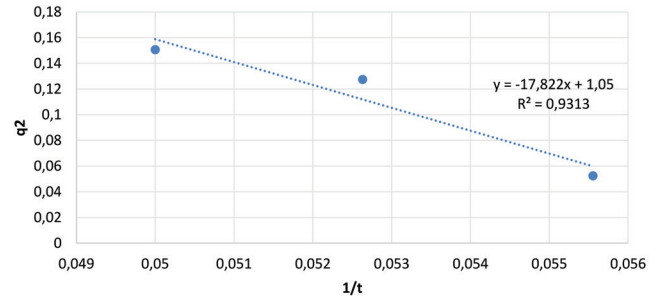


Рис. 11. Графическая зависимость q^2 от обратного времени в Севастополе. Сентябрь – ноябрь 2021 г. Штамм «Дельта»

Показатель Хёрста ИЛ COVID-19 для Москвы, Санкт-Петербурга и Севастополя составил 0,315, 0,323 и 0,397 соответственно. Коэффициент Хёрста ИЛ для России равен 0,234.

Рассчитаны коэффициенты распространения SARS-CoV-2 и также обработаны методом Хёрста. Для исследуемых городов получены следующие значения индекса $H(Rt)$: для Москвы – 0,282, Санкт-Петербурга – 0,361, Севастополя – 0,418 и России – 0,473. Результаты представлены в таблице 2.

Обсуждение

Выделено 3 значимых пика квадрата свободного параметра q , рассчитанного по данным о летальности от новой коронавирусной инфекции в Москве, Санкт-Петербурге в декабре 2020 г., июле и ноябре 2021 г.; в Севастополе в январе, августе и ноябре 2021 г. С каждым последующим пиком регистрировался рост динамического коэффициента летальности. Для Москвы в июле 2021 г. значение параметра B было в 4 раза выше, а в ноябре 2021 г. в 12 раз выше, чем в декабре 2020 г. В Санкт-Петербурге значение B возросло семикратно к июлю 2021 г., затем ещё и удвоившись к ноябрю

Таблица 1

Коэффициент B и степень корреляции периодов подъема летальности от COVID-19

Пик	Период	Москва		Санкт-Петербург		Севастополь	
		B	R^2	B	R^2	B	R^2
I	Вторая половина 2020 г.	1,05	0,78	1,00	0,82	0,49	0,74
II	Первая половина 2021 г.	4,54	0,88	7,42	0,92	5,35	0,93
III	Вторая половина 2021 г.	23,33	0,99	14,19	0,97	17,82	0,93

Таблица 2

RS-анализ индекса летальности и коэффициента распространения COVID-19

Показатель	Москва	Санкт-Петербург	Севастополь	Россия
ИЛ	0,315	0,323	0,397	0,234
Rt	0,282	0,361	0,418	0,473

2021 г. по сравнению с декабрём 2020 г. В Севастополе также отмечен рост параметра B в 7 раз в первой половине 2021 г. и более чем в 17 раз во второй половине 2021 г. по сравнению с январём 2021 г. Прогрессия значения динамического коэффициента B при применении модели фазового перехода второго рода может служить одним из сигналов для введения ограничительных мер при возникновении роста заболеваемости/летальности для снижения показателей смертности от новых инфекций.

Принцип регистрации новых случаев заболевания COVID-19 менялся с течением времени: в начале 2020 г. в России не учитывалась детская заболеваемость, со временем стали брать в расчет только тяжелые случаи течения инфекции. Учет летальности также претерпевал изменения во времени. В нашей работе, имея данные за несколько лет, мы рассчитали динамический коэффициент B , учитывая интервал в 2–3 месяца. На практике предлагается использование расчетов указанного коэффициента для второй и последующих вспышек новой инфекции, с учетом ежедневной статистики заболеваемости. Выявленное увеличение значения коэффициента B может служить маркером введения ограничительных мер.

Коэффициент Хёрста I_H и R_t не равен 0,5, что указывает на наличие долговременной корреляции. Значения всех коэффициентов, полученных методом Хёрста, менее 0,5 соответствуют антиперсистентному ряду данных и свидетельствуют о неустойчивой динамике изменения указанных показателей.

Заключение

При возникновении новой эпидемиологической угрозы требуется непрерывный анализ данных заболеваемости и летальности с целью контроля и минимизации негативных последствий.

Авторский коллектив:

Юминова Надежда Васильевна — заместитель руководителя отдела вирусологии им. О.Г. Анджапаридзе, 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. Анджапаридзе 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, 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

Использование модели фазового перехода второго рода может служить дополнительным инструментом для принятия решения о введении или снятии карантинных мер, регулируя нагрузку на систему здравоохранения и потенциально снижая число смертельных исходов в популяции.

Литература

1. <https://77.rosstat.gov.ru/folder/64634>
2. Ландау, Л.Д. Собрание трудов / Л.Д. Ландау. — 1969. — Т. 1.
3. Суховольский В.Г. Популяционная динамика онкозаболеваний: модель фазового перехода второго рода / В.Г. Суховольский [и др.] // Журнал Биофизика. — 2015. — Т. 60, вып. 4. — С. 777–786.
4. Суховольский, В.Г. Моделирование эпидемии коронавируса как фазового перехода / В.Г. Суховольский, А.В. Ковалев // Журнал общей биологии. — 2020. — Т. 81. — № 5. — С. 362–373. — DOI: 10.31857/S0044459620050073
5. Некрасова, И.В. Показатель Херста как мера фрактальной структуры и долгосрочной памяти финансовых рынков / И.В. Некрасова // Экономика. — 2015. — Выпуск № 7 (38).
6. Esposti F., Ferrario M., Signorini M.G. A blind method for the estimation of the Hurst exponent in time series: theory and application / Esposti F., Ferrario M., Signorini M.G. — DOI: 10.1063/1.2976187
7. <https://gogov.ru/articles/covid-rt>

References

1. <https://77.rosstat.gov.ru/folder/64634>
2. Landau L.D. Sbornie trudov 1969, t.1
3. Suhovol'skij V.G., Ivanova YU.D., K. Shulman i dr. Populyacionnaya dinamika onkozabolevanij: model' fazovogo perekhoda второго рода / Suhovol'skij V.G., Ivanova Yu.D., K. Shulman i dr. // Zhurnal Biofizika. — 2015. — Т. 60 — Vyp. 4 — S. 777- 786
4. Suhovol'skij V.G., Kovalev A.V. Modelirovanie epidemii koronavirusa kak fazovogo perekhoda / Suhovol'skij V.G., Kovalev A.V. // Zhurnal obshchej biologii. — 2020. — Т. 81. — №5. — S. 362 — 373 DOI: 10.31857/S0044459620050073
5. Nekrasova I.V. Pokazatel' Hersta kak mera fraktal'noj struktury i dolgosrochnoj pamyati finansovyh rynkov / Nekrasova I.V. // Ekonomika. — 2015. — Vypusk №7 (38)
6. Esposti F., Ferrario M., Signorini M.G. A blind method for the estimation of the Hurst exponent in time series: theory and application / Esposti F., Ferrario M., Signorini M.G. - DOI: 10.1063/1.2976187
7. <https://gogov.ru/articles/covid-rt>



ВОЗМОЖНОСТИ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Л.А. Гумбатова¹, Е.В. Лебедева², Т.А. Сергеева^{1,2,3}, Б.И. Асланов¹, С.А. Гордеева^{1,2}, Д.А. Гусев^{2,4}

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Possibilities of rational application of bacteriophages in the therapy of infections caused by polyresistant strains of *Klebsiella pneumoniae*

L.A. Gumbatova¹, E.V. Lebedeva², T.A. Sergeeva^{1,2,3}, B.I. Aslanov¹, S.A. Gordeeva², D.A. Gusev^{2,4}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

⁴National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вопрос борьбы с устойчивостью к антимикробным препаратам актуален на протяжении нескольких десятилетий, так как арсенал эффективных антибиотиков, применимых при инфекционных заболеваниях, значительно уменьшается, а разработка новых антибактериальных препаратов существенно затруднена и дорогостояща. В то же время ведется обсуждение возможности широкого применения бактериофагов в условиях стационаров.

Цель: оценка чувствительности к бактериофагам госпитальных штаммов *K.pneumoniae*, выделенных от пациентов, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Материалы и методы: выполнено определение активности препаратов бактериофагов «Секстафог» (серии p158, p220, p242), «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии y04, y07, y10, y16), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии y10, y291022) (производитель: АО НПО «Микроген», г. Москва) путем приготовления суспензий микроорганизмов, их посева на питательные среды с последующим нанесением бактериофагов, учетом и интерпретацией результатов.

Результаты: большинство полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* показало чувствительность к представленным препаратам бактериофагов, что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных антибактериальных средств для лечения данных групп пациентов.

Заключение: представленные результаты исследования показали, что госпитальные поли- и панрезистентные штаммы *K. pneumoniae* чувствительны к препаратам моно- и поливалентных бактериофагов, что можно рассматривать как потенциальную аль-

Abstract

The issue of combating antimicrobial resistance has been relevant for several decades, since the arsenal of effective antibiotics used in infectious diseases is significantly reduced, and the development of new antibacterial drugs is significantly difficult and expensive. At the same time, the possibility of widespread use of bacteriophages in hospital settings is being discussed.

Goal. Evaluation of the sensitivity to bacteriophages of hospital strains of *K.pneumoniae* isolated from patients in the departments of surgery and intensive care and intensive care of the Structure Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P.Botkin.

Materials and methods. The activity of bacteriophage preparations "Sextafag" (series p158, p220, p242), "Klebsiell polyvalent bacteriophage" (series y04, y07, y10, y16), "Polyvalent Pyobacteriophage purified" (series y10, y291022) (Manufacturer: NPO Microgen JSC, Moscow) was determined by preparing suspensions of microorganisms, their sowing on nutrient media with subsequent application of bacteriophages, taking into account and interpreting the results.

Results. The majority of polyresistant *K.pneumoniae* strains showed sensitivity to the presented bacteriophage preparations, which allows them to be considered as additional antibacterial agents for the treatment of these groups of patients.

Conclusion. The presented results of the study showed that hospital poly- and pan-resistant strains of *K.pneumoniae* are sensitive to preparations of mono- and polyvalent bacteriophages, which can be considered as a potential alternative in conditions of antibiotic resistance. The study did not reveal a link between the antibiotic resistance profile of the culture and sensitivity to bacteriophages.

тернативу в условиях антибиотикорезистентности. В ходе исследования не было выявлено связи между профилем антибиотикорезистентности культуры и чувствительностью к бактериофагам.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, фагочувствительность, вирулентные формы.

Введение

Глобальная тенденция к росту антибиотикорезистентности микроорганизмов представляет первоочередную проблему современного здравоохранения. Одна из причин роста резистентности — бесконтрольное использование антибактериальных препаратов в период пандемии COVID-19. Инфекционный стационар зачастую является не первой «остановкой» на этапе лечения больных, что предполагает занесение иных штаммов микроорганизмов, усугубляя микробиологический пейзаж отделений, увеличивает процент резистентности, еще более значительно затрудняет подбор эффективной эмпирической антибактериальной терапии. В частности, угрозой представляет стремительное ухудшение чувствительности внутрибольничных штаммов микроорганизмов к препаратам резервного ряда. Ведущими в темпах роста антибиотикорезистентности являются *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Продукция карбапенемаз является основным и наиболее эффективным механизмом устойчивости энтеробактерий к карбапенемам.

Вопрос борьбы с устойчивостью актуален на протяжении нескольких десятилетий, так как арсенал эффективных антибиотиков, применимых при инфекционных заболеваниях, значительно уменьшается, а разработка новых антибактериальных препаратов существенно затруднена и дорогостояща. В то же время ведется обсуждение возможности широкого применения бактериофагов в условиях стационаров.

Трудности применения бактериофагов обусловлены необходимостью определения их литической активности в отношении данного штамма, оценку которой проводят в бактериологических лабораториях. Эмпирическая терапия данными препаратами не применима.

Бактериофаги, как и антибиотики, влияют на эволюцию микроорганизмов. Нерациональная фаготерапия ведет к формированию вирулентных госпитальных штаммов и способна еще более усугублять профиль резистентности к антибиотикам. Препараты бактериофагов имеют ряд преимуществ, которые делают их особенно актуальными в эру антибиотикорезистентности: вы-

Key words: bacteriophages, antibiotic resistance, phage sensitivity, virulent forms.

сокая специфичность; при применении не нарушают нормальные биоценозы человека, являются самовоспроизводящимися организмами; могут применяться в комплексной терапии с другими антибактериальными средствами [8]; безопасны в педиатрической практике; высокостабильны; могут применяться у пациентов любого возраста, включая новорожденных детей и беременных женщин.

Отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о чувствительности к бактериофагам госпитальных поли- и панрезистентных изолятов бактерий.

Цель исследования — оценка чувствительности к бактериофагам госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии Клинической инфекционной больницы (КИБ) им. С.П. Боткина; оценка возможности дальнейшего использования препаратов бактериофагов в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина как средств борьбы с внутрибольничными инфекциями.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе бактериологической лаборатории КИБ им. С.П. Боткина. Использовались биоматериалы (венозная кровь, мокрота, моча, отделяемое пролежней), полученные от 25 больных, находящихся в отделениях хирургии и реанимации и интенсивной терапии. Все пациенты отличались по характеру патологии: сепсис, уросепсис, пневмония, COVID-19, ВИЧ, пролежни.

Оценка чувствительности микроорганизмов к бактериофагам включала последовательное выполнение нескольких этапов.

Идентификацию микроорганизмов до вида проводили методом MALDITOF масс-спектрометрии VITEK MS (BioMerieux, Франция). Рекомендуемые значения Score $\geq 99,9\%$ были использованы в качестве критерия надежной идентификации.

Для оценки чувствительности штаммов *K. pneumoniae* к бактериофагам использовался агар Мюллера — Хинтон. Для приготовления инокулюма использовался метод прямого суспензирования колоний исследуемых микроорганизмов

в стерильном изотоническом растворе до плотности 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует нагрузке $1-2 \times 10^8$ /мл. Инокулом наносили с помощью пипетки на поверхность питательной среды и распределяли шпателем. После подсыхания на культуры наносили капли всех исследуемых препаратов бактериофагов, отступая расстояние во избежание слияния фагов. Инкубация происходила при температуре 37°C. Учет результатов производился через 6–7 ч и 18–24 ч инкубации. Реакции лизиса учитывали невооруженным глазом при прямом освещении или под углом в 45°.

Литическая активность фага оценивалась по пятибалльной шкале (по количеству «крестов») (табл. 1)

Таблица 1

Литическая активность фага по пятибалльной шкале

Степень лизиса	Интерпретация результата
—	Отсутствие литической активности
+	Низкая активность (сплошной рост изолированных колоний бактерии на месте капли)
++	Зона лизиса с большим количеством колоний вторичного роста (более 15 колоний на месте капли)
+++	Зона лизиса с единичными колониями вторичного роста (до 15 колоний на месте капли)
++++	Прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста

При литической активности «+++» или «++++» исследуемый штамм микроорганизма считается чувствительным к бактериофагу, что дает основание для назначения бактериофага с лечебной целью.

Выявление генов, кодирующих карбапенемазы, проводили с использованием наборов с гибридизационнофлуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MDR MBLFL» (IMP, NDM, VIM), «АмплиСенс® MDR KPC/OXA48FL» (KPC, OXA48), «АмплиСенс® MDRAbOXAFL» (OXA23, OXA40, OXA58) производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Выполнено определение активности препаратов бактериофагов «Секстафаг» (серии p158, p220, p242), «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии y04, y07, y10, y16), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии y10, y291022) (Производитель: АО НПО «Микроген», г. Москва).

Результаты исследования и обсуждение

Большой вклад в проблему устойчивости бактерий внесла пандемия COVID-19, в период которой частота использования антибиотиков значительно

превышала частоту присоединения бактериальной инфекции.

Возможность самостоятельного безрецептурного приобретения антибактериальных препаратов пациентами, нерациональное назначение данных лекарственных средств медицинскими работниками амбулаторных и стационарных звеньев системы здравоохранения привели к увеличению доли резистентных штаммов микроорганизмов.

Анализ в динамике изменений чувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина за период с 01.2022 по 01.2023, показал значительное увеличение доли полирезистентных штаммов с различными генами резистентности (CARB, NDM, OXA-48 и др.), в том числе с появлением штаммов, устойчивых к антибиотикам резервного ряда. Если в отношении большинства грамположительных бактерий еще есть ряд действующих препаратов, то среди грамотрицательных микроорганизмов, таких как *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, растет доля панрезистентных культур.

В таблице 2 приведены сравнительные данные по использованию антибактериальных препаратов в КИБ им. С.П. Боткина с 2019 по 2022 г. Значительно возросло использование препаратов резервной группы (тигеклицин, меропенем, ванкомицин, полимиксин, колистиметат натрия), что связано со следующими факторами: в периоды закрытия других стационаров, принимающих пациентов с инфекцией COVID-19, КИБ им. С.П. Боткина остается единственным медицинским учреждением по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, ответственным за лечение больных с этой нозологией; непрерывно увеличивается количество заносов полирезистентных микроорганизмов пациентами, доставляемыми из других стационаров, что диктует необходимость ведения этиотропной терапии как стартовой; коморбидность больных также требует назначения препаратов резервной группы. Все перечисленное значительно увеличивает потребление антибактериальных препаратов в стационаре.

Штаммы *K. pneumoniae* — наиболее частые возбудители внутрибольничных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина. Показатель летальности среди пациентов с выделенной из биологического материала *K. pneumoniae* составляет 8,87 на 100 пациентов (расчет по данным с 01.2022 г. по 01.2023 г. на базе электронной платформы amrcloud.net).

В связи с быстрым ростом антибиотикорезистентности и увеличением интенсивности циркуляции полирезистентных штаммов возник вопрос об оценке перспектив применения бактериофагов для борьбы с такими микроорганизмами. Для

Таблица 2

Использование антибактериальных препаратов в КИБ им. С.П. Боткина за период с 2019 по 2022 г.

Наименование, дозировка, фасовка	Расход по годам/шт				
	2019	2020	2021	2022	2023
Амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг + 200 мг № 5 (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы)	3970	3415	4702	12937	9519
Ампициллин + Сульбактам 1000 мг + 500 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	700	0	1850	560	1000
Цефтриаксон 1000 мг № 50 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	361470	264650	241626	307891	550000
Азитромицин 500 мг № 3 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой)	6770	17275	9172	7203	3240
Ванкомицин 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инфузий и раствора для приема внутрь, флаконы)	5830	7130	11135	18341	5223
Меропенем 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, флаконы)	6139	9750	17725	18965	31398
Биапенем 600 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	0	0	0	205	288
Азтреонам 1000 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы)	0	161	665	837	866
Тигециклин 50 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	90	1760	2330	2615	1664
Полимиксин В 50 мг № 1 (порошок для приготовления раствора для инъекций, флаконы)	170	1727	1473	1086	991
Колистиметат натрия 80 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, флаконы)	200	0	1203	2619	1263
Колистиметат натрия 160 мг № 1 (лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и ингаляций, флаконы)	0	0	0	220	286
Цефтазидим + Авибактам 2000 мг + 500 мг № 10 (порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, флаконы)	0	30	32	32	27

анализа фагочувствительности внутрибольничных штаммов *K. pneumoniae* были выбраны отделения реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина. Следует отметить, что в настоящее время отсутствует серийное производство препаратов бактериофагов с возможностью применения в отношении *A. baumannii*, являющегося одним из ведущих возбудителей сепсиса в стационарах.

На рисунках 1 и 2 представлены антибиотикограммы, отражающие чувствительность культур *K. pneumoniae* к антибактериальным препаратам за периоды 01.2022 – 05.2022 и 08.2022 – 01.2023. В данный анализ были включены культуры, выделенные из венозной крови пациентов. Количество культур за анализируемые периоды составляло 55 и 321 соответственно. Наглядно представлен рост резистентности к таким препаратам, как колистиметат натрия, меропенем, являющимся препаратами резервного ряда в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Также прослеживается тенденция к увеличению частоты выявления у пациентов штаммов *K. pneumoniae* (рост с 55 штаммов за период с 01.2022 по 05.2022 до 321 за период с 08.2022 по 01.2023).

Исследование эффективности препаратов бактериофагов проводилось в бактериологической лаборатории КИБ им. С.П. Боткина. В анализ включены 27 культур *K. pneumoniae* – 26 культур, выделенных от пациентов из ОРИТ, и 1 культура из хирургического отделения стационара. Выделено 6 культур из крови, 9 культур из мокроты, 8 культур из мочи, отделяемое пролежней – 1 культура, гнойный экссудат из раневого отделяемого – 1 культура.

У 85,2% изученных изолятов были выявлены гены карбапенемаз: ОХА-48 (55,5%), КРС (18,5%), NDM (63%), VIM (3,7%); у 3,7% карбапенемрезистентных изолятов гены карбапенемаз не были выявлены и карбапенемрезистентность была обусловлена, вероятнее всего, снижением проницаемости клеточной стенки.

Определялась литическая активность как монопрепаратов бактериофагов – «Бактериофаг клебсиелл поливалентный» (серии у04, у07, у10, у16), специфичных в отношении *K. pneumoniae*, так и поливалентных препаратов, активных в отношении нескольких видов микроорганизмов – «Секстафаг» (серии п158, п220, п242), «Пиобактериофаг поливалентный очищенный» (серии у10,

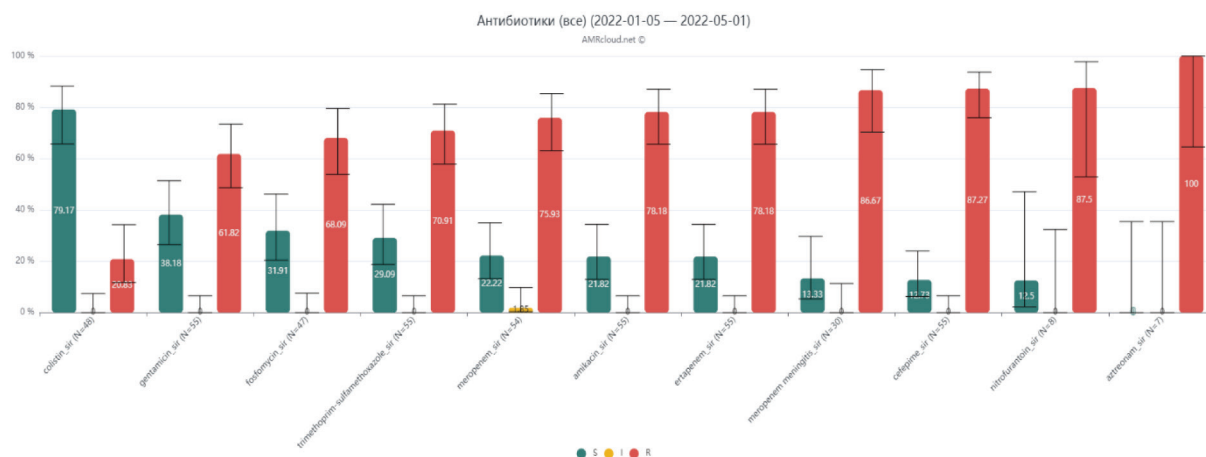


Рис. 1. Чувствительность культур *K. pneumoniae*, выделенных из венозной крови пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им. С.П. Боткина за период 05.01.2022 — 01.05.2022. Источник: amrcloud.net

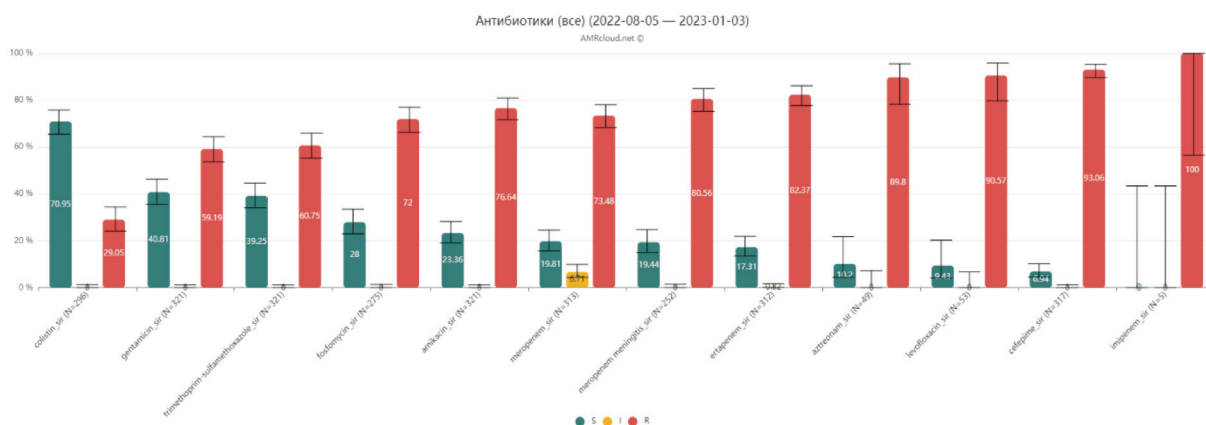


Рис. 2. Чувствительность культур *K. pneumoniae*, выделенных из венозной крови пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии КИБ им.С.П.Боткина за период 05.08.2022 — 03.01.2022. Источник: amrcloud.net

у291022) (Производитель: АО «НПО «Микроген», г. Москва) (табл. 3) [2].

Ряд исследованных полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* показал чувствительность к протестированным препаратам бактериофагам, что может потенциально рассматриваться как дополнительный к антибиотикам ресурс в лечении инфекций у данных групп пациентов.

Особый интерес может представлять вопрос о применении в практике адаптированных бактериофагов. Известно, что при исходной степени лизиса «+» и «++» методом селективной адаптации возможно увеличение активности препарата бактериофага до степени «+++» и «++++». Такой подход может повысить число фагочувствительных штаммов микроорганизмов до 40%, что дает возможность получения препаратов фагов, созданных с учетом фагорезистентности культур, выделенных в конкретном лечебном учреждении. Взаимосвязь между терапевтической эффективностью и степенью адаптации фагов продемонстрирована неоднократно.

Указание серии при назначении препаратов бактериофагов играет важную роль и определяет эффективность фаготерапии, так как при анализе фагочувствительности препараты разных серий одной группы показали разную литическую активность.

В процессе исследования препараты применялись *in vitro*, без использования их в терапии пациентов.

Заключение

Проблема неуклонного роста устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии не теряет своей актуальности. Выборочные исследования по оценке эффективности препаратов бактериофагов производятся постоянно, однако данный вид терапии инфекционных заболеваний все еще не получил широкого распространения в медицинских организациях. Вместе с тем, необходимо отметить, что назначение бактериофагов в терапии и экстренной профилактике [12] инфекционных заболеваний отмечено в ряде клинических

Таблица 3

Литическая активность препаратов бактериофагов в отношении выделенных штаммов *K. pneumoniae*

Кровь венозная (6 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	1	1
	xx	1	2	1
	xxx	1	0	0
	xxxx	0	0	0
Мокрота (9 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	6	5
	xx	0	1	2
	xxx	0	0	1
	xxxx	0	1	0
Моча (8 исследуемых культур)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	5	3
	xx	0	2	2
	xxx	0	1	2
	xxxx	0	0	0
Пунктат пролежней (1 исследуемая культура)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	0	0
	xx	0	1	0
	xxx	0	0	1
	xxxx	0	0	0
Гнойное отделяемое (1 исследуемая культура)	Степень литической активности	Секстафаг	Пиобактериофаг поливалентный очищенный	Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный
	x	0	0	0
	xx	0	1	1
	xxx	1	0	0
	xxxx	0	0	0

рекомендаций Министерства здравоохранения РФ (острый синусит [11], сальмонеллез у взрослых [12] и детей [13]), СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [14] и др.

Представленные результаты исследования показали, что ряд госпитальных поли- и панрезистентных штаммов *K. pneumoniae* чувствительны к препаратам моно- и поливалентных бактериофагов, что можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам в условиях глобальной резистентности к антимикробным препаратам. При этом для достижения должного результата от терапии недопустимо использование умеренных бактериофагов. Применимы только вирулентные формы [1] в связи с высоким риском горизонтального переноса генетических детерминант патогенности бактерий. Таким образом, обязательным

условием эффективности фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя с обязательным указанием производителя и номера серии препарата в условиях бактериологической лаборатории, не допуская эмпирического назначения препаратов бактериофагов.

В ходе исследования не выявлена связь между профилем антибиотикорезистентности культуры и чувствительностью к бактериофагам: наблюдалось отсутствие литической активности бактериофагов в отношении штаммов без генов резистентности, в то же время отмечалась активность в отношении панрезистентных культур.

Литература

1. Асланов, Б.И. Бактериофаги как эффективные противозидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций / Б.И. Асланов, А.В. Любимова,

Л.П. Зуева // Журнал инфектологии. — 2019. — № 11 (1). — С. 65–70.

2. Асланов, Б.И. Бактериофаги — эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Асланов // Медицинский совет. — 2015. — № 13. — С. 106–110.

3. Ильина, Т.С. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов / Т.С. Ильина, Э.Р. Толордава, Ю.М. Романова // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2019. — № 37 (3). — С. 103–112.

4. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике : методические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. — М.: Нумиком, 2022. — 32 с.

5. Гордина, Е.М. Антибактериальное и антибиопленочное действия бактериофагов в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией / Е.М. Гордина, С.А. Божкова, Л.Н. Смирнова // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — № 1. — С. 59–63.

6. Купцов, М.С. Эффективность препаратов бактериофагов против патогенов группы ESKAPE / М.С. Купцов, М.А. Корниенко, Р.Б. Городничев // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2020. — № 3. — С. 19–26.

7. Алешкин, А.В. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи / А.В. Алешкин, Е.П. Селькова, О.Н. Ершова // Фундаментальная и клиническая медицина. — 2018. — № 3(2). — С. 66–74.

8. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses / Warren P. Herridge, Preetha Shibu, Jessica O'Shea // J Med Microbiol. — 2020; 69(2):176–194.

9. Antibacterial Efficacy of Lytic Bacteriophages against Antibiotic-Resistant *Klebsiella* / M. Khajeh Karamoddini, B. S. Fazli-Bazzaz, F. Emamipour, // ScientificWorldJournal. — 2011; 11: 1132–1340.

10. Therapeutic Bacteriophages for Gram-Negative Bacterial Infections in Animals and Humans / Panagiotis Zagaliotis, Jordyn Michalik-Provasek, Jason J. Gill // Pathog Immun. — 2022; 7(2): 1–45.

11. Клинические рекомендации «Острый синусит», 2021 г. — <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>

12. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у взрослых», 2021 г. — https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700_2

13. Клинические рекомендации «Сальмонеллез у детей», 2021 г. — <https://diseases.medelement.com/disease/сальмонеллез-у-детей-кр-рф-2021/17064>

14. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями на 25 мая 2022 года) // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?ysclid=m144ofjldu323416537> (дата обращения: 20.03.2024)

15. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* / Omid Gholizadeh, Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, Mahdi Tat, Reza Ranjbar, Ruhollah Dorostkar // Virology Journal — 2024; 21:191.

References

1. B.I. Aslanov, A.V. Lyubimova, L.P. Zueva Bacteriophages as effective anti-epidemic agents for stopping outbreaks of nosocomial infections. / B.I. Aslanov, A.V. Lyubimova, L.P. Zueva // Journal of Infectology. — 2019; 11(1): 65-70.

2. B.I. Aslanov Bacteriophages are effective antibacterial agents in the context of global antibiotic resistance./ B.I. Aslanov // Medical Council. — 2015; 13: 106-110.

3. T.S. Ilyina, E.R. Tolordava, Yu.M. Romanova A look at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages. [Text] / T.S. Ilyina, E.R. Tolordava, Yu.M. Romanova // Molecular genetics, microbiology and virology. — 2019; 37(3):103112

4. Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G. Rational use of bacteriophages in therapeutic and anti-epidemic practice. Methodological recommendations. / Aslanov B. I., Zueva L. P., Punchenko O. E., Kaftyreva L. A., Akimkin V. G. — . — Moscow: "Numikom", 2022 — 32 p.

5. E.M. Gordina, S.A. Bozhkova, L.N. Smirnova. Antibacterial and antibiofilm actions of bacteriophages against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with orthopedic infection./ E. M. Gordina, S. A. Bozhkova, L.N. Smirnova // Pacific Medical Journal. — 2023; (1):59-63.

6. The effectiveness of bacteriophage preparations against pathogens of the ESKAPE group / M.S. Kuptsov, M.A. Kornienko, R.B. Gorodnichev, // Bulletin of the Russian State Medical University. — 2020; (3): 19-26.

7. A.V. Aleshkin, E.P. Selkova, O.N. Ershova The concept of personalized phage therapy for patients in the intensive care unit suffering from infections associated with the provision of medical care. / A.V. Aleshkin, E.P. Selkova, O.N. Ershova // Fundamental and clinical medicine. — 2018; 3(2):66-74 .

8. Bacteriophages of *Klebsiella* spp., their diversity and potential therapeutic uses / Warren P. Herridge, Preetha Shibu, Jessica O'Shea, // J Med Microbiol. — 2020; 69(2):176-194.

9. Antibacterial Efficacy of Lytic Bacteriophages against Antibiotic-Resistant *Klebsiella* / M. Khajeh Karamoddini, B. S. Fazli-Bazzaz, F. Emamipour, // ScientificWorldJournal. — 2011; 11:1332–1340.

10. Therapeutic Bacteriophages for Gram-Negative Bacterial Infections in Animals and Humans / Panagiotis Zagaliotis, Jordyn Michalik-Provasek, Jason J. Gill // Pathog Immun.. — 2022; 7(2):1-45.

11. Clinical guidelines "Acute sinusitis", 2021. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/2022/Острый%20синусит.pdf>

12. Clinical guidelines "Salmonellosis in adults", 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/700_2

13. Clinical guidelines "Salmonellosis in children", 2021. <https://diseases.medelement.com/disease/сальмонеллез-у-детей-кр-рф-2021/17064>

14. On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (as amended on May 25, 2022) // Electronic fund of legal and regulatory technical documents URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?ysclid=m144ofjldu323416537> (дата обращения: 20.03.2024)

15. The potential use of bacteriophages as antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* / Omid Gholizadeh, Hadi Esmaeili Gouvarchin Ghaleh, Mahdi Tat, Reza Ranjbar, Ruhollah Dorostkar // Virology Journal — 2024; 21:191.

Авторский коллектив:

Гумбатова Лейла Агельевна — студентка 6 курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-977-897-41-07, e-mail: leyla.gumbatova.01@mail.ru

Лебедева Екатерина Вячеславовна — врач-эпидемиолог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-992-171-10-90, e-mail: lebedeva_k_v@mail.ru

Сергеева Татьяна Анатольевна — доцент кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующая отделением клинической фармакологии Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; врач — клинический фармаколог Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, к.м.н., доцент; тел.: +7-904-634-49-00, e-mail: sergeeva_ta_d@mail.ru

Асланов Батырбек Исмаилович — заведующий кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии, заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной эпидемиологии и исследований бактериофагов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-871-34-20, e-mail: batyra@mail.ru

Гордеева Светлана Александровна — ассистент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующая централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: +7-996-792-60-73, e-mail: svetalgor@mail.ru

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



ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ДЕВОЧЕК–ПОДРОСТКОВ ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.В. Рудакова^{1,2}, С.М. Харит^{1,3}, Ю.В. Лобзин^{1,4}

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

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

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

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of vaccination against HPV of adolescent girls in the regions of Russian Federation

A.V. Rudakova^{1,2}, S.M. Kharit^{1,3}, Yu.V. Lobzin^{1,4}

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

²Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴North-Western State Medical University named after. I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время вакцинация против папилломавирусной инфекции не включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации, и вакцинация доступна лишь в рамках региональных программ. При этом экономическая эффективность вакцинации в регионах РФ может существенно различаться.

Цель: оценка экономической эффективности вакцинации 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека 12-летних девочек в регионах Российской Федерации.

Материалы и методы: использовано марковское моделирование на основе эпидемиологических данных по Российской Федерации. Анализ проводили с учетом социальной перспективы. Анализ осуществлен на период дожития 12-летних девочек. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3 % в год.

Результаты. В большинстве регионов Российской Федерации при вакцинации девочек или предотвращенный ущерб превышает затраты на вакцинацию, или объем дополнительных затрат в расчете на год жизни с учетом качества (QALY) не превышает величины валового регионального продукта на душу населения. Лишь в Дагестане, Чечне и Ингушетии вакцинация девочек может рассматриваться в качестве экономически приемлемого, но не экономически высокоэффективного вмешательства (дополнительные затраты на 1 QALY превышают величину валового регионального продукта на душу населения на 14,2–37,0 %).

Выводы: в большинстве регионов РФ вакцинация девочек-подростков до начала половой жизни 4-валентной вакциной против вируса папилломы человека — экономически высокоэффективная медицинская технология.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, девочки, модель Маркова, эффективность затрат, региональные программы.

Abstract

Vaccination against human papillomavirus infection is not included in the National Calendar of Preventive Vaccinations of the Russian Federation, and vaccination is only available through regional programs. At the same time, the cost-effectiveness of vaccination in the regions of the Russian Federation may vary significantly.

The aim of this study was to assess the cost-effectiveness of vaccination with the 4-valent HPV vaccine in 12-year-old girls in the regions of the Russian Federation.

Materials and methods. A Markov model with a life-time horizon for 12-year-old girls based on epidemiological data for the Russian Federation was used. The cost-effectiveness analysis was carried out from societal perspective. Costs and life expectancy were discounted at 3 % per year.

Results. In most regions of the Russian Federation, vaccination of girls is cost saving or highly cost-effective (the cost per additional quality-adjusted life year (QALY) does not exceed the value of gross regional product per capita). Only in Dagestan, Chechnya and Ingushetia the vaccination of girls can be considered as cost-effective, but not highly cost-effective tool (incremental costs per QALY exceed the GRP per capita by 14,2-37,0 %).

Conclusions. Vaccination of girls before the onset of sexual activity with the 4-valent HPV vaccine is highly cost-effective in most regions of the Russian Federation.

Key words: human papilloma virus; vaccination; girls; Markov model; cost-effectiveness, regional programs.

Введение

Вакцинация подростков против вируса папилломы человека (ВПЧ) обеспечивает существенное снижение частоты инфицирования ВПЧ, а вследствие этого — заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Наиболее значимым из них является рак шейки матки (РШМ), заболеваемость которым в Российской Федерации (РФ) имеет тенденцию к увеличению [1]. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации девочек-подростков в РФ была продемонстрирована ранее [2]. Однако в настоящее время вакцинация подростков против ВПЧ не входит в Национальный календарь профилактических прививок, и вакцинация доступна лишь в рамках региональных программ. При этом экономическая эффективность вакцинации в регионах может существенно различаться.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на вакцинацию 4-валентной вакциной против ВПЧ 12-летних девочек в регионах РФ.

Материалы и методы исследования

Анализ проводили методом марковского моделирования. Продолжительность марковского цикла — 1 год. Предполагали вакцинацию 12-летних девочек 2 дозами вакцины. Предполагали, что перед введением каждой дозы вакцины осуществляется осмотр педиатром. Анализ проводился на период дожития вакцинированных подростков.

Анализ проведен с учетом социальной перспективы, т.е. учитывали как прямые медицинские затраты (затраты на профилактику и терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний), так и не прямые затраты (недополученный государством доход вследствие временной нетрудоспособности и преждевременной смерти в трудоспособном возрасте).

Продолжительность жизни и величину затрат дисконтировали на 3,0% в год.

Качество жизни граждан различного возраста и пациентов при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях соответствовало опубликованным данным [3, 4].

Расчет прямых медицинских затрат осуществляли на основе Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 г. и на плановый период 2025 и 2026 гг. и Методических рекомендаций по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования [5, 6]. Частота предоставления медицинских услуг и кратность их применения соответствовали утвержденным МЗ РФ стандартам медицинской помощи. Величину прямых медицинских затрат в регионах РФ дифференцировали с учетом величины

субвенций из Федерального фонда обязательного медицинского страхования на душу населения в каждом из регионов на 2024 г. [7].

Стоимость 1 дозы 4-валентной вакцины соответствовала при расчете средневзвешенной цене госзакупок за июль 2024 г. — 9064,56 руб./дозу (www.zakupki.gov.ru).

Расчет не прямых затрат осуществляли на основе недополученного валового регионального продукта (ВРП) с учетом возрастной структуры занятости женщин и мужчин в РФ [8]. В связи с тем, что, по данным Росстата, в 2023 г. средняя величина заработной платы женщин составила в РФ 69,6% от заработной платы мужчин (https://rosstat.gov.ru/labour_costs), при расчете предполагали пропорциональное этому изменению недополученного ВРП.

Модель предполагала учет вероятности развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний, обусловленных ими случаев смерти и смерти от других причин. При проведении анализа учитывали региональные данные по заболеваемости и смертности от РШМ, рака вульвы и влагалища [1]. Заболеваемость и смертность от других ВПЧ-ассоциированных заболеваний соответствовали показателям по РФ [1, 9–11].

Поскольку данные о заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных источниках отсутствуют, предполагали, что частота рака анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и анального канала [12; 13].

Доля обусловленных инфицированием ВПЧ случаев онкологических заболеваний и доля ВПЧ 16 и 18 типов соответствовали опубликованным данным [9, 14].

Смертность, не обусловленная ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, соответствовала опубликованным данным по РФ (www.who.int).

Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. При проведении анализа предполагали, что во всех регионах возрастная структура заболеваемости соответствует данным по РФ [1].

Предполагали, что в связи с развитием популяционного эффекта заболеваемость у мужчин при вакцинации только девочек снижается на 10% (вакцинация около 15% девочек) [3].

Результаты исследования и обсуждение

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию представлены в таблице.

Расчет эффективности инкрементальных затрат на 1 QALY является универсальным показателем, он подходит для любых медицинских вмешательств, поскольку каждое из них влияет либо на продолжительность жизни, либо на ее

Таблица

Эффективность затрат на вакцинацию девочек-подростков против ВПЧ

Регион	Различие затрат при вакцинации и без нее в расчете на 1 девочку, тыс. руб.	ICER* (тыс. руб./QALY**)	ICER*, % ВРП/душу населения
Российская Федерация	2,632	32,3	3,4%
<i>Центральный федеральный округ</i>			
Белгородская область	10,032	127,0	14,8%
Брянская область	4,507	55,4	11,7%
Владимирская область	9,886	129,3	22,1%
Воронежская область	11,158	172,2	28,7%
Ивановская область	9,405	80,1	20,2%
Тверская область	8,845	91,4	17,7%
Калужская область	9,051	123,5	19,1%
Костромская область	7,775	66,8	13,9%
Курская область	5,624	53,5	8,6%
Липецкая область	8,508	119,5	17,1%
г. Москва	-1,696	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Московская область	5,001	70,4	7,8%
Орловская область	8,681	88,6	16,9%
Рязанская область	10,062	128,9	22,8%
Смоленская область	6,061	53,2	9,7%
Тамбовская область	10,485	118,7	24,4%
Тульская область	5,145	54,2	8,0%
Ярославская область	7,114	75,0	12,0%
<i>Северо-Западный федеральный округ</i>			
Ненецкий автономный округ	-156,737	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Архангельская область	4,421	40,9	5,7%
Вологодская область	3,422	45,7	5,1%
Калининградская область	5,486	61,7	8,6%
г. Санкт-Петербург	-11,325	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Ленинградская область	6,113	105,8	12,9%
Мурманская область	-9,454	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Новгородская область	10,565	168,6	25,6%
Псковская область	9,219	82,8	19,0%
Республика Карелия	6,073	63,6	8,6%
Республика Коми	-9,368	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
<i>Южный федеральный округ</i>			
Краснодарский край	6,645	84,0	11,4%
Астраханская область	2,660	27,0	3,4%
Волгоградская область	3,422	45,7	9,3%
Ростовская область	9,295	108,4	19,5%
Республика Адыгея	15,822	361,5	91,4%
Республика Калмыкия	7,370	58,7	13,1%
Республика Крым	12,602	128,8	37,8%
Город Севастополь	9,766	97,8	23,5%
<i>Северо-Кавказский федеральный округ</i>			
Ставропольский край	12,796	164,3	39,7%
Республика Ингушетия	16,575	182,3	114,2%

Продолжение таблицы

Регион	Различие затрат при вакцинации и без нее в расчете на 1 девочку, тыс. руб.	ICER* (тыс. руб./QALY**)	ICER*, % ВРП/душу населения
Республика Дагестан	16,409	391,1	137,0%
Республика Кабардино-Балкария	14,806	204,1	71,3%
Республика Северная Осетия	15,276	216,1	68,4%
Республика Карачаево-Черкесия	14,976	197,2	73,5%
Республика Чечня	17,177	267,4	129,3%
<i>Приволжский федеральный округ</i>			
Нижегородская область	3,842	36,0	4,9%
Кировская область	9,088	87,3	18,0%
Самарская область	3,830	39,7	5,3%
Оренбургская область	3,537	40,8	4,8%
Пензенская область	11,462	139,1	29,4%
Пермский край	6,661	88,5	11,1%
Саратовская область	10,795	128,9	26,1%
Ульяновская область	11,601	151,0	30,4%
Республика Башкортостан	12,585	207,1	37,7%
Республика Марий Эл	12,791	152,1	39,2%
Республика Мордовия	11,989	149,5	33,9%
Республика Татарстан	-4,541	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Республика Удмуртия	9,703	137,9	20,6%
Республика Чувашия	15,224	294,1	69,1%
<i>Уральский федеральный округ</i>			
Ханты-Мансийский автономный округ	-35,011	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Ямало-Ненецкий автономный округ	-206,851	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Курганская область	9,420	85,8	19,4%
Свердловская область	3,712	40,7	5,0%
Тюменская область	-1,762	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Челябинская область	6,011	64,7	9,6%
<i>Сибирский федеральный округ</i>			
Алтайский край	10,868	114,0	25,9%
Красноярский край	-7,012	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Иркутская область	-0,599	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Кемеровская область	0,884	8,5	1,0%
Новосибирская область	9,402	133,6	19,3%
Омская область	11,582	152,8	29,7%
Томская область	3,347	32,3	4,2%
Республика Алтай	1,551	14,3	3,3%
Республика Тыва	-344,258	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Республика Хакасия	4,468	40,0	6,1%
<i>Дальневосточный федеральный округ</i>			
Приморский край	4,567	54,2	6,5%
Хабаровский край	5,879	70,7	8,5%
Амурская область	-7,998	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Камчатский край	-12,646	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Магаданская область	-30,113	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Сахалинская область	-71,926	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Забайкальский край	-0,279	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует

Окончание таблицы

Регион	Различие затрат при вакцинации и без нее в расчете на 1 девочку, тыс. руб.	ICER* (тыс. руб./QALY**)	ICER*, % ВРП/душу населения
Чукотский автономный округ	-65,022	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Республика Бурятия	0,086	0,4	0,1%
Республика Саха (Якутия)	-25,772	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Еврейская автономная область	10,760	129,9	23,9%

*ICER — incremental cost-effectiveness ratio (коэффициент эффективности инкрементальных затрат);

**QALY — quality adjusted life year (год жизни с учетом качества).

качество, либо на оба этих параметра. Официально установленный порог готовности платить за 1 QALY в Российской Федерации в настоящее время отсутствует. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, если дополнительные затраты на то или иное медицинское вмешательство в расчете на 1 QALY не превышают утроенную величину ВВП на душу населения, оно может рассматриваться как экономически эффективное, а при дополнительных затратах на 1 QALY, не превышающих однократную величину ВВП на душу населения, — как экономически высокоэффективное [15].

Из таблицы видно, что в ряде регионов вакцинация девочек-подростков влечет за собой снижение затрат бюджета, а в регионах, где вакцинация влечет за собой увеличение затрат, эффективность этих дополнительных затрат весьма высока, и во всех субъектах, за исключением Республики Дагестан, Республики Ингушетия и Республики Чечня, коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) не превышает ВРП на душу населения. В упомянутых выше республиках Северного Кавказа ICER превышает ВРП на душу населения на 14,2—37,0%. Таким образом, если ориентироваться на рекомендации ВОЗ, во всех регионах РФ вакцинация девочек — экономически целесообразное вмешательство.

Анализ чувствительности показал, что при снижении цены вакцины на 25%, 13% и 22% соответственно и в упомянутых выше республиках Северо-Кавказского федерального округа вакцинация девочек может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство.

Заключение

В большинстве регионов РФ вакцинация девочек-подростков до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ — экономически высокоэффективная медицинская технология.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. — 275 с.
2. Фармакоэкономические аспекты гендер-независимой вакцинации подростков против папилломавирусной инфекции в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — № 4. — С. 102—109.
3. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands / J.J.M. Simons, N. Vida, T.A. Westra, M.J. Postma // Vaccine. — 2020. — Vol. 38(30). — P. 4687—4694.
4. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study / P. Cody, K. Tobe, M. Abe, E.H. Elbasha // BMC Infect Dis. — 2021. — № 21(1). — P.11.
5. Постановление Правительства РФ от 28.12.2023 N 2353 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов». — <http://static.government.ru/media/files/vB0TvgWlcYbdAUFJomenUk3B0sjTuLA8.pdf>
6. Письмо Минздрава России от 19.02.2024 № 31-2/200 (ред. от 15.07.2024) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России N 31-2/200, ФФОМС № 00-10-26-2-06/2778 19.02.2024). — https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_470284/
7. Федеральный закон «О бюджете Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2024 год и на плановый период 2025 и 2026 годов» от 27.11.2023 № 541-ФЗ. — https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_462883/
8. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов / В.В. Омеляновский [и др.]. — М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, 2017. — 24 с.
9. Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report / Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjos S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 10 March 2023. [Date Accessed]
10. Аногенитальные (венерические) бородавки. Клинические рекомендации. — 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/204>
11. Эпидемиологические особенности заболеваемости цервикальной интраэпителиальной неоплазией в современном мегаполисе / О.Ю. Севостьянова [и др.] // Опухоли

женской репродуктивной системы. — 2023. — Т. 19 (1). — С. 112–119.

12. Плоскоклеточный рак анального канала, анального края, перианальной кожи : клинические рекомендации. — 2020. — <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555>

13. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 66–78.

14. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment / Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. // *Lancet Public Health*. 2020 Nov; 5(11): e592-e603. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30209-7

15. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>

References

1. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality) / ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shaxzadovoj. — Moscow; 2023: 275 p.

2. Rudakova A.V., Kharit S.M., Tikhomirova K.K., Lobzin Yu.V. Cost-effectiveness of gender neutral vaccination of adolescents against human papillomavirus infection in the Russian Federation // *Zhurnal infektologii*. 2023; №4: 102-109.

3. Simons JJM, Vida N, Westra TA, Postma M.J. Cost-effectiveness analysis of a gender-neutral human papillomavirus vaccination program in the Netherlands. *Vaccine*. 2020; Vol. 38(30): 4687-4694.

4. Cody P, Tobe K, Abe M, Elbasha EH. Public health impact and cost effectiveness of routine and catch-up vaccination of girls and women with a nine-valent HPV vaccine in Japan: a model-based study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): P.11.

5. Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.12.2023 N 2353 "On the Program of state guarantees for the free provision of medical care to citizens for 2024 and for the planning period of 2025 and 2026". <http://static.government.ru/media/files/vB0TvgWlcYbdAUfJomenUk3B0sjTuLA8.pdf>

6. Letter of the Ministry of Health of Russia dated 19.02.2024 N 31-2/200 (as amended on 15.07.2024) "On methodological

recommendations on methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds" (together with the "Methodological recommendations on methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance funds", approved by the Ministry of Health of Russia N 31-2/200, FFOMS N 00-10-26-2-06/2778 on 19.02.2024). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_470284/

7. Federal Law "On the Budget of the Federal Fund for Compulsory Medical Insurance for 2024 and for the Planning Period of 2025 and 2026" dated November 27, 2023 N 541-FL.

8. Omel'yanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Ivaxnenko O.I. Methodological recommendations for calculating costs during clinical and economic research of medicines. — Moscow; 2017: 24.

9. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Russian Federation. Summary Report 10 March 2023. [Date Accessed]

10. Anogenital (venereal) warts. Clinical recommendations. 2021. Available from <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/204>

11. Sevost'yanova O. Yu., Oboskalova T. A., Chumarnaya T. V. et al. Epidemiological features of cervical intraepithelial neoplasia incidence in a modern metropolis // *Opuxoli zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2023; T.19(1):112–9.

12. Squamous cell carcinoma of the anal canal, anal margin, perianal skin. Clinical recommendations. 2020. Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/555>

13. Kostin A.A., Starinskij V.V., Samsonov Yu.V., Asratov A.T. Analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with the human papillomavirus // *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2016; T. 3.- № 1: 66-78.

14. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Health*. 2020; Nov;5(11): e592-e603. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30209-7.

15. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, д.фарм.н., профессор; тел.: +7-931-966-54-37, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель 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

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru



СЕМЕЙНЫЕ ОЧАГИ HDV-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

О.М. Заморщикова¹, С.С. Слепцова¹, С.С. Слепцов²

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

² Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

Family foci of hdv infection in the Republic of Sakha (Yakutia)

O.M. Zamorshchikova¹, S.S. Sleptsova¹, S.S. Sleptsov²

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

² Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

Резюме

Данное исследование посвящено анализу эпидемиологической ситуации по хроническому гепатиту D на территории Якутии как региона, где широко распространены хронические вирусные гепатиты.

Цель: охарактеризовать семейные очаги хронического гепатита D на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы: в основу исследования легли сведения из регистра «Хронические вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия)» и материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) за 2013–2023 гг. Проведен анализ историй болезни пациентов с хроническим гепатитом D, в том числе из семейных очагов HDV-инфекции (n = 13). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0.

Результаты: в статье представлены данные по числу зарегистрированных случаев хронических форм вирусных гепатитов B и D в Якутии, проанализированы семейные очаги HDV-инфекции, выделены особенности инфицирования и динамика развития заболевания в семейных группах, связанных с инфицированием супругов и перинатальным путем.

Заключение: в работе отражена значимость естественных путей передачи HDV-инфекции и подчеркнута актуальность перинатальной профилактики гепатита B, включая использование вакцинации и специфического иммуноглобулина HBV для членов семьи с репликативной формой гепатита B и D. Данное исследование имеет практическое значение для разработки программ профилактики и раннего выявления HDV-инфекции.

Ключевые слова: гепатит D, HDV-инфекция, семейные очаги инфекции, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, Якутия.

Abstract

This study is devoted to the analysis of the epidemiological situation of chronic hepatitis D in Yakutia, as a region where chronic viral hepatitis is widespread.

Aim: To characterize family foci of chronic hepatitis D in the Republic of Sakha (Yakutia).

Materials and methods: The study is based on data from the registry "Chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia)" and official statistics of the Territorial Administration of Rosпотребнадзор in the Republic of Sakha (Yakutia) for 2013-2023. There was conducted an analysis of case histories of patients with chronic hepatitis D, including those from family foci of HDV infection (n = 13). Statistical data processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 26.0 program.

Results: The article presents data on the number of registered cases of chronic forms of viral hepatitis B and D in Yakutia, analyzed family foci of HDV infection, highlights of the features of infection and the dynamics of disease development in family groups associated with infection of spouses and perinatal transmission.

Conclusion: The work reflects the importance of natural routes of transmission of HDV infection and emphasizes the relevance of perinatal prevention of hepatitis B, including the use of vaccination and specific HBV immunoglobulin for family members with replicative form of hepatitis B and D. This study has practical significance for the development of programs for the prevention and early detection of HDV infection.

Key words: hepatitis D, HDV infection, family foci of infection, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, Yakutia.

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) широко распространены на территории Республики Саха Якутия (РС(Я)), что отмечается на протяжении многолетнего периода [1, 2, 3, 4].

По данным регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС(Я)», на 31 декабря 2023 г. в республике насчитывалось 7949 инфицированных гепатитом В, в том числе 1464 чел. (17,9%) имели диагноз «Хронический гепатит D (HDV)», который по частоте осложнений занимает ведущую позицию. Среди лиц с циррозом и раком печени ($n = 670$) доля HDV-инфицированных составила 44,9% и 26,6% соответственно. Распространённость HDV-инфекции на территории Якутии неоднородна — наиболее поражёнными являются районы, где преимущественно проживают представители коренного населения. Эпидемиологическое неблагополучие в Якутии в течение многих лет поддерживается наличием внутрисемейных очагов HBV/HDV-инфекции. Так, 1/3 обследованных нами пациентов с HDV была инфицирована именно в семьях.

Цель исследования — охарактеризовать семейные очаги хронического гепатита D на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы исследования

В основу исследования легли сведения из регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС(Я)», а также материалы официальной статистики Тер-

риториального управления Роспотребнадзора по РС(Я) за 2013–2023 гг. Проведен краткий анализ эпидемиологической ситуации по HDV в РС(Я). Также изучена клиническая группа пациентов ($n = 157$) с данным заболеванием. Из них отобрано 6 семейных очагов, в которые было вовлечено 13 чел.

Результаты исследования и обсуждение

Статистический учет хронического вирусного гепатита В до 1999 г. в РФ не был официальным, однако на протяжении десятилетий в РС(Я) показатели носительства вируса гепатита В были выше по сравнению с таковыми на территории РФ. Республиканские показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) также в течение многолетнего периода остаются значительно выше средних значений по стране, что отражает напряженность эпидемического процесса на территории региона (рис. 1).

В таблице 1 представлен анализ данных заболеваемости вирусными гепатитами В и D из регистра «Хронические вирусные гепатиты в РС(Я)» по медико-географическим зонам. Наибольшее количество больных ХГВ отмечено в Центральной зоне (27,3%) и в зоне крупных городов (33,3%). И именно в этих зонах выявлена наиболее высокая доля лиц с HDV-инфекцией (20,4–22,1%). Необходимо отметить, что относительно низкие показатели доли HDV-инфекции в других зонах могут объясняться недостаточным уровнем скрининга на маркеры гепатита D.

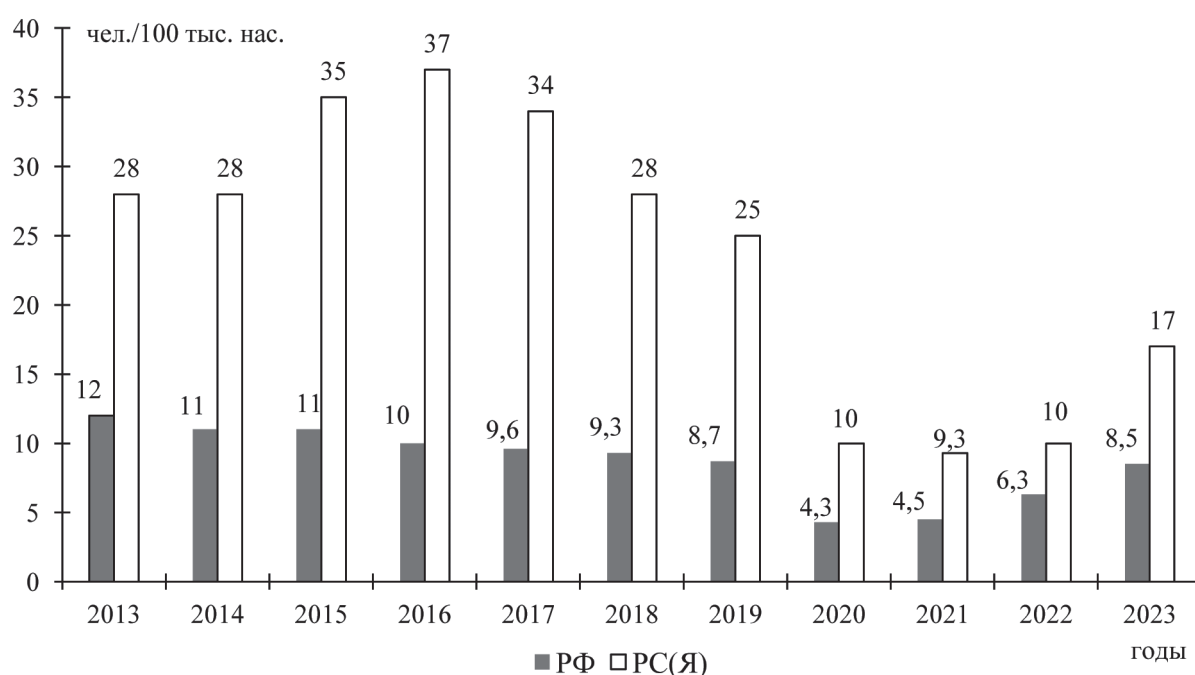


Рис. 1. Динамика заболеваемости ХГВ в РС(Я) и РФ в 2013–2023 гг.

Таблица 1

Распространенность ХГВ и HDV в РС(Я) за 2023 г. по медико-географическим зонам

Медико-географическая зона	Хронический гепатит				Доля HDV-инфекции, %
	В		D		
	чел. (%)	на 100 тыс. нас.	чел. (%)	на 100 тыс. нас.	
Восточная	182 (2,3)	705,0	8 (0,6)	30,9	4,4
Западная	1290 (16,2)	1415,8	202 (14,2)	221,7	15,7
Заполярная	1255 (15,8)	2048,5	168 (11,8)	274,2	13,4
Центральная	2172 (27,3)	1107,9	444 (31,2)	226,4	20,4
Южная	401 (5,1)	762,6	17 (1,1)	32,3	4,2
Крупные города*	2649 (33,3)	462,4	585 (41,1)	102,1	22,1
Всего по РС(Я)	7949 (100)	795,2	1424 (100)	142,5	17,9

* Включает города Якутск, Нерюнгри, Мирный, Алдан, Ленск.

HDV-инфекция часто регистрируется на стадии тяжелого фиброза печени, что отражает ее циррозогенность [5, 6]. Наиболее частыми причинами смертности остаются печеночная недостаточность с декомпенсацией цирроза, а также высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [7, 8, 9, 10]. В период с 2021 по 2023 г. в Якутии от ХВГ как основной причины смерти умерло 249 чел., из них 68 чел. (27,3%) имели HDV. В данной группе лиц 64,7% были с циррозом печени, 35,3% — с ГЦК.

По официальным данным, заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) печени в регионе ежегодно превышает средние показатели заболеваемости по РФ. В 2023 г. этот показатель в республике составил 19,3 на 100 тыс. нас. (193 случая), что в 1,4 раза выше, чем в 2022 г. [11]. В Якутии, по данным 2023 г., рак печени занимает 4-е место среди других онкологических заболеваний и 2-е место по смертности, за год умерло 88 чел. с ЗНО печени.

Увеличение числа регистраций ЗНО в РС(Я) связано как с повышенным уровнем заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, так и с организационными мероприятиями по расширению программ скрининга рака печени. Массовый онкоскрининг населения на портале «Онкопоиска.рф» по первичному отбору на выявление рака печени в период с августа 2020 г. по декабрь 2023 г. прошли 6230 чел. Из них клиническое обследование на наличие факторов риска по ЗНО прошли 1005 чел., при этом у 152 чел. был заподозрен рак печени. В последующем при углубленном обследовании у 6 чел. (3,9%) диагноз подтвердился. Также в республике проводится программа раннего выявления рака печени у лиц с хроническими вирусными гепатитами с фиброзом 3—4 степени на базе амбулаторных кабинетов онкоскрининга и по программе Междисциплинарного общества специалистов по опухолям печени (МОСОП).

С 2020 г. диагностировано 13 случаев рака печени, из них у 46,2% обследованных ГЦК зарегистрирована в I—II стадии патологического процесса.

Основным путем передачи HDV-вируса является парентеральный. Поэтому в первую очередь в группу риска входят реципиенты донорской крови, гематологические больные и потребители инъекционных наркотиков [12, 13]. Не исключен также половой и перинатальный пути передачи, но они наблюдаются реже. Однако на эндемичных по HDV-инфекции территориях, в том числе Якутии, естественный механизм передачи инфекции имеет важное эпидемиологическое значение в формировании внутрисемейных очагов [15, 16]. В отличие от европейской части РФ, где маркеры HDV встречаются у 5,5% HBsAg-позитивных лиц, в РС(Я) этот показатель достигал в отдельных районах до 31% [14].

Изучение эпидемиологического анамнеза при HDV в клинической группе установило, что острый вирусный гепатит в анамнезе был у 39,4% (n = 62). Не исключали инфицирование через переливание крови 17,1% (n = 27) обследуемых, у 9,5% (n = 15) пациентов имелся факт оперативных и других инвазивных медицинских вмешательств, донорство в анамнезе отмечено у 2,0% (n = 3), возможный половой путь передачи признают 2,0% (n = 3), прием парентеральных психоактивных веществ наблюдался в 0,6% случаев (n = 1).

Анализ путей передачи при HDV указывает на вероятный внутрисемейный контакт у 29,4% (n = 46) больных, при этом у 7 человек был хронический гепатит на доцирротических стадиях, у 30 наблюдался цирроз печени, у 9 лиц была диагностирована ГЦК. Средний возраст инфицированных лиц в семейных очагах составил 47,0 лет. Это 25 мужчин и 21 женщина, по месту проживания преобладали жители сельской местности — 65,2%, доля городских жителей составила 34,8%. По данным

эпидемиологического анализа, основным путем инфицирования в семейных очагах явилось заражение от матери к ребенку (52,3%). В 21,7% случаев это был половой путь передачи и у 26,1% лиц в семьях источником инфекции явился брат или сестра. В последнем случае горизонтальный путь передачи является наиболее вероятным. У большинства пациентов с циррозом (93,3%) и раком печени (66,7%) основным путем инфицирования HDV в анамнезе был перинатальный.

Из вышеупомянутой группы ($n = 46$) были выделены 13 человек из 6 семейных очагов, 11 из них имели диагноз HDV-гепатит и 2 были с моно-HBV-инфекцией. В этих семьях наиболее часто были инфицированы 2 и более членов семьи. По степени родства выделены 3 группы очагов: «мать – дети» (38,5%), «муж – жена» (31%), «братья – сестры» (31%), каждая группа имела по 2 очага внутрисемейного инфицирования HDV.

В таблице 2 представлена краткая характеристика изученных нами семейных очагов. По половому признаку преобладают женщины – в 61,5% случаях, удельный вес мужчин составил 38%. Средний возраст вероятных источников гепатита равен $48 \pm 7,9$ лет. Предположительными путями передачи являлись половой путь передачи при инфицировании супругов (2 очага), перинатальный путь (2 очага) и горизонтальный путь передачи в семье между близкими родственниками (2 очага).

По серологическим маркерам HBsAg был выявлен у всех, анти-HDV обнаружены у 11 чел. Вирусологическое исследование методом ПЦР показало активность патологического процесса в 100%: у 11 человек выявлена монорепликация HDV в 61,6% случаев, микст-репликация HBV/HDV диагностирована у 15,4% обследованных. Несмотря на наличие HBsAg в крови, у 2 человек из семейных очагов ВГВ-инфекция не имела вирусологической активности. По данным эластометрии печени, признаки наличия фиброза имелось у 9 человек. Фиброз 1-й и 2-й степени обнаружен у 3 больных, а 3-й и 4-й степени, включая цирроз печени, у 6 чел.

В семье № 1, где два члена семьи были инфицированы HDV-вирусом, обследование выявило заражение дочери от матери. Мать в 1984 г. перенесла острый гепатит В в манифестной форме, а анти-HDV были обнаружены впервые в 1996 г., до беременности. Сведения об инфицированности биологического отца отсутствуют, женщина с отцом ребенка не жила. Женщина проходила ежегодное диспансерное наблюдение, противовирусная терапия не назначалась. В течение беременности биохимические показатели были без отклонений, вирусологическое исследование на вирусы гепатитов В и D не проводилось. В 2000 г. она родила без осложнений девочку естественным

путем. Младенца вакцинировали от гепатита В по индивидуализированной схеме, однако в возрасте до 1,5 лет у ребенка были обнаружены HBsAg и анти-HDV, что может свидетельствовать о вероятном внутриутробном или интранатальном инфицировании HBV/HDV.

В последующем у матери периодически стало отмечаться умеренное повышение уровня трансаминаз. В 2012 г. диагностирован фиброз III – IV ст. (11,7 кПа) и выявлена микст-репликация HBV/HDV с высокой вирусемией HDV, начата терапия пегилированным интерфероном, но на 28-й неделе лечения терапия прекращена ввиду плохой переносимости препарата, нарастали лейкопения, тромбоцитопения, наблюдалась на фоне противовирусной терапии выраженная астения. Уровень РНК HDV к 24-й неделе специфической терапии снизился менее чем на 2 log, но, учитывая микст-репликацию, с 2013 г. назначена терапия аналогами нуклеозидов. На фоне приема препарата отмечено снижение уровня ДНК HBV, также отмечается низкий уровень РНК HDV 1×10^5 коп/мл. При последующем ведении, с июня 2024 г., с учетом наличия фиброза, клинических проявлений, наличия цитолиза и вирусемии, начата этиотропная терапия препаратом булевиртид. В настоящее время женщина находится на противовирусной терапии под наблюдением.

В настоящее время дочери 24 года, она наблюдается у врача-инфекциониста с диагнозом «Хронический вирусный гепатит D, без цитолитической активности, моно-репликация HDV (1×10^4 коп/мл), фиброз 0 ст. (4,3 кПа)». Ввиду наличия репликации HDV запланировано лечение препаратом булевиртид, пациентка внесена в лист ожидания противовирусной терапии в Гепатологическом центре РС(Я).

В семье № 2 у матери как вероятного источника инфекции был установлен диагноз «Хронический HBsAg-позитивный гепатит, с фиброзом I ст. (6,8 кПа)», маркеры HDV-инфекции не выявлены, при исследовании крови методом ПЦР, ДНК HBV не обнаружен. Имеет 2 дочерей. При серологическом исследовании в возрасте 5 лет у детей выявлены маркеры HBV-инфекции, специфического лечения дети не получали. Во взрослом возрасте в период беременности у обеих сестер были выявлены маркеры гепатита D с цитолитической активностью. Женщины состоят на диспансерном учете у врача-инфекциониста, у обеих запланирована противовирусная терапия. Каждая из них имеет двоих детей, все они были привиты и в настоящее время здоровы.

В очаг HDV-инфекции «Брат и сестра» вошли 2 семьи. В семье № 3 в эпидемический процесс были вовлечены родные брат и сестра (32 и 37 лет), а в семье № 4 – два родных брата (60 и 49 лет). Из

Таблица 2

Краткая характеристика HBV/HDV сформированных семейных групп (n = 13)

Степень родства	Возраст	Наиболее вероятный путь передачи	Степень фиброза	Наличие в крови			
				HBsAg	Анти HDV	РНК HDV	ДНК HBV
Мать*	47	Перинатальный	3–4	+	+	+	+
Дочь	22		0	+	+	+	-
Мать*	69	Перинатальный	1	+	—	—	—
Дочь	42		0	+	+	+	—
Дочь	44		1	+	+	+	—
Брат*	32	Горизонтальный	4	+	+	+	—
Сестра	37		3	+	+	+	—
Брат	49	Горизонтальный	1–2	+	+	+	—
Брат*	60		3	+	+	+	—
Муж	67	Половой	0	+	+	—	—
Жена*	69		3	+	+	+	+
Муж*	41	Половой	4	+	+	+	+
Жена	47		0	+	—	—	—

* Отмечены источники инфекции в семейном очаге.

анамнеза известно, что родители не были инфицированы вирусными гепатитами, а также ни один из пациентов не был вакцинирован против гепатита В. Инфицирование вирусным гепатитом В у старших детей в обеих семьях произошло в начале 1990-х гг. В одной из семей брат заболел после лечения у стоматолога в сельской амбулатории, во втором очаге также не исключается инфицирование в медицинском учреждении. HBV-инфекция протекала в обеих семьях в острой форме. Дети проходили лечение в районной инфекционной больнице. В последующем у обоих констатирована хронизация HBV-инфекции. В обоих очагах у младших членов семьи обнаружены маркеры гепатита В без манифестации инфекционного процесса с развитием первичного хронического гепатита В, у обоих обнаружены при обследовании HBsAg, анти-HBcor и ДНК HBV. Инфицирование HBV между детьми в семейных очагах связано с отсутствием на тот момент массовой иммунизации населения и высоким уровнем заболеваемости вирусным гепатитом В среди детского населения.

В настоящее время у всех пациентов наблюдается активное течение гепатита D с монорепликацией HDV и прогрессирующим фиброзом, вплоть до цирроза печени с проявлениями портальной гипертензии. Пациенты из этих семейных очагов наблюдаются у инфекциониста и проходят лечение, в их семьях супруги и дети не инфицированы.

В группе «Муж и жена» было также 2 семейных очага. Семейный очаг № 5 включает мужа

и жену, состоящих на диспансерном учете у врача-инфекциониста, а также у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2 типа. Жена до начала семейной жизни переболела острым гепатитом В в желтушной форме. В последующем на учете не состояла и не наблюдалась. Роды были 2 раза, естественные. Дети были вакцинированы против гепатита В в школьном возрасте согласно календарю профилактических прививок. В 2023 г. при плановом обследовании у нее впервые были обнаружены антитела к вирусу гепатита D с монорепликацией HDV, по эластомерии печени установлена III ст. фиброза печени (8,6 кПа). Параллельно обследован муж (67 лет), у которого также обнаружены антитела к HDV, но без репликации и фиброза печени. При серологическом обследовании у детей, не проживающих с родителями, маркеры гепатита В и D не обнаружены. Данный семейный очаг мог сформироваться как вследствие заражения мужа от жены половым путем, так и при тесном бытовом контакте внутри семьи. Наблюдение за пациентами семьи № 5 продолжается.

В семейном очаге № 6 у мужчины, 42 лет, инфицированного от HBsAg-позитивной матери в детском возрасте, спустя 10 лет обнаружены анти-HDV. При обследовании выявлены высокий цитолиз, микст-виремия ДНК-ВГВ и РНК-HDV ($18,4 \times 10^6$ коп/мл), фиброз 4-й степени (27 кПа), портальная гипертензия. У пациента в течение 3 лет с момента установления цирроза печени развивался декомпенсированный процесс с нарастающей печеночно-клеточной недостаточностью. Несмотря

на проводимую противовирусную терапию, наблюдалась микст-репликация, что привело к смерти от осложнений цирроза печени. У его супруги, 47 лет, анти-HDV также обнаружены в 2010 г. во время беременности. До замужества гепатитом не болела. Совместный ребенок вакцинирован по индивидуальной схеме против гепатита В с введением специфического иммуноглобулина. После родов женщина прошла курс лечения пегилированным интерфероном в течение 48 недель с достижением устойчивого вирусологического ответа. В настоящее время у ребенка маркеры гепатитов В и D не определяются. Здесь представлен пример перинатального заражения мужчины в детстве, который в последующем инфицировал свою жену за счет реализации полового пути передачи.

Заключение

Эпидемиологическая ситуация по гепатиту D в РС(Я) является неблагоприятной. Это подтверждается как высоким уровнем регистрации HDV на стадии цирроза и рака печени, так и значительным числом летальных исходов. Территориальной особенностью региона является высокий уровень циркуляции HBV и, соответственно, HDV-инфекции: в общей структуре лиц, состоящих на учете с ХВГ, доля лиц с гепатитом В составила 53%, а удельный вес HDV у лиц с HBsAg равен 17,9%.

В структуре путей передачи у 1/3 лиц с HDV (29,4%) заражение произошло в результате внутрисемейного контакта. Изучение 6 семейных очагов HDV-инфекции из 13 участников эпидемиологического процесса свидетельствует о значимости естественных путей передачи. Все вышеизложенное определяет актуальность перинатальной профилактики гепатита В, включающей превентивную противовирусную терапию беременных аналогами нуклеозид(т)ов и индивидуализированную схему вакцинации новорожденных от HBsAg-позитивной матери с применением специфического иммуноглобулина. Такую профилактику следует проводить не только в случае инфицирования матери, но и в случае инфицирования других членов семьи с репликативной формой гепатитов В и D.

Литература

1. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Н. Алексеева. — СПб., 2002. — 37 с.
2. Семенов, С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.И. Семенов. — М., 2007. — 48 с.
3. Слепцова, С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия) / С.С. Слепцова. — М., 2017. — 208 с.
4. Генотипы вируса гепатита В у пациентов с гепатитом D, определенные с помощью панели моноклональных

антител собственной разработки / Л.В. Безуглова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2022. — Т. 40, № 2. — С. 43 — 50.

5. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения / Д.Т. Абдурахманов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2019. — Т. 28, № 1. — С. 26 — 34.

6. Wedemeyer H, Heidrich B, Mann M.P. Hepatitis D virus infection — not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007;45(5):1331-32

7. Hadziyannis S.J, Review: hepatitis delta. *Gastroenterol. Hepatology*. 1997;12(4):289-98.

8. Erhardt A, Hoernke M, Heinzel-Pleines U, et al. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Gastroenterology*. 2010;48(8):813-7

9. Romeo A, de Ninno E, Rumi M, et al. 28-year study of the course of HDV infection-- A risk factor for cirrhosis and HCC. *Gastroenterology* 2009;136(5):1629 — 38

10. Эффективность и безопасность противовирусной терапии у пациентов с компенсированным циррозом печени HDV-этиологии / П.О. Богомолов [и др.] // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 11. — С. 1290 — 1299.

11. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. — 262 с.

12. Рахманова, А.Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: руководство для врачей. / А.Г. Рахманова [и др.] — СПб.: СпецЛит, 2006. — 413 с.

13. Шахгильдян, И.В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации/ И.В. Шахгильдян [и др.] // Мир вирусных гепатитов. — 2008. — № 5. — С. 11 — 13.

14. Кузин, С.Н. Гепатиты в различных популяционных группах в Республике Саха (Якутия) / С.Н. Кузин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 1. — С. 18 — 22.

15. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита В в Республике Саха (Якутия) / Ю.В. Лобзин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 13 — 16.

16. Слепцова, С.С. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени: дис. ... д-ра мед. наук / С.С. Слепцова. — СПб., 2013. — 314 с.

References

1. Alekseeva M. N. Virusny'e gepatity' v Respublike Saxa (Yakutiya) [Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia)] [abstract]. Saint Petersburg (Russia): St. Petersburg Medical Academy I.I. Mechnikov; 2002. 37 p (in Russian).
2. Semenov, S. I. E'pidemiologicheskie osobennosti i klinicheskaya xarakteristika virusny'x gepatitov B, C i del'ta v Respublike Saxa (Yakutiya) [Epidemiological features and clinical characteristics of viral hepatitis B, C and delta in the Republic of Sakha (Yakutia)] [abstract]. Moscow (Russia): Central Research Institute epidemiology; 2007. 48 p (in Russian).
3. Sleptsova S. S. Parenteral viral hepatitis and their outcomes in the Republic of Sakha (Yakutia): Moscow; 2007 (in Russian).
4. Bezuglova L.V., Isaeva O.V., Karlsen A.A., [i dr.]. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2022; 40(2): 43-50 (in Russian).
5. Abduraxmanov D.T., Esmembetov K.I., Nikulkina E.I., [i dr.]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2019; 28(1):26-34 (in Russian).

6. Wedemeyer H, Heidrich B, Mann M.P. Hepatitis D virus infection — not a vanishing disease in Europe! *Hepatology*. 2007; 45(5): 1331-32
7. Hadziyannis S.J, Review: hepatitis delta. *Gastroenterol. Hepatology*. 1997; 12(4): 289-98.
8. Erhardt A, Hoernke M, Heinzl-Pleines U, et al. Retrospective analysis of chronic hepatitis D in a West German University Clinic over two decades: migratory pattern, prevalence and clinical outcome. *Gastroenterology*. 2010; 48(8): 813-7
9. Romeo A, de Ninno E, Rumi M, et al. 28-year study of the course of HDV infection-- A risk factor for cirrhosis and HCC. *Gastroenterology* 2009; 136(5): 1629–38
10. Bogomolov P.O., Ivashkin V.T., Bueverov A.O., [i dr.]. *Terapevticheskiy arxiv*. 2021; 93(11): 1290-1299 (in Russian).
11. Kaprin A.D, Starinskij V.V., Shaxzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2023: Moscow Research Oncology Institute named after P.A. Herzen. Moscow; 2024 (in Russian).
12. Raxmanova A.G., Yakovlev A.A., Vinogradova E.N., [i dr.]. *Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis: Speclit*. Saint Petersburg; 2006 (in Russian).
13. Shaxgil'dyan I.V., Yasinskij A.A., Mixajlov M.I., [i dr.]. *Mir virusny'x gepatitov*. 2008; 5: 11-13 (in Russian).
14. Kuzin S.N., Pavlov N.N., Semenov S.I., [i dr.]. *Zhurnal mikrobiologii, e'pidemiologii i immunobiologii*. 2004; 1: 18-22 (in Russian).
15. Lobzin Yu.V., Sleptsova S.S., Alekseeva M.N., Raxmanova A.G. *Infekcionny'e bolezni*. 2004; 2(2): 13-16 (in Russian).
16. Sleptsova, S. S. *Virusny'e gepatity' v Respublike Saxa (Yakutiya) i ix rol' v razvitii pervichnogo raka pecheni [Viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia) and their role in the development of primary liver cancer] [dissertation]*. Moscow (Russia): St. Petersburg State Medical University; 2013. 314 p (in Russian)

Авторский коллектив:

Заморицкова Ольга Михайловна — ассистент кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; тел.: +7-924-866-41-95, e-mail: olya-botty@mail.ru

Слепцова Снежана Спиридоновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@yandex.ru

Слепцов Спиригон Спиридонович — старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и медико-социальных исследований Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, к.б.н., доцент; тел.: +7-924-165-78-35, e-mail: sachaja@yandex.ru



ИННОВАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ю.В. Лобзин^{1,2}, А.В. Горелов^{3,4,5}, К.В. Жданов^{1,6}, Д.А. Лиознов^{7,8}, И.В. Бабаченко^{1,9},
А.С. Дмитриев¹⁰, Е.А. Дондурей^{7,11}, В.В. Краснов¹², Л.Н. Мазанкова^{13,14}, А.П. Продеус^{10,15},
А.Ю. Ртищев¹⁶, С.В. Рычкова¹, Е.В. Сидоренкова¹⁷, Х.С. Хаертынов¹⁸, Е.В. Эсауленко^{9,19}

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

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

⁵ Российский университет медицины, Москва, Россия

⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁷ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

⁸ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

¹⁰ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

¹¹ Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

¹² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

¹³ Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Москва, Россия

¹⁴ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой, Москва, Россия

¹⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства, Москва, Россия

¹⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

¹⁷ Инфекционная клиническая больница № 23, Нижний Новгород, Россия

¹⁸ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

¹⁹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Innovations in the treatment and prevention of influenza in children and adolescents

Yu.V. Lobzin^{1,2}, A.V. Gorelov^{3,4,5}, K.V. Zhdanov^{1,6}, D.A. Lioznov^{7,8}, I.V. Babachenko^{1,9}, A.S. Dmitriev¹⁰, E.A. Dondurey^{7,11},
V.V. Krasnov¹², L.N. Mazankova^{13,14}, A.P. Prodeus^{10,15}, A.Yu. Rtishchev¹⁶, S.V. Rychkova¹, E.V. Sidorenkova¹⁷,
Kh.S. Khaertynov¹⁸, E.V. Esaulenko^{9,19}

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

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

³ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁵ Russian University of Medicine, Moscow, Russia

⁶ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁷ Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

⁸ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

⁹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Peterburg, Russia

¹⁰ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

¹¹ Children's City Clinical Hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

¹² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

¹³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

¹⁴ Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyaeva, Moscow, Russia

¹⁵ Children's Research Institute, Moscow, Russia

¹⁶ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

¹⁷ Infectious Clinical Hospital № 23, Nizhny Novgorod, Russia

¹⁸ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

¹⁹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В сентябре 2024 г. в формате видеоконференции состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение опыта использования инновационных подходов к тактике диагностики и терапии гриппа у детей и подростков в Российской Федерации.

Грипп характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, приводя к 28 000 летальных исходов среди детей ежегодно во всем мире.

Грипп приводит к значительному экономическому ущербу, занимая 4-е место среди всех инфекционных заболеваний в Российской Федерации (2023 г.). В 2022–2023 гг. отмечен рост заболеваемости гриппом с традиционно высоким уровнем вовлечения детей. Дети первого месяца жизни, дети до 5 лет, а также с сопутствующей патологией относятся к группе высокого риска осложнений. При анализе смертности от гриппа коморбидность как отягощающий фактор встречается почти в половине случаев.

Своевременная диагностика и этиотропная терапия являются ключевыми в лечении гриппа. Ориентиром должно быть этиологическое подтверждение диагноза в течение первых 24 ч от манифестации заболевания для назначения специфической противовирусной терапии. Хотя лабораторное подтверждение диагноза рекомендовано, в условиях повышенной заболеваемости диагноз может быть установлен на основе клинических и эпидемиологических данных. В качестве метода окончательной верификации диагноза «Грипп» предлагается широкое использование сертифицированных экспресс-тестов.

Согласно обновленному руководству ВОЗ, опубликованному в сентябре 2024 г., для лечения гриппа рекомендовано 2 препарата — балоксавир и осельтамивир. Препарат балоксавир марбоксил позволяет существенно сократить время выделения вируса и имеет благоприятный профиль безопасности для детей и подростков. Это делает его препаратом выбора, особенно в случае высокого риска осложненного течения гриппозной инфекции.

Учитывая высокую значимость гриппа в структуре детской заболеваемости, важно продолжать совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения этого заболевания, особенно у детей.

Ключевые слова: грипп, смертность, дети, подростки, балоксавир.

Введение

В сентябре 2024 г. в формате видеоконференции состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение опыта применения инновационных подходов к тактике диагностики и терапии гриппа у детей и подростков. Результаты работы Совета и его основные решения представлены в настоящем материале.

Грипп является одним из самых распространенных респираторных инфекционных заболеваний и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1]. Грипп у детей отличается от заболевания у взрослых более тяжелым

Abstract

In September 2024, an Expert Council via videoconference was held to discuss innovative approaches to the tactics of diagnosis and therapy of influenza in children and adolescents in Russian Federation.

Influenza is characterized by high morbidity and mortality, leading to 28,000 deaths annually worldwide among children.

Influenza causes significant economic damage, ranking 4th among all infectious diseases in 2023 in Russian Federation. During the 2022-2023 period, there was an increase in influenza incidence with a traditionally high rate of infection among children. Newborns, children under 5 years old, and children with comorbidities are at high risk for complications. An analysis of influenza mortality shows that comorbidity is an aggravating factor in almost half of the cases.

Timely diagnosis and etiotropic therapy are key in the treatment of influenza. The focus should be on etiological confirmation of the diagnosis within the first 24 hours from disease manifestation to prescribe specific antiviral therapy. Although laboratory confirmation of the diagnosis is recommended, during periods of high incidence, the diagnosis can be made based on clinical and epidemiological data. For final verification of the "influenza" diagnosis, the widespread use of certified rapid tests is proposed.

According to the updated WHO guidelines published in September 2024, two medicines are recommended for the treatment of influenza — baloxavir and oseltamivir. Baloxavir marboxil significantly reduces the virus shedding time and has a favorable safety profile for children and adolescents. This makes it the medicine of choice, especially in cases of high risk of complicated influenza infection.

Given the high importance of influenza in the structure of childhood morbidity, it is crucial to continue improving methods of prevention, diagnosis, and treatment of this disease, especially in children.

Key words: influenza, mortality, children, adolescents, baloxavir.

течением, частым развитием осложнений на фоне снижения иммунитета и обострения коморбидных заболеваний [2]. Кроме того, дети играют важную роль в передаче вируса внутри популяции [3].

Во всем мире ежегодно около 28 000 детей в возрасте до 18 лет умирают от гриппа и его осложнений [3]. Не вызывает сомнений, что значительная доля летальных исходов связана с тяжелым течением инфекции у детей из групп риска и с ошибками в оказании своевременной медицинской помощи [3]. Если представить портрет пациента детского возраста (рис. 1), скончавшегося от гриппа, это будет трехлетний ребенок, у которого в половине

случаев не было сопутствующей патологии. Этиологической причиной заболевания практически всегда (в 98% случаев) был грипп А, у 24% пациентов отмечалось присоединение бактериальной инфекции. В трети случаев дети скончались в течение первых 3 дней от начала болезни [4].



Рис. 1. Портрет пациента детского возраста, скончавшегося от гриппа, по результатам анализа 153 летальных исходов у детей (США, сезон гриппа 2003 – 2004 гг.). Пик зарегистрированных смертей пришелся на декабрь. Уровень смертности был самым высоким среди детей в возрасте до 6 месяцев, но случаи были зарегистрированы среди детей всех возрастов (0,88 на 100 000 детей; 95-процентный доверительный интервал, от 0,52 до 1,39 на 100 000) [4]

Почти все дети школьного возраста, заболевшие ОРВИ, пропускают по крайней мере 1 день в школе. При этом грипп приводит к самому высокому среднему числу пропущенных дней в школе по сравнению с другими распространенными острыми респираторными заболеваниями у детей, вызванными респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом человека, вирусом парагриппа и коронавирусом [3].

Учитывая значимость проблемы гриппа у детей и подростков, было обсуждено несколько ключевых вопросов, связанных с совершенствованием оказания медицинской помощи данной категории больных

Эпидемиология гриппа и других ОРВИ в детском и подростковом возрасте

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на циркуляцию респираторных вирусов и заболеваемость вызываемых ими инфекций, в том числе на грипп.

В допандемическом 2019 г. во всем мире было зарегистрировано около 17 млрд инфекционных поражений верхних дыхательных путей, что со-

ответствовало 42% случаев среди всех болезней и травм по данным Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска 2019 г. Показатель заболеваемости гриппом является максимальным у детей в возрасте до 5 лет и прогрессивно снижается по мере взросления популяции, при этом уровень смертности от гриппа имеет два пика — в возрасте до 5 лет и после 80 лет [5].

В России, по данным последних 10 лет, наибольшее число случаев острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей приходится на долю детей до 17 лет [6]. Экономический ущерб от этих заболеваний огромен — по данным 2023 г., ОРВИ занимает первое место с потерей 823 млрд рублей, грипп — пятое с ущербом почти 10 млрд рублей, и эти показатели остаются практически без изменений на протяжении последних лет, за исключением периода пандемии COVID-19. Примечателен факт, что с 2012 до 2023 г. грипп в рейтинге экономического ущерба поднялся с 14-го на 4-е место, а заболеваемость гриппом детского населения в 2023 г. регистрировалась на уровне 405,65 на 100 тыс., что в 2,4 раза выше данного показателя за 2022 г. (165,8 на 100 тыс. населения) [7].

В последние годы начаты несколько широко-масштабных эпидемиологических исследований по выявлению и наблюдению пациентов с симптомами гриппа, предварительные результаты которых показывают, что к врачу обращаются 25–30% всех пациентов. Таким образом, значительная часть болеющих находится вне зоны внимания здравоохранения и официальной статистики [8].

Вышесказанное подтверждает, что трудно преувеличить бремя ОРВИ и гриппа в детской популяции, а оценки их масштабов в настоящее время только начинают приближаться к действительной картине.

Группы и факторы риска при гриппозной инфекции

Определение ключевых моментов взаимодействия организма ребенка с вирусом гриппа создает предпосылки для дифференциации групп уязвимых пациентов в отношении развития потенциально грозных осложнений. Особую группу составляют дети первого месяца жизни, включая недоношенных.

Группы пациентов, подверженных высокому риску осложнений гриппозной инфекции, хорошо известны и включают детей в возрасте до 5 лет, а также детей любого возраста с различными сопутствующими заболеваниями. Они охватывают, но не ограничиваются следующими состояниями: иммунодефицитные, в том числе лечение иммуносупрессивными препаратами; онкологические онкогематологические заболевания; болезни с нарушениями системы свертывания крови; врож-

денные и приобретенные пороки и заболевания сердца, в том числе нарушения ритма, кардиомиопатия; врожденные и приобретенные хронические заболевания легких; болезни эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение); хронические тяжелые болезни печени, почек, желудочно-кишечного тракта [9].

Вместе с тем, как следует из анализа летальных исходов у детей с гриппом, коморбидность как отягощающий фактор встречается только в половине случаев, в остальных случаях погибают дети без хронической фоновой патологии. Это ставит вопрос о выявлении дополнительных маркеров уязвимости больных к воздействию вируса гриппа.

Возможности ускорения постановки диагноза «Грипп» у детей

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость скорейшей постановки диагноза «Грипп» у пациентов любого возраста, включая детей, а также проведения дифференциальной диагностики. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ключевым моментом лабораторной диагностики и этиотропной терапии гриппа является подтверждение этиологии в первые 24 ч от начала проявления симптомов:

- если результаты любых тестов, включая ПЦР, могут быть получены в течение 24 ч, то следует дожидаться их до назначения этиотропной терапии;

- если это невозможно, следует приступать к этиотропной терапии как можно скорее, не дожидаясь результатов теста [10].

Первичная диагностика гриппа обычно не вызывает сложностей при типичном клиническом течении. При этом лабораторное подтверждение диагноза всегда сопряжено с естественными сложностями, и это нашло отражение в рекомендациях ВОЗ. Любая лабораторная диагностика требует дополнительных временных и финансовых затрат, тогда как при гриппе срок назначения этиотропной терапии идет фактически на часы.

В настоящее время в действующих клинических рекомендациях по ведению гриппа упомянуты только 3 случая обязательного лабораторного обследования на грипп:

- при госпитализации;
- при заболевании лиц с высоким риском неблагоприятного исхода;
- при регистрации очага ОРВИ с множественными случаями заболеваний [9].

Согласно Санитарным правилам 3.3686-21 [11] и проекту клинических рекомендаций [12], в период эпидемических подъемов заболеваемости окончательный диагноз «Грипп» может быть установлен как на основании лабораторного подтверждения, так и на основании клинических и эпидемиологических данных.

За последнее десятилетие (период с 2010 до 2022 г.) в Российской Федерации при среднем числе суммарных случаев ОРВИ и гриппа около 30 млн диагнозов «Грипп» верифицируется менее чем у 100 000 человек, что составляет не более 0,3% от общего числа заболевших [13]. Согласно литературным данным, в этиологической структуре респираторных вирусных инфекций доля гриппа составляет не менее 10% [14].

В текущей нормативной документации также не всегда упоминаются экспресс-тесты для быстрой постановки диагноза «Грипп» и дифференциальной диагностики с другими ОРВИ [15]. Следует отметить, что период пандемии COVID-19 ознаменовал широкое внедрение экспресс-тестирования и привел к значительному повышению чувствительности и специфичности тестов. Не вызывает сомнения, что экспресс-тестирование должно играть более заметную роль на этапе первичного скрининга больных, в том числе в условиях стационара. Экспресс-тесты на вирусы гриппа и/или SARS-CoV-2 на основе методов иммунохроматографии и амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в настоящее время стандартизированы и выпускаются в достаточном количестве, в том числе и отечественными производителями.

Эксперты однозначно поддерживают правомерность верификации диагноза «Грипп» на основе экспресс-тестирования в сезон при наличии соответствующей клинической картины. Это согласуется с действующей нормативной документацией — согласно Санитарным правилам 3.3686-21 [11], подтвержденным считается случай гриппа после лабораторной верификации любыми стандартизованными в РФ методами, рекомендованными для диагностики гриппа или проведенными с использованием разрешенных на территории РФ медицинских изделий для диагностики гриппа.

Необходимо активное информирование медицинской общественности о возможностях верификации диагноза «Грипп» при помощи стандартизированных методов экспресс-тестирования, что может повысить уровень этиологической дифференцировки возбудителя и назначения этиотропной терапии.

Алгоритмы маршрутизации больных гриппом

Основными препятствиями для своевременной постановки диагноза «Грипп» и назначения этиотропной терапии эксперты считают: позднее обращение за медицинской помощью, ограниченность ресурсов здравоохранения в период сезонных подъемов заболеваемости гриппом, недоступность систем тестирования и др.

В преодолении основных барьеров помогает рациональная медицинская сортировка пациен-

тов. В Москве разработана схема маршрутизации больных с подозрением на гриппозную инфекцию, которая учитывает в том числе и установленные факторы риска (рис. 2). У детей критериями дифференцирования служит длительность и выраженность лихорадки, а также наличие сопутствующих заболеваний (рис. 3). Показаниями к госпитализации могут служить социальные факторы — отсутствие условий для лечения на дому или гарантий выполнения рекомендаций, а также эпидемиологические показания: невозможность изоляции при проживании с лицами, относящи-

мися к группе риска. При поступлении в приемное отделение стационара проводится стандартный набор исследований, включающий осмотр, термометрию, пульсоксиметрию, экспресс-тестирование (или ПЦР) на вирусы гриппа/SARS-CoV-2, при наличии показаний — ЭКГ, рентгенография или КТ. В зависимости от результатов обследования пациенту устанавливают предварительный диагноз. На основании диагноза и степени тяжести заболевания больного направляют в инфекционное отделение стационара или переводят на амбулаторное лечение (рис. 4) [16].

Первый этап: определение факторов риска и показаний к госпитализации

ВЗРОСЛЫЕ

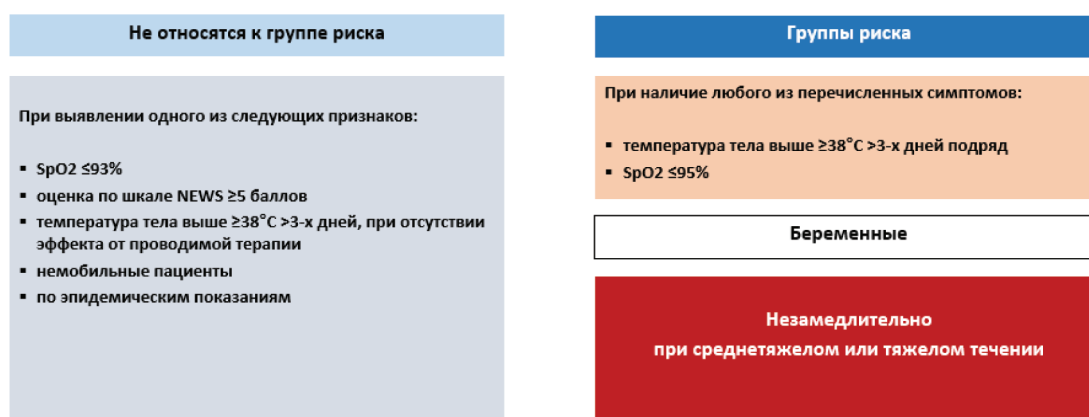


Рис. 2. Показания для госпитализации взрослых пациентов, не относящихся к группе риска, и из группы риска с подозрением на гриппозную инфекцию [16]

Первый этап: определение факторов риска и показаний к госпитализации

ДЕТИ

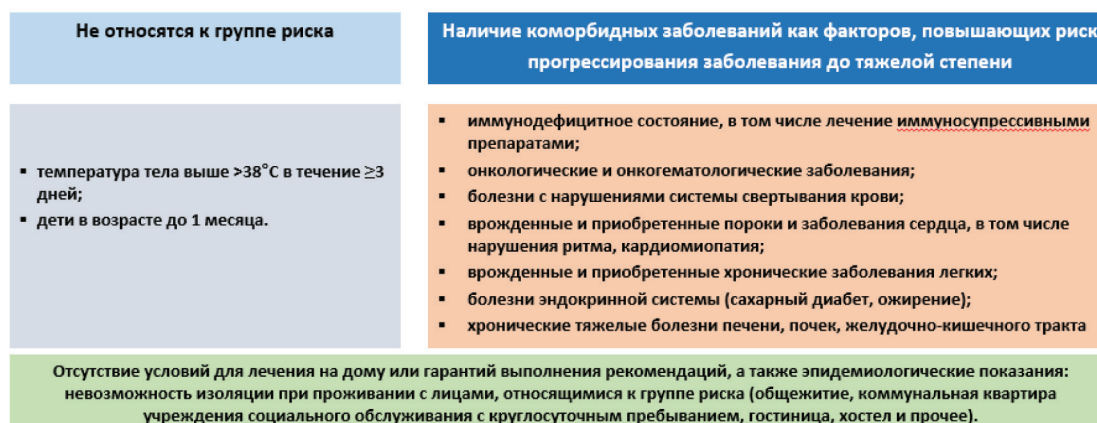


Рис. 3. Показания для госпитализации детей, не относящихся к группе риска и из группы риска с подозрением на гриппозную инфекцию [16]

Второй этап: маршрутизация с учетом результатов экспресс-диагностики



Рис. 4. Маршрутизация больных с подозрением на гриппозную инфекцию, второй этап [16]

В результате применения алгоритмов маршрутизации:

- проводится ранняя этиологическая и дифференциальная диагностика случаев гриппа, COVID-19 и ОРВИ;
- лечение назначается в сроки, позволяющие достичь максимального эффекта от этиотропной терапии;
- оптимизируется распределение нагрузки между амбулаторным и стационарным звеном оказания медицинской помощи;
- больные с тяжелым и/или прогрессирующим ухудшением состояния поступают в стационар для получения адекватного медицинского наблюдения;
- предупреждаются случаи массового распространения инфекций.

Возможности повышения эффективности и безопасности терапии гриппа у детей и подростков

Для борьбы со столь значимым вирусным заболеванием еще в середине XX в. были созданы первые этиотропные препараты — амантадины (ремантадин, амантадин). Производные адамантана были разработаны в 1960-е гг. для борьбы с гриппом А. В настоящее время циркулирующие штаммы вирусов гриппа А (A(H1N1)pdm09, A(H3N2)) и гриппа В обладают 100% резистентностью к препаратам данного класса [9].

Революцией в лечении гриппа стало появление препаратов из группы ингибиторов нейраминидазы, в частности, осельтамивира [2]. В больших популяционных исследованиях было доказано, что

назначение осельтамивира в любые сроки, особенно в ранние, приводит к достоверному снижению смертности даже в период распространения пандемического гриппа [17]. Несмотря на научные достижения, актуальной остаётся проблема резистентности вируса гриппа к противовирусной терапии [6, 7]. Это диктует необходимость разработки новых средств для этиотропного лечения гриппа. Настоящим прорывом за последние годы стало появление препарата балоксавир марбоксил (далее — балоксавир) — ингибитора кэп-зависимой эндонуклеазы, терапевтический курс которого состоит из однократного приёма [18]. Согласно обновленному руководству ВОЗ, опубликованному в сентябре 2024 г., для лечения гриппа рекомендовано 2 препарата — балоксавир и осельтамивир [19].

Балоксавир — это препарат из нового класса ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа, который блокирует репликацию вируса на ранних этапах, и благодаря уникальной фармакокинетике применяется однократно. РНК-зависимая РНК-полимераза (эндонуклеаза, CEN) — фермент, который встречается только у РНК-содержащих вирусов, поскольку необходим для воспроизводства структурных белков вируса за счёт матричной РНК (мРНК) хозяина. Особенность возбудителя гриппа как РНК-вируса с отрицательной цепью состоит в так называемом процессе «захвата кэпа» — отщепления короткого фрагмента мРНК клетки-хозяина для инициации синтеза собственной мРНК. Процесс «захвата кэпа» опосредует РНК-зависимая РНК-полимераза вируса гриппа, состоящая из 3 фраг-

ментов, — 1 кислого и 2 щелочных. Балоксавир блокирует основную, кислую субъединицу РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса гриппа. Действие балоксавира на специфический для вируса гриппа фермент, которого нет в организме человека, обуславливает благоприятный профиль его безопасности [18].

Балоксавир является пролекарством и подвергается гидролизу в тонкой кишке, крови и печени до активной формы балоксавириновой кислоты, которая и циркулирует в плазме. Период полувыведения балоксавира превышает 79 ч, и это дает возможность принимать его однократно с целью как лечения, так и профилактики заболевания. Это важно для повышения приверженности лечению, особенно у пациентов детского и подросткового возраста.

В настоящее время завершены 6 плацебо-контролируемых исследований балоксавира, включавших 6266 пациентов. В основном исследовании CAPSTONE-1 балоксавир назначался больным гриппом без факторов риска с проявлениями симптомов не более 48 ч. Однократный прием препарата приводил к прекращению выделения вируса в течение 24 ч [18].

Ministone-2 представляло собой рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование балоксавира в сравнении с осельтамивиром в качестве контрольной группы у детей с гриппом без хронической фоновой патологии в возрасте от 1 года до 12 лет ($n = 118$). В исследовании Ministone-2 однократный прием балоксавира приводил к достоверному трехкратному сокращению периода выделения вируса в сравнении с осельтамивиром (24,1 ч (95% ДИ: 23,3 – 24,6) против 75,8 ч (95% ДИ: 69,3 – 95,6), $p < 0,001$, соответственно) [20]. Эти данные подтверждают, что балоксавир может

стать препаратом выбора для лечения гриппа у детей, особенно имеющих высокий риск осложненного течения.

Недавно был опубликован систематический обзор результатов 11 контролируемых исследований эффективности балоксавира при гриппе у 2262 детей в сравнении с другими ингибиторами нейраминидазы и плацебо. По совокупности полученных данных балоксавир положительно влиял на длительность лихорадочного периода и времени до прекращения вирусовыделения в сравнении с ингибиторами нейраминидазы/плацебо, также подтвержден его благоприятный профиль безопасности при применении у детей и подростков (рис. 5) [21].

Риск развития резистентности у вирусов гриппа остается важной потенциальной угрозой в преддверии неизбежной пандемии гриппозной инфекции. Мерами предупреждения распространения резистентных штаммов являются:

- назначение препаратов прямого противовирусного действия по показаниям при постановке диагноза «Грипп»;

- лимитированное использование препаратов прямого противовирусного действия из группы ингибиторов нейраминидазы для экстренной постконтактной профилактики.

По результатам своей работы Совет экспертов сделал следующие выводы:

1. Грипп продолжает оставаться значимой угрозой здоровью населения, особенно пациентов детского возраста, что требует оптимизации усилий по диагностике, лечению и профилактике.

2. Оптимальная маршрутизация больных гриппом и ОРВИ с широким внедрением методов экспресс-тестирования позволяет решить вопросы ранней диагностики и назначения лечения, сни-

В сравнении с осельтамивиром или плацебо во всех ключевых популяциях наблюдается быстрое прекращение выделения вируса:

Однократный прием балоксавира приводил к прекращению выделения вируса в течение 24 ч.

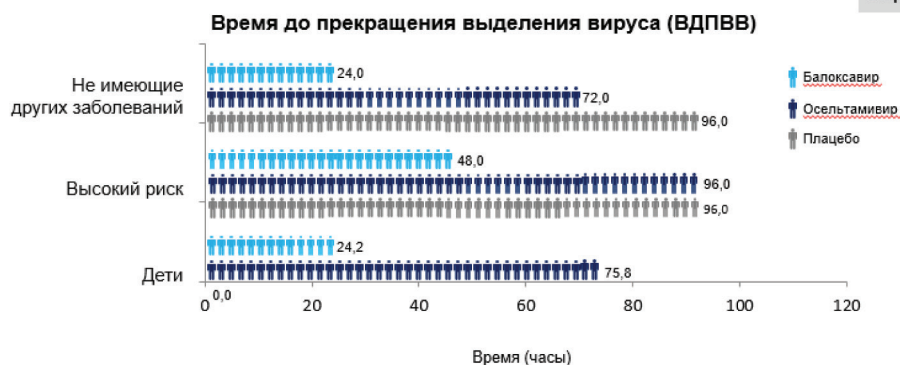


Рис. 5. Вирусологическая активность балоксавира по результатам различных клинических исследований [21]

зить нагрузку на первичное звено здравоохранения, выявить потенциально тяжелых больных для стационарного лечения.

3. Препараты прямого противовирусного действия при гриппе позволяют в кратчайшие сроки снизить вирусную нагрузку, облегчить клинические проявления заболевания, предупредить развитие осложнений. При гриппе показано раннее назначение препаратов прямого противовирусного действия.

4. Препарат балоксавир, первый ингибитор РНК-полимеразы вируса гриппа для однократного приема внутрь, способен прекратить выделение вируса уже через 1 сут от появления симптомов и тем самым не только изменить течение болезни у отдельного ребенка, но и предотвратить передачу возбудителя инфекции и тем самым принести значимую пользу семье и обществу в целом.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Paget J, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health*. 2019 Dec;9(2):020421.
2. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. Кн. 2 / год ред. акад. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина и проф. К.В. Жданова. — 4-е изд., доп и перераб. — Санкт-Петербург, 2011. — Часть 2. — С. 7—19.
3. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Jan 4;11(1):a038430.
4. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE, Balish A, Medina MJ, Wallis TR, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Zaki SR, Sejvar JJ, Shay DK, Harper SA, Cox NJ, Fukuda K, Uyeki TM; Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2559–67.
5. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.
7. 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.
8. Benitez et al. Predictors of seeking care for influenza like illness using a novel digital study design. *ESWI* 2021. Abstract 257.
9. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых». — М.: Минздрав России, 2022. — 104 с. — Информация доступна по ссылке: https://cr.inzdrav.gov.ru/recomend/749_1 Дата доступа 16.10.2024.
10. WHO. Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. Информация доступна по ссылке: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453>. Дата доступа 16.10.2024.
11. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», XXXIV. Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, п. 2659.
12. Клинические рекомендации «Грипп. Возрастная группа: дети». Проект. 2024. — Информация доступна по ссылке: <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/viewCR/2384>. Дата доступа 16.10.2024.
13. Здравоохранение в России. 2023 : стат. сб. — М.: Росстат, 2023. — 179 с.
14. Писарева, М.М. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. / М.М. Писарева [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2018. — № 63(5). — С. 233–239.
15. Приказ Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». — Информация доступна по ссылке: <https://docs.cntd.ru/document/436733768> Дата доступа 16.10.2024.
16. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 18.09.2024 г. № 811 «Об утверждении правил организации стационарной и специализированной медицинской помощи пациентам с гриппом, ОРВИ, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), внебольничными пневмониями на эпидемиологический сезон 2024 – 2025 годов». — 22 с.
17. Muthuri SG, Venkatesan S, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):395–404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4. Epub 2014 Mar 19.
18. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913–23.
19. WHO. Clinical practice guidelines for influenza. September 2024. Информация доступна по ссылке: <https://app.magicapp.org/#/guideline/jlPRdj> Дата доступа 16.10.2024.
20. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):700–705.
21. Горелов, А.В. Балоксавир при гриппе у детей и подростков : систематический обзор контролируемых исследований / А.В. Горелов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2024. — № 22 (3). — С. 83—91.

References

1. Paget J, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *J Glob Health*. 2019 Dec;9(2):020421.
2. *Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. V 2 kn. Kn.2.* / Pod red. akad. RAMN, prof. Ju.V. Lobzina i prof. K.V. Zhdanova. — 4-e izd., dop i pererab. — Sankt-Peterburg, 2011. Chast' 2. P. 7–19.. (in Russian)
3. Nayak J, Hoy G, Gordon A. Influenza in Children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Jan 4;11(1):a038430.
4. Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, Likos AM, Posey DL, Klimov A, Lindstrom SE,

Balish A, Medina MJ, Wallis TR, Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, Zaki SR, Sejvar JJ, Shay DK, Harper SA, Cox NJ, Fukuda K, Uyeki TM; Influenza Special Investigations Team. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2559-67.

5. Jin X, Ren J, Li R, Gao Y, Zhang H, Li J, Zhang J, Wang X, Wang G. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 28;37:100986.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 p. (in Russian)

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 p. (in Russian)

8. Benitez et al. Predictors of seeking care for influenza like illness using a novel digital study design. *ESWI* 2021. Abstract 257.

9. Клинические рекомендации "Грипп у взрослых", Минздрав России, 2022. — 104p. Available at: https://cr.inzdrav.gov.ru/recomend/749_1. Date of access 16 October 2024. (in Russian)

10. WHO. Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. March 2022: Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453>. Date of access 16 October 2024.

11. SanPiN 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», XXXIV. Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, p. 2659. (in Russian)

12. Клинические рекомендации «Грипп. Возрастная группа: дети». Проект. 2024. Available at: <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/viewCR/2384>. Date of access 16 October 2024. (in Russian)

13. Здравоохранение в России. 2023: Stat.sb./Rosstat. — М., 2023. — 179p. (in Russian)

14. Pisareva M.M., Eder V.A., Buzitskaya Zh.V., Musaeva T.D., Afanaseva V.S., Go A.A., Obraztsova E.A., Sukhovetskaya V.F., Komissarov A.B. Etiological structure of influenza and other ARVI in St. Petersburg during epidemic seasons 2012-2016. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(5): 233-239. (in Russian)

15. Prikaz Minzdrava Rossii ot 10 maja 2017 g. №203n «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshhi». Available at: <https://docs.cntd.ru/document/436733768> Date of access 16 October 2024. (in Russian)

16. Prikaz Departamenta zdavoohranenija goroda Moskvy ot 18.09.2024 g. №811 «Ob utverzhdenii pravil organizacii stacionarnoj i specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pacientam s grippom, ORVI, novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), vnebol'ničnymi pnevmonijami na jepidemiologičeskij sezon 2024 — 2025 godov». (in Russian)

17. Muthuri SG, Venkatesan S, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):395-404. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4. Epub 2014 Mar 19.

18. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018;379:913-23.

19. WHO. Clinical practice guidelines for influenza. September 2024. . Available at: <https://app.magicapp.org/#/guideline/jlPRdj> Date of access 16 October 2024.

20. Baker J, Block SL, Matharu B, et al. Baloxavir Marboxil Single-dose Treatment in Influenza-infected Children: A Randomized, Double-blind, Active Controlled Phase 3 Safety and Efficacy Trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(8):700-705.

21. Gorelov A.V., Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Babachenko I.V., Rychkova S.V., Dmitriev A.S. Baloxavir for influenza in children and adolescents: a systematic review of controlled trials. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2024; 22(3): 83 — 91. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2024-3-83-91. (in Russian)

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Горелов Александр Васильевич — профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины, д.м.н., профессор, академик РАН; e-mail: agorelov_05@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-60-04; e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич — директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)449-15-00; e-mail: dlioznov@yandex.ru

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

Дмитриев Александр Сергеевич — руководитель центра эпидемически значимых инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; e-mail: Asdmitrievrus@yandex.ru

Дондурей Елена Александровна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующая отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова, к.м.н., e-mail: DondureyElena@yandex.ru

Краснов Виктор Валентинович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: dr.krasnov@mail.ru

Мазанкова Людмила Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, руководитель инфекционной службы Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей ДЗМ и МЗ РФ по ЦФО; тел.: +7-903-628-92-42, e-mail: mazankova@list.ru

Прогеус Андрей Петрович — главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; научный руководитель областного центра детской аллергологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института детства, д.м.н., профессор; e-mail: prodeus@mail.ru

Ртищев Алексей Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней у детей Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; e-mail: rtishchev@inbox.ru

Рычкова Светлана Владиславовна — начальник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., доцент; e-mail: rychkova.sv@list.ru

Сидоренкова Елена Викторовна — заведующий отделением № 5 (нейроинфекционного) Инфекционной клинической больницы № 23; e-mail: yelenaviktorovna.sidorenkova@mail

Хаертынов Халит Саубанович — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. +7-903-342-96-27; e-mail: Khalit65@yandex.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru



ПОЛВЕКА БОРЬБЫ С ИНФЕКЦИЯМИ: К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АКАДЕМИКА РАН ПРОФЕССОРА ЮРИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА ЛОБЗИНА

Юрий Владимирович Лобзин родился 22 ноября 1950 г. в г. Порт-Артуре в семье военно-морского врача Владимира Семёновича Лобзина, впоследствии известного профессора-невропатолога, заслуженного деятеля науки РФ. Профессиональный путь врача-инфекциониста Ю.В. Лобзина начался в 1974 г. после окончания с золотой медалью и дипломом с отличием факультета подготовки врачей для Военно-морского флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Тогда молодой лейтенант был направлен для прохождения службы на Северный флот. В качестве врача-инфекциониста корабельной группы специализированной медицинской помощи Юрий Владимирович оказывал помощь больным с кишечными инфекциями, острыми респираторными заболеваниями, нейроинфекциями, участвовал в ликвидации вспышек инфекционных заболеваний в воинских коллективах, изучал проблемы клиники, диагностики и лечения менингококковой инфекции в госпитале Северного флота.

Полученный богатый практический опыт позволил Ю.В. Лобзину в 1977 г. поступить в адъюнктуру Военно-медицинской академии, досрочно подготовить и защитить диссертацию, посвященную ставшей уже на тот момент приоритетной для него тематике — менингококковой инфекции. Фактически в этой работе были заложены основы нового направления научной деятельности в инфектологии, которое Ю.В. Лобзин развивал и в дальнейшем — реабилитации инфекционных больных. Практическая деятельность Ю.В. Лобзина в стенах Военно-медицинской академии в последующие годы не ограничивалась преподавательской работой на должностях преподавателя (с 1980 г.), старшего преподавателя (с 1987 г.), начальника кафедры инфекционных болезней (с 1994 г.), но была связана также с лечением самых сложных видов инфекционной патологии как в клинике инфекционных болезней академии, так и в других военно-медицинских организациях. Ю.В. Лобзин регулярно выезжал в командировки в войска для оказания практической помощи врачам-инфекционистам при вспышках инфекционных заболеваний на флотах (Тихоокеанский, Балтийский, Черноморский), в военных округах и группах войск.



Накопленный богатый опыт ведения больных с самыми различными формами инфекционной патологии позволил Ю.В. Лобзину подготовить и в 1988 г. защитить докторскую диссертацию на тему: «Реабилитация инфекционных больных в военно-медицинских учреждениях». Эта фундаментальная работа открыла новое научное направление в инфекционной патологии, в ней впервые был представлен научный анализ теоретико-методологических основ реабилитации, её принципов и методов при различных инфекционных болезнях. Благодаря выполненным им исследованиям были сформулированы и внедрены основополагающие организационно-методические принципы системы реабилитации больных в армии и флоте. В 1988 – 1989 гг. Ю.В. Лобзин в качестве врача-инфекциониста 40-й армии ВС СССР участвовал в оказании медицинской помощи военнослужащим в Афганистане, в 1995 г. и 1999 г. — в Чечне. За организацию оказания помощи инфекционным больным во время контртеррористической операции на Северном Кавказе главный инфекционист

Министерства обороны Российской Федерации (с 1994 г.) Ю.В. Лобзин был награжден орденом «За военные заслуги» (1996 г.). В период руководства кафедрой инфекционных болезней Военно-медицинской академии (1994 — 2001 гг.) блестящие научно-творческие способности профессора Лобзина позволили совместно с сотрудниками кафедры подготовить широкоизвестное в нашей стране и за ее пределами «Руководство по инфекционным болезням» (1996), учебник для студентов медицинских вузов «Инфекционные болезни» (2001) — по всеобщему признанию одно из лучших учебных медицинских изданий, ставшее настольной книгой не только для многих поколений обучающихся в вузах, но и для практикующих врачей-инфекционистов нашей страны и ближнего зарубежья. Эти и многие другие научные труды, образцово организованная образовательная деятельность, достижения в лечебной работе позволили в этот период вывести первую в России кафедру инфекционных болезней на самый высокий уровень, сделав ее лучшей в академии и в стране.

Организаторские способности талантливого врача и ученого в полной мере проявились на должности заместителя начальника академии по научной работе (2001 — 2008 гг.), когда была проведена реформа научных подразделений, создан научно-исследовательский центр, а многие научные лаборатории были включены в штат профильных кафедр академии, что позволило объединить научный и педагогический потенциал в самых разных областях военной медицины. При этом генерал-майор медицинской службы Ю.В. Лобзин не прекращал свою педагогическую деятельность по любимой специальности, с 2001 г. и по сегодняшний день являясь заведующим кафедрой инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Не прекращал он заниматься и лечебной работой, регулярно проводя обходы и консилиумы как в клинике инфекционных болезней, так и в других клинических подразделениях академии.

Однако наиболее важный период расцвета как врача, ученого и организатора здравоохранения связан с переходом Юрия Владимировича в 2008 г. на работу в Научно-исследовательский институт детских инфекций. С приходом нового директора была кардинально преобразована материальная база учреждения, его оснащённость; масштаб, и диапазон научных исследований кратно возросли. Социальная значимость института и практическая потребность в совершенствовании технологий диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний позволили определить приоритетные научные направления Научно-исследовательского института детских инфекций, ставше-

го в последующем Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней (ДНКЦИБ). Среди них ключевыми стали совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях у детей, вакцинопрофилактика реконвалесцентов после инфекционных заболеваний. При непосредственном участии академика РАН Ю.В. Лобзина был усовершенствован Национальный календарь прививок, внедрены в практику использования новые вакцины, отработаны персонализированные методики вакцинирования, позволяющие свести к минимуму заболеваемость управляемыми инфекциями у детей групп риска. Под руководством Ю.В. Лобзина создана система оказания медицинской помощи при менингококковой инфекции с применением в лечении пациентов экстракорпоральных методов, позволивших в 2,5 раза снизить летальность при септических состояниях; разработаны алгоритмы ранней диагностики осложнений нейроинфекций у детей и тем самым снижена частота инвалидизирующих последствий. Ю.В. Лобзиным разработаны нормативные документы Минобороны России, Минздрава и ФМБА России, регламентирующие основные принципы, объем, критерии оценки качества оказания медицинской помощи инфекционным больным; требования к профессиональной деятельности врача-инфекциониста, штатно-структурной организации и оснащению профильных медицинских организаций.

С 2009 г. по настоящее время Ю.В. Лобзин — главный специалист Минздрава РФ по инфекционным болезням у детей. Им сформулированы основные положения национальной целевой программы «Совершенствование системы оказания помощи детям и их родителям, больным инфекционными болезнями, для предотвращения прогнозируемой инвалидизации, врожденной патологии и детской смертности». В ДНКЦИБ Ю.В. Лобзин сосредоточился на решении новых научных проблем детской инфекционной патологии: своевременная диагностика и лечение детей с нейроинфекциями, такими как менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, болезнь Лайма, серозные и гнойные менингиты различной природы, острые вялые параличи; диагностика и лечение критических состояний при тяжелом течении инфекционных болезней у детей; изучение внутриутробных инфекций; разработка научно обоснованных алгоритмов оценки риска развития врожденных инфекций.

Выдающиеся научные заслуги Ю.В. Лобзина нашли общественное и государственное признание: в 2000 г. он был избран членом-корреспон-

дентом РАМН, в 2007 г. — академиком РАМН, в 2013 г. — академиком РАН.

В 2013 г. Ю.В. Лобзин стал лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области образования. В 2013 г. был удостоен премии И.П. Павлова в области физиологии и медицины за теоретическое обоснование и разработку новых подходов в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний.

Академик Ю.В. Лобзин — основоположник большой научной школы в инфектологии по нескольким направлениям: реабилитация инфекционных больных, клещевые инфекции, вирусные гепатиты, менингококковая инфекция, военная эпидемиология и др. Им подготовлено 76 учеников, защитивших диссертации: 27 докторов и 49 кандидатов медицинских наук. Заслуженный деятель науки РФ Ю.В. Лобзин — председатель диссертационного совета по защите докторских диссертаций Д.215.002.01 при Военно-медицинской академии (с 2001 г. по настоящее время), член Ученого совета Военно-медицинской академии, заместитель председателя Национального общества инфекционистов, президент ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Академик

РАН Ю.В. Лобзин — почетный доктор Военно-медицинской академии, Научно-исследовательского института детских инфекций, Национального медико-хирургического центра им. Пирогова, почетный профессор Научного центра здоровья детей. С 2008 г. Ю.В. Лобзин — главный редактор ведущего в нашей стране периодического издания по проблемам инфекционной патологии — «Журнала инфектологии». Он является членом редколлегии и редакционных советов журналов: «Эпидемиология и инфекционные болезни», «Медицинский академический журнал», «Инфекционные болезни», «Военно-медицинский журнал», «Вестник Российской Военно-медицинской академии». Академик Ю.В. Лобзин является соавтором 4 научных открытий, автором более 1160 научных трудов, в том числе 62 учебников и учебных пособий, 6 справочников, 17 руководств для врачей и 34 монографий. Ю.В. Лобзин награжден орденом «За военные заслуги» (1996), орденом Почета (2017), орденом Пирогова (2024).

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет главного редактора журнала Юрия Владимировича Лобзина с Юбилеем профессиональной деятельности, желает крепкого здоровья и новых научных и творческих достижений!

ВАЛЕРИЮ МИХАЙЛОВИЧУ ВОЛЖАНИНУ – 75 ЛЕТ!



14 декабря 2024 г. исполнилось **75 лет** заслуженному врачу Российской Федерации, доценту, кандидату медицинских наук, полковнику медицинской службы в отставке **Валерию Михайловичу Волжанину**.

В.М. Волжанин родился в 1949 г. в Казани в семье военнослужащего. В 1973 г. окончил факультет подготовки врачей для Военно-воздушных сил Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После окончания академии до 1977 г. включительно служил на различных должностях медицинской службы ВВС СССР. В 1977 – 1979 г. обучался в клинической ординатуре Военно-медицинской академии по специальности «Инфекционные болезни», после чего был назначен старшим ординатором клиники инфекционных больных, где приобрел большой опыт лечебной работы.

В 1982 г. Валерий Михайлович был назначен преподавателем кафедры инфекционных болезней. Основной темой научных исследований явилась реабилитация инфекционных больных. В 1986 г. он блестяще защитил кандидатскую диссертацию «Некоторые клинические и экспертно-диагностические критерии оценки эффективности реабилитации военнослужащих, перенесших вирусный гепатит А».

С 1987 по 1989 г. преподаватель кафедры В.М. Волжанин исполнял обязанности ведущего

инфекциониста 40-й армии, выполнявшей боевые задачи в Республике Афганистан. Благодаря непосредственной активной его работе была усилена работа войсковых врачей, возросла доля своевременно изолированных и госпитализированных инфекционных больных, уменьшилась доля больных в тяжелом состоянии, число ошибочных диагнозов, внедрены в практику новые принципы организации медицинской помощи инфекционным больным, в том числе интенсивной терапии, что способствовало снижению летальности среди военнослужащих от инфекционных заболеваний в Афганистане в 16 раз. Анализ деятельности медицинской службы 40-й армии по оказанию медицинской помощи инфекционным больным за все годы боевых действий был подробно изложен Валерием Михайловичем в одной из книг «Опыт медицинского обеспечения войск в Афганистане 1979 – 1989 гг.»

В 1989 г. В.М. Волжанин возвратился на кафедру и продолжил педагогическую работу в должности преподавателя, с 1991 г. — старшего преподавателя, а с 1995 г. — заместителя начальника кафедры. Его практические занятия и лекции всегда отличались живыми примерами из его насыщенной событиями биографии, что делало их привлекательными не только для всех контингентов обучаемых, но и для зрелых и опытных специалистов.

За безупречный труд и достигнутые выдающиеся заслуги в области лечения инфекционных болезней в 2000 г. В.М. Волжанину было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Назначение в декабре 2001 г. на должность начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова практически совпало с организационно-штатными изменениями. В.М. Волжанин провел большую работу по расширению направлений работы кафедры в связи с включением в ее состав курса медицинской паразитологии, по итогам чего кафедра получила новое название — «Кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)».

Под руководством В.М. Волжанина кафедра инфекционных болезней продолжила дальнейшее развитие и совершенствование научной, учебной и лечебно-диагностической деятельности с целью решения наиболее актуальных проблем современной инфектологии. Валерий Михайлович является автором более 230 печатных научных и учебно-методических работ. В период руководства В.М. Волжанина (2001 — 2009) на кафедре были защищены 23 диссертации: 10 докторских и 13 кан-

дидатских. В 4 кандидатских диссертациях он был научным руководителем.

Его заслуги перед Родиной отмечены такими государственными наградами, как ордена Красной Звезды (1988), «За службу Родине в Вооруженных силах СССР» III степени (1989), Дружбы народов (ДРА, 1988), Знак отличия «За безупречную службу» XXX лет на георгиевской ленте (2009); многими медалями СССР, а также орденами и медалями других государств.

После увольнения в запас из Вооруженных сил России в звании полковника медицинской службы В.М. Волжанин с 2009 г. работает в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней в должности ученого секретаря.

Руководство Военно-медицинской академии, Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, редакционная коллегия «Журнала инфектологии», коллектив кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии, друзья и ученики сердечно поздравляют Валерия Михайловича Волжанина с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов и неиссякаемой энергии на долгие годы во благо служения Отечеству!

17 ноября 2024 года на 91-м году жизни скончался профессор, полковник медицинской службы в отставке, заслуженный врач Российской Федерации **Терентий Михайлович Зубик**.

Терентий Михайлович родился в г. Скалате Тернопольской области (УССР) 3 января 1934 г. Окончил Ивано-Франковский медицинский институт в 1959 г. С 1959 по 1965 г. служил в войсках. В 1965–1967 гг. — начальник инфекционного отделения военно-полевого госпиталя. С 1968 по 1987 г. — на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова последовательно в качестве адъюнкта, преподавателя и старшего преподавателя. После демобилизации из ВС с 1987 по 1991 г. возглавлял кафедру инфекционных болезней Ивано-Франковского государственного медицинского университета. С 1992 г. — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, врач-инфекционист клиники инфекционных болезней академии.

Главные направления научных исследований Т.М. Зубика — разработка клинко-патогенетических принципов и методов интенсивной терапии инфекционных больных, организация медицинской помощи тяжелым инфекционным больным в военных лечебных учреждениях. Он одним из первых в стране стал заниматься интенсивной терапией инфекционных больных. Им впервые были выделены, изучены и систематизированы клинко-патогенетические синдромы критических состояний при различных инфекциях. Научные исследования и богатый личный врачебный опыт были обобщены в докторской диссертации «Интенсивная терапия инфекционных больных в военных лечебных учреждениях (критические состояния, содержание, организация интенсивного лечения)» (1987). Разработанная концепция неотложной помощи и интенсивной терапии инфекционных болезней способствовала существенному снижению летальности от инфекций в ВС РФ.

Большой вклад профессор Т.М. Зубик внес в разработку алгоритмов дифференциальной диагностики инфекционных болезней, в частности, лихорадок неясной этиологии.

Участник ликвидации холеры в Каракалпакской АССР (1985), организации медицинской помощи тяжелым больным комариным энцефалитом и другими инфекциями в Центральном госпитале Лаоса (1980), проведения противочумных меро-



приятий среди советских специалистов в Анголе (1981); работал в составе научно-практической экспедиции в Камбодже по организации и проведению противомаларийных мероприятий (1982).

Автор около 200 научных трудов, в том числе соавтор монографии «Дифференциальная диагностика инфекционных болезней» (1991, 1999), «Руководства по инфекционным болезням» (1996, 2000, 2003, 2011), а также руководства для врачей «Избранные вопросы терапии инфекционных больных» (2005). Опыт многолетней научно-практической работы в клинике по интенсивной терапии инфекционных больных подытожен в монографии «Интенсивная терапия инфекционных больных» (2010).

Награжден серебряной медалью Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова «С. Боткин. Дстойному врачу академии» (2004). В 2007 г. присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.С. Кирова и редколлеия «Журнала инфектологии» выражают глубокие соболезнования семье и близким Терентия Михайловича. Светлая память о нашем соратнике останется навсегда в наших сердцах!

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ЗА 2024 ГОД

ТОМ 16, № 1, 2024

Обзор

Рубис Л.В.

Считать ли туляремию особо опасной инфекцией? 5

Оригинальное исследование

Костинов М.П., Чжан Чэнь, Храпунова И.А., Раичич С.Р.,
Печеник А.С., Уткин В.А., Локтионова М.Н., Линок А.В.,
Симонова Е.Г., Бражник В.А.
Возможные причины заболеваемости и неблагоприятных
исходов COVID-19 среди вакцинированных пациентов
старших возрастных групп..... 15

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

Королюк А.М., Краева В.Н., Зазимко Л.А.,
Коромзин Ю.А., Рузанова Э.А., Савина Н.Н., Рыськова Е.В.
Клиническое исследование переносимости, безопасности
и иммуногенности гриппозной инактивированной
сплит-вакцины «ФЛЮ-М» у детей в возрасте от 6 до 17 лет .. 30

Козлов К.В., Жданов К.В., Мальцев О.В., Касьяненко К.,
Сигдаев А.С., Ляшенко Ю.И., Козлов С.С.,
Сидорчук С.Н., Саулевиц А.В., Сукачев В.С.
Оценка эффективности и безопасности топических
интерферонов альфа-2b в форме геля и мази
для профилактики острых респираторных заболеваний
в организованных коллективах 39

Ащина Л.А., Баранова Н.И., Болгова А.И., Левашова О.А.,
Лесина О.Н.
Прогностическая значимость полиморфизма генов
TLR3 и TLR9 в оценке тяжести COVID-19 47

Ходжаева М.Э., Хикматуллаева А.С., Ибадуллаева Н.С.,
Абдукадырова М.А., Новак К.Е., Эсауленко Е.В.
МикроРНК-122: оценка диагностической значимости
при HDV-инфекции 56

Золотарева А.Г., Слепцова С.С., Слепцов С.С.,
Бурцева Т.Е.
ВИЧ-инфекция в арктической зоне Республики Саха
(Якутия): состояние, вызовы и перспективы 62

Эпидемиология

Кармоков И.А., Рябико Е.Г., Баимова Р.Р., Буц Л.В., Халилов Э.С.,
Гречишкина Д.И., Лызенко И.С., Бачинин И.А., Токаревич Н.К.
«Клещевые» инфекции в Ленинградской области:
заболеваемость и серопревалентность 67

История

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

Клинический случай

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

Савченко М.А., Мусатов В.Б., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А.
Затяжное течение новой коронавирусной инфекции
с формированием легочного фиброза
у ВИЧ-инфицированной больной 87

Харит С.М., Константинова Ю.Е., Карев В.Е., Карабак И.А.,
Конов А.И., Тихомирова К.К., Лозовская М.Э.
Клинический случай диссеминированной БЦЖ-инфекции
с летальным исходом 94

Хроника 104

Правила для авторов 107

ТОМ 16, № 2, 2024

Обзор

Коровкин А.С., Обухов Ю.И., Сятчихина Е.Н.
Подходы к вакцинации взрослых против пневмококковой
инфекции в различных странах мира 5

Карасева Е.А., Мартынов В.А., Абаленихина Ю.В.,
Муравьянников Н.С.
Потенциальные биохимические маркеры-предикторы
тяжелого течения инфекционных заболеваний у больных
сахарным диабетом 2 типа..... 17

Оригинальное исследование

Горбунов С.Г., Бицуева А.В., Чебуркин А.А., Одинаева Н.Д.
COVID-19 и ожирение у детей: клиничко-диагностические
параллели 28

Алексеева Л.А., Жирков А.А., Бессонова Т.В., Бабченко И.В.,
Тян Н.С., Железникова Г.Ф.
Лабораторные показатели нарушений иммуноэндокринного
баланса у детей с острой респираторной вирусной
инфекцией в постковидном периоде 37

Буеверов А.О., Богомолов П.О., Гоник М.И., Буеверова Е.Л.
Использование телемедицинских технологий в качестве
инструмента мониторинга случаев развития нежелательных
явлений у пациентов с хроническим гепатитом С,
получающих противовирусную терапию..... 46

Мегведзева Е.А., Марьян Г.Г., Свитиц О.А., Зыков К.А.,
Плоскирева А.А., Чеботарева Т.А., Груздева О.А., Назаров Д.А.,
Вольников И.О., Лещенко А.А.
Заболеваемость медицинских сотрудников в зависимости от
особенностей питания и применения витаминов..... 52

Кригер Е.А., Самогова О.В., Свитиц О.А., Самойликов Р.В.,
Меремьянина Е.А., Шагров Л.Л., Звездина Ю.М., Кудрявцев А.В.
Влияние полиморфизма генов рецепторов интерферонов
на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту острых
респираторных вирусных инфекций с учётом вакцинального
статуса 63

Маликова Я.В., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Яппаров Р.Г.
Клиничко-лабораторная характеристика COVID-19 в динамике
болезни у взрослых: щитовидная железа и надпочечники 75

Кукурика А.В.
Предикторы неблагоприятных исходов лечения
ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов с вирусным
гепатитом С 81

Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А., Протченко М.А., Семенова Н.Ю., Евсτροφ В.С.
Хирургические геморрагические осложнения у больных COVID-19: факторы риска и механизмы развития 89

Обмен опытом

Фарида Вести Рахмасари, Кахья Дамарджати, Дита Риа Сельвяна, Маллика Имвонг, Анджика Сахадева
Мобильное приложение путешественников для самоконтроля инфекционных заболеваний 98

Клинический случай

Отмахова И.А., Соболевская О.Л., Белоусова А.С., Харитонова Т.М., Шпилевский В.Д.
Клинический случай редкого осложнения инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна — Барр 106
Груша М.И., Худояров С.Б., Аржановская А.А., Косоротов Д.Р., Зонина Р.В.
Случай туляремии в Республике Крым 110

Хроника 115

Правила для авторов 121

ТОМ 16, № 3, 2024

Обзор

Голева О.В., Черкасова П.В., Базиян Е.В., Иголкина А.А., Эйсмонт Ю.А., Скрипченко Н.В., Чухловин А.Б., Глозов О.С.
Феномен вирусной хромосомной интеграции 5
Богданова Т.В., Рюмин А.М., Соболевская О.Л.
Диагностика хронического Лайм-боррелиоза, протекающего с поражением нервной системы 17
Железнова А.С., Свирин К.А., Карташов М.Ю.
Современные аспекты противовирусной терапии гепатита D 24
Батожаргалова Б.Ц., Сагатбаева Н.А., Абдуллаева Г.М., Бытырханов Ш.К., Соловьева И.А., Костинов М.П., Шмигель А.Д.
Иммуногенность полисахаридной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом 36

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 клинико-эпидемиологические характеристики пациентов в период распространения варианта дельта SARS-CoV-2 в Российской Федерации 45
Тихомирова К.К., Харит С.М., Асатрян А.Г., Левченко И.Л.
Эффективность вакцинации и ревакцинаций против новой коронавирусной инфекции в реальной практике 56
Никифорова А.О., Грешнякова В.А., Жирков А.А., Алексеева Л.А.
Нарушения липидного и углеводного обменов у детей с хроническим гепатитом С 63
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-19 71

Самогова О.В., Гордиенко Т.А., Иванова Л.В., Кригер Е.А.
Генерализованная менингококковая инфекция у детей Архангельской области: предикторы неблагоприятного течения и исхода в разные периоды наблюдения 80

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 детей 90

Богомолова И.К., Перегудова В.Н.
Содержание TGF- β 1 в сыворотке крови у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 96

Ермаков А.И., Котова Н.Н., Виноградова Т.Н., Киреев Д.Е.
Оценка использования дополнительных возможностей иммунохемилуминесцентного 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 области 123
Юмба Э.Э.К., Кузин А.А., Зобов А.Е.
Современные аспекты бешенства в Камеруне 133

Клинический случай

Чупрова С.Н., Бабаченко И.В.
Нарушения ритма сердца у больного тяжелым коклюшем первого года жизни (клинический случай) 140
Богова А.И., Ащина Л.А., Баранова Н.И., Лесина О.Н.
Клинический случай крайне тяжелого течения COVID-19 с благоприятным исходом 145
Коровкина Е.С., Каширская Е.И., Чернова Л.П., Костинов М.П.
Ботулотоксин и ботулизм. Случай из практики 151
Тумаш О.А., Сергейчик Л.С.
Клинический случай осложненного и рецидивирующего течения *Cl. difficile*-ассоциированного колита у ребенка до 1 года 155

Хроника 163

Правила для авторов 165

ТОМ 16, № 4, 2024

Проблемная статья

Харит С.М., Романова Л.В., Константинова Ю.Е., Богдан С.А.
Что изменилось в отношении медицинских работников к вакцинации после пандемии COVID-19 5

Обзор

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Лутфуллин И.Я., Долговская Д.Е., Назарова О.А.
Парвовирусная B19-ассоциированная пурпуро-петехиальная экзантема. Дифференциальный диагноз с васкулитами неинфекционной природы 13

Эсауленко Е.В., Иброхимова А.Д., Позднякова М.Г., Новак К.Е. Современные аспекты терапии острых респираторных вирусных инфекций (систематический обзор).....	23
--	----

Оригинальное исследование

Гусев Д.А., Мусатов В.Б., Карнаухов Е.В., Жганов К.В., Гордеева С.А., Павлов А.В. Этиологическая структура и профиль антибиотикорезистентности возбудителей при бактериемии у больных новой коронавирусной инфекцией.....	32
Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И., Ахмеджанов Р.И. Анализ выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от различных факторов.....	40
Константинова Ю.Е., Жирков А.А., Алексеева Л.А., Вильниц А.А., Бессонова Т.В., Жганов К.В. Иммунологические критерии дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, и инфекционных заболеваний с сепсисом у детей.....	49
Соколов С.А., Симакова А.И., Михайлов А.О., Плехова Н.Г. Опыт применения специфических рекомбинантных моноклональных антител для лечения коморбидных пациентов с коронавирусной инфекцией.....	60
Перевертнев А.А., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Венев Е.В., Конюхова С.А., Коржанова М., Писарева М.М., Гусев Д.А., Лиознов Д.А. Идентификация редких однонуклеотидных генетических полиморфизмов в геноме госпитализированных больных COVID-19	68
Ли Ю.А., Дмитраченко М.Н., Костинов М.П., Маркелова Е.В., Королев И.Б., Сапрыкин С.Л. Динамика цитокинового профиля при вакцинации против гриппа у юношей в Приморском крае.....	78
Юминова Н.В., Контаров Н.А., Долгова Е.И. Исследование характеристик летальности от COVID-19 на территории Российской Федерации в 2020 – 2023 гг. с помощью модели фазового перехода второго рода.....	86
Гумбатова Л.А., Е.В. Лебедева, Сергеева Т.А., Асланов Б.И., Гордеева С.А., Гусев Д.А. Возможности рационального применения бактериофагов в терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами <i>Klebsiella pneumoniae</i>	92

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Харит С.М., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации девочек- подростков против папилломавирусной инфекции в регионах Российской Федерации	100
---	-----

Эпидемиология

Заморщикова О.М., Слепцова С.С., Слепцов С.С. Семейные очаги HDV-инфекции в Республике Саха (Якутия)	106
--	-----

Обмен опытом

Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Жганов К.В., Лиознов Д.А., Бабаченко И.В., Дмитриев А.С., Дондурей Е.А., Краснов В.В., Мазанкова Л.Н., Продеус А.П., Ртищев А.Ю., Рычкова С.В., Сидоренкова Е.В., Хаертынов Х.С., Эсауленко Е.В. Инновации в лечении гриппа у детей и подростков.....	113
--	-----

Хроника	123
---------------	-----

Перечень статей за 2024 год	129
-----------------------------------	-----

Правила для авторов	134
---------------------------	-----

VOLUME 16, № 1, 2024

Review

Rubis L.V. Should tularemia be considered a particularly dangerous infection?	5
---	---

Original Research

Kostinov M.P., Zhang C., Khrapunova I.A., Raicic S.R., Pechenik A.S., Utkin V.A., Loktionova M.N., Linok A.V., Simonova E.G., Brazhnik V.A. Possible causes of morbidity and adverse outcomes of COVID-19 in vaccinated elderly patients.....	15
Bogomolova I.K., Babkin A.A., Peregoedova V.N. Results of a comprehensive assessment of the health status of children after a new coronavirus infection (COVID-19)	22
Korolyuk A.M., Kraeva V.N., Zazimko L.A., Koromzin Yu.A., Ruzanova E.A., Savina N.N., Ryskova E.V. Clinical trial of tolerability, safety and immunogenicity of influenza inactivated split-vaccine Flu-M in children aged 6 to 17 years	30
Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Maltsev O.V., Kasyanenko K., Sigidaev A.S., Lyashenko Yu.I., Kozlov S.S., Sidorchuk S.N., Saulevich A.V., Sukachev V.S. Evaluation of the effectiveness and safety of interferon alpha-2b ointment and gel for prevention of acute respiratory infections in organized groups	39
Ashchina L.A., Baranova N.I., Bolgova A.I., Levashova O.A., Lesina O.N. Prognostic significance of TLR3 and TLR9 gene polymorphism in assessing the severity of COVID-19	47
Khodjaeva M.E., Khikmatullaeva A.S., Ibadullaeva N.S., Abdukadirova M.A., Novak K.E., Esaulenko E.V. MicroRNA-122: assessment of diagnostic significance in HDV infection	56
Zolotareva A.G., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Burtseva T.E. HIV-infection in the arctic zone of the republic of Sakha (Yakutia): status, challenges and prospects	62

Epidemiology

Karmokov I.A., Riabiko E.G., Baimova R.R., Buts L.V., Khalilov E.S., Grechishkina D.I., Lyzenko I.S., Bachinin I.A., Tokarevich N.K. Tick-borne infections in the Leningrad oblast: incidence and seroprevalence	67
---	----

History

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

Clinical Case

Kovalchuk A.S., Kutsheriavenko A.N., Sudakov D.S. The malaria in the second trimester of pregnancy (clinical case near miss)	78
Savchenko M.A., Musatov V.B., Gusev D.A., Cinzerling V.A. Prolonged course of novel coronavirus infection COVID-19 with the formation of pulmonary fibrosis in an HIV-infected patient	87
Kharit S.M., Konstantinova Yu.E., Karev V.E., Karabak I.A., Konev A.I., Tikhomirova K.K., Lozovskaja M.E. A clinical case of disseminated BCG infection with a fatal outcome	94

Chronicle.....	104
----------------	-----

Instruction to autor	107
----------------------------	-----

VOLUME 16, № 2, 2024

Review

Korovkin A.S., Obukhov Yu.I., Syatchikhina E.N.
Approaches to vaccination of adults against pneumococcal disease in different countries of the world 5

Karaseva E.A., Martynov V.A., Abalenikhina Yu.V., Muravlyannikov N.S.
Possible biochemical markers-predictors of severe course of infectious diseases in patients with type 2 diabetes mellitus 17

Original Research

Gorbunov S.G., Bitsueva A.V., Cheburkin A.A., Odinaeva N.D.
COVID-19 and obesity in children: clinical and diagnostic parallels 28

Alekseeva L.A., Zhirkov A.A., Bessonova T.V., Babachenko I.V., Tian N.S., Zheleznikova G.F. Laboratory indicators of the disorders of immune-endocrine balance in children with acute respiratory viral infection during post-COVID period 37

Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Gonik M.I., Bueverova E.L.
Using telemedicine technologies as a tool for monitoring adverse events in patients with chronic hepatitis C receiving antiviral therapy 46

Medvedeva E.A., Maryin G.G., Svitich O.A., Zykov K.A., Ploskireva A.A., Chebotareva T.A., Gruzdeva O.A., Nazarov D.A., Volynkov I.O., Leshchenko A.A.
Morbidity of medical staff depending on nutritional characteristics and use of vitamins 52

Krieger E.A., Samodova O.V., Svitich O.A., Samoilikov R.V., Meremianina E.A., Shagrov L.L., Zvezdina Yu.M., Kudryavtsev A.V.
The impact of interferon receptor gene polymorphisms on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections, taking into account vaccination status 63

Malikova Ya.V., Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Yapparov R.G.
Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in the dynamics of the disease in adults: thyroid and adrenal glands 75

Kukurika A.V.
Predictors of unfavourable treatment outcomes for HIV-associated MDR-TB in patients with viral hepatitis C 81

Medvedev K.V., Gusev D.A., Zinserling V.A., Protchenkov M.A., Semenova N.Yu., Evstropov V.S.
Surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients: risk factors and development mechanisms 89

Experience exchange

Farindira Vesti Rahmasari, Cahya Damarjati, Dita Ria Selvyana, Mallika Imwong, Andhika Sahadewa
Traveler-Related Mobile Application for Infectious Disease Self-Monitoring 98

Clinical Case

Otmakhova I.A., Sobolevskaya O.L., Belousova A.S., Kharitonova T.M., Shpilevsky V.D.
A clinical case of a rare complication of infectious mononucleosis associated with the Epstein-Barr virus 106

Grusha M.I., Hudoyarov S.B., Arzhanovskaya A.A., Kosorotov D.R., Zonova R.V.
A case of tularemia in the Republic of Crimea 110

Chronicle 115

Instruction to autor 121

VOLUME 16, № 3, 2024

Review

Goleva O.V., Cherkasova P.V., Baziian E.V., Igolkina A.A., Ejsmont Yu.A., Skripchenko N.V., Chukhlovina A.B., Glotov O.S.
The phenomenon of viral chromosomal integration 5

Bogdanova T.V., Rjumin A.M., Sobolevskaja O.L.
Diagnosis of chronic lyme borreliosis involving the nervous system 17

Zheleznova A.S., Svirin K.A., Kartashov M.Yu.
Modern aspects of anti-viral therapy for hepatitis D 24

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 arthritis 36

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 Russia 45

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 practice 56

Nikiforova A.O., Greshnyakova V.A., Zhirkov A.A., Alekseeva L.A.
Lipid and carbohydrate metabolism disturbances in children with chronic hepatitis C 63

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-19 71

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 observation 80

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 children 90

Bogomolova I.K., Peregoedova V.N.
Blood serum TGF- β 1 content in children with new coronavirus infection 96

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 virus.. 105

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 – 2023 119

Sapega E.Yu., Butakova L.V., Trotsenko O.E.
Modern epidemiological features of viral acute intestinal infections in children and adolescents of Sakhalin region 123

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
outcome 145
- 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 age ... 155

Chronicle..... 163

Instruction to autor 165

VOLUME 16, № 4, 2024

Problem Article

- Kharit S.M., Romanov L.V., Konstantinova Yu.E.,
Bogdan S.A.*
What has changed in the attitude of health workers
towards vaccination after the pandemic COVID-19 6

Review

- Haliullina S.V., Anohin V.A., Lutfullin I.Ya.,
Dolgovskova D.E., Nazarova O.A.*
Parvovirus B19-associated purpureo-petechial exanthema.
Differential diagnosis with non-infectious vasculitis 13
- Esaulenko E.V., Ibrokhimova A.D., Pozdnyakova M.G.,
Novak K.E.*
Modern aspects of the therapy of acute respiratory
viral infections (systematic review) 23

Original Research

- Gusev D.A., Musatov V.B., Karnaukhov E.V., Zhdanov K.V.,
Gordeeva S.A., Pavlov A.V.*
Etiological structure and profile of antimicrobial resistance
of pathogens in bacteremia in COVID-19 patients 32
- Urunova D.M., Akhmedjanova Z.I., Akhmedjanov R.I.*
Analysis of survival of HIV-infected patients depending
on various factors 40
- Konstantinova Yu.E., Zhirkov A.A., Alekseeva L.A.,
Vilnits A.A., Bessonov T.V., Zhdanov K.V.*
Immunological criteria for the diagnosis
of multisystem inflammatory syndrome associated

- with MERS-COV-2 and infectious diseases with sepsis
in children 49
- Sokotun S.A., Simakova A.I., Mikhailov A.O.,
Plekova N.G.*
Experience in using specific recombinant monoclonal antibodies
in comorbid patients with coronavirus infection 60
- Perederiy A.A., Komissarov A.B., Danilenko D.M.,
Venov E.V., Konopleva S.A., Korzhanova M., Pisareva M.M.,
Gusev D.A., Lioznov D.A.*
Identification of rare single nucleotide polymorphisms
in the genome of hospitalized COVID-19 patients 68
- Li Yu.A., Dmitrachenko M.N., Kostinov M.P.,
Markelova E.V., Korolev I.B., Saprykin S.L.*
Influenza vaccination and cytokine profile dynamics
in young men in Primorsky krai 78
- Yuminova N.V., Kontarov N.A., Dolgova E.I.*
The study of the mortality characteristics of SARS-CoV-2
in the territory of the Russian Federation in 2020 – 2023 using
the second-order phase transition model 86
- Gumbatova L.A., Lebedeva E.V., Sergeeva T.A., Aslanov B.I.,
Gordeeva S.A., Gusev D.A.*
Possibilities of rational application of bacteriophages
in the therapy of infections caused by polyresistant strains
of *Klebsiella pneumoniae* 92

Pharmacoeconomics

- Rudakova A.V., Kharit S.M., Lobzin Yu.V.*
Cost-effectiveness of vaccination against HPV of adolescent girls
in the regions of Russian Federation 100

Epidemiology

- Zamorshchikova O.M., Sleptsova S.S., Sleptsov S.S.*
Family foci of hcv infection in the Republic
of Sakha (Yakutia) 106

Exchange of experience

- Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Zhdanov K.V., Lioznov D.A.,
Babachenko I.V., Dmitriev A.S., Dondurey E.A.,
Krasnov V.V., Mazankova L.N., Prodeus A.P.,
Rtishchev A.Yu., Rychkova S.V., Sidorenkova E.V.,
Khaertynov Kh.S., Esaulenko E.V.*
Innovations in the treatment and prevention of influenza
in children and adolescents 113

Chronicle..... 123

List of Papers, 2024 129

Instruction to autor 134

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 Центральном и периферическом механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. 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 vozбудiteley ostrykh kishechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: 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).