

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 17 №2, 2025

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 17, №2, 2025

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 Бабченко И.В.

академик РАН 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.

член-кор. РАН

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.фарм.н. профессор Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелейев 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 Эсауленко Е.В.

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 Исааков 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)

академик 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 Папатеодорidis Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Ратников В.А. (Санкт-Петербург)

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)

иностранный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFECTOLOGII**Editor in Chief**

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

M.D. professor Babachenko I.V.

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

M.D. 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 Kovelenov A.Yu.

M.D. professor Kozlov K.V.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. professor Lioznov D.A.

M.D. professor Lobzin V.Yu.

Pharm.D. professor 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 Esauleenko E.V.

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 Malyshov N.A. (Moscow)

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

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 Ratnikov V.A. (Saint-Petersburg)

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 Totolian A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

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

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

16+

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

Никифоров В.В., Кожевникова А.В.
Ботулизм: новые данные о патогенезе, ближайших исходах и отдаленных последствиях болезни5

Обзор

Дроздовская П.А., Цинзерлинг В.А.
Современные данные о биологии вируса герпеса человека 6 типа и патогенезе ассоциированных с ним клинических состояний (обзор научных публикаций)21

Немчинова Н.В., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Ершова О.А.
ВИЧ и лекарственная устойчивость к антиретровирусной терапии32

Антонова Т.В., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Лиознов Д.А.
Проблемы вирусных гастроэнтеритов у взрослых.....42

Оригинальное исследование

Белашов Е.А., Дунаева Н.В., Вашукова М.А., Гусев Д.А.
Клинические особенности течения COVID-19 на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от исхода госпитализации.....55

Токин И.И., Клур М.В., Цветков В.В., Давтян Н.Р., Холин А.В., Погромская М.Н.
Влияние коморбидной патологии и возраста на длительность стационарного лечения взрослых больных респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.....64

Тихомирова К.К., Харит С.М., Голева О.В.
Влияют ли повторные прививки на заболеваемость коронавирусной инфекцией?.....73

Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В., Макова Е.В.
Эндобронхиальная симптоматика новой коронавирусной инфекции COVID-19: данные работы эндоскопического кабинета коронавирусного госпиталя.....80

Байжанов А.К., Исмоилов У.Ю., Хикматуллаева А.С., Насирова Х.П., Анваров Ж.А., Тураева Ч.Б.
Использование биомаркеров GP-73 и AFP в ранней диагностике гепатокарциномы, ассоциированной с циррозом печени HCV-этиологии89

Djillali Seba
Прогнозирование уровня смертности от инфекции Мроя в Африке с использованием гибридного подхода96

Ястребова Е.Б., Тришина А.Г., Романова С.Ю., Виноградова Т.Н.
Социально-эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности пациентов с ВИЧ и хроническим гепатитом В + D.....100

CONTENTS

Problem Article

Nikiforov V.V., Kozhevnikova A.V.
Botulism: new data on pathogenesis, nearest outcomes and distant consequences of the disease5

Review

Drozdovskaya P.A., Zinserling V.A.
Modern data on the biology of Human Herpesvirus 6 and pathogenesis of Human Herpesvirus 6-associated clinical conditions (review of scientific publications).....21

Nemchinova N.V., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Ershova O.A.
HIV and antiretroviral drug resistance.....32

Antonova T.V., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Lioznov D.A.
Problems of viral gastroenteritis in adults.....42

Original Research

Belashov E.A., Dunaeva N.V., Vashukova M.A., Gusev D.A.
Clinical characteristics of the course of COVID-19 on the background of HIV infection, depending on the outcome of hospitalization55

Tokin I.I., Klur M.V., Tsvetkov V.V., Davtyan N.R., Kholin A.V., Pogromskaya M.N.
Influence of comorbid pathology and age on the duration of inpatient treatment in adult patients with respiratory syncytial virus infection64

Tikhomirova K.K., Kharit S.M., Goleva O.V.
Do repeated vaccinations affect the incidence of coronavirus infection?73

Shteyner M.L., Biktagirov Yu.I., Zhestkov A.V., Makova E.V.
Endobronchial Manifestations of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Data from the Endoscopy Unit of a COVID-19 Hospital.....80

Bayjanov A.K., Ismoilov U.Yu., Khikmatullaeva A.S., Nasirova Kh.P., Anvarov J.A., Turaeva Ch.B.
The use of biomarkers GP-73 and AFP in the early diagnosis of hepatocarcinoma associated with liver cirrhosis of HCV etiology89

Djillali Seba
Forecasting infection fatality rate of Mpox in Africa using a hybrid approach96

Yastrebova E.B., Trishina A.G., Romanova S.Yu., Vinogradova T.N.
Socio-Epidemiological and Clinical-Laboratory Characteristics of Patients with HIV and Chronic Hepatitis B + D100

Бальжиева В.В., Хлебникова Л.А.	<i>Balzhieva V.V., Khlebnikova L.A.</i>
О гриппе и вакцинации против гриппа: мнение студентов медицинского колледжа	About influenza and flu vaccination: opinion the students' medical school.....
107	107
Чернова Т.М., Иванов Д.О., Косенкова Т.В., Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Булина О.В., Базунова И.Ю., Жеребцова А.А.	<i>Chernova T.M., Ivanov D.O., Kosenkova T.V., Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Bulina O.V., Bazunova I.Yu., Zherebtsova A.A.</i>
Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины у детей	Clinical and epidemiological characteristics of scarlat fever in children.....
114	114
Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Карпов И.А.	<i>Litvinchuk D.V., Danilov D.E., Karpov I.A.</i>
Влияние ремдесивира на исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в период распространения варианта SARS-CoV-2 дельта	Remdesivir and hospitalization outcomes in patients with COVID -19 in the period of SARS-CoV-2 Delta circulation.....
121	121
Эпидемиология	Epidemiology
Зобов А.Е., Кузин А.А., Ле В.Х., Панов А.А., Сопова Н.Ю., Дианова Н.Л., Попова А.В.	<i>Zobov A.E., Kuzin A.A., Le V.H., Panov A.A., Sopova N.Yu., Dianova N.L., Popova A.V.</i>
Эпидемиологическая оценка роли типа темперамента человека в формировании инфекционной заболеваемости	Epidemiological assessment of the role of human temperament type in the formation of infectious morbidity
128	128
Эсауленко Е.В., Прийма Е.Н., Сквороды В.В., Ветров В.В., Ремизов М.М., Трифонова Г.Ф., Федуняк И.П.	<i>Eesaulenko E.V., Prijma E.N., Skvoroda V.V., Vetrov V.V., Remizov M.M., Trifonova G.F., Fedunjak I.P.</i>
Иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики гепатита В	Immunological efficacy of hepatitis B vaccine
135	135
Гречишкина Д.И., Кармоков И.А., Баимова Р.Р., Рябико Е.Г., Халилов Э.С., Лызенко И.С., Шарова А.А., Лунина Г.А., Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К.	<i>Grechishkina D.I., Karmokov I.A., Baimova R.R., Riabiko E.G., Khalilov E.S., Lyzenko I.S., Sharova A.A., Lunina G.A., Freylikhman O.A., Tokarevich N.K.</i>
Инфицированность иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих возбудителями «клещевых» инфекций на территории Курортного района города Санкт-Петербурга	Infection of ixodes ticks and wild small mammals with pathogens of natural focal infections in the territory of the Kurortny district of St. Petersburg
143	143
Клинический случай	Clinical Case
Селькина А.А., Лысенко Г.Э., Булыгин М.А., Крюков Е.В., Козлов К.В., Арсентьев В.Г., Пискарев И.В., Комиссаров А.Б., Сергеев Ю.С., Шабалов А.М., Куртуков М.В.	<i>Sel'kina A.A., Lysenko G.E., Bulygin M.A., Kryukov E.V., Kozlov K.V., Arsent'ev V.G., Piskarev I.V., Komissarov A.B., Sergeev Yu.S., Shabalov A.M., Kurtukov M.V.</i>
Клинический случай успешной ремиссии вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в результате применения высоких доз нормального иммуноглобулина человека.....	A clinical case of successful remission of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a result of the use of high doses of normal human immunoglobulin
153	153
Харит С.М., Горбачева Л.В., Мурашева К.Д., Саликова О.А., Вильниц А.А.	<i>Kharit S.M., Gorbacheva L.V., Murasheva K.D., Salikova O.A., Vilnits A.A.</i>
Клинический случай тикозного гиперкинеза в поствакцинальном периоде после иммунизации против ветряной оспы	Clinical case of tics in the post-vaccination period of chicken pox vaccination.....
161	161
Хроника	Chronicle.....
165	165
Правила для авторов	Instruction to autor
173	173



БОТУЛИЗМ: НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ, БЛИЖАЙШИХ ИСХОДАХ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЯХ БОЛЕЗНИ

В.В. Никифоров^{1,2,3}, А.В. Кожевникова^{1,2}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

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

Botulism: new data on pathogenesis, nearest outcomes and distant consequences of the disease

V.V. Nikiforov^{1,2,3}, A.V. Kozhevnikova^{1,2}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

² Infectious Clinical Hospital № 1, Moscow, Russia

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

Резюме

В настоящее время аксиоматичными в отношении особенностей течения пищевого ботулизма являются как минимум два постулата: 1) ботулизм – заболевание острое и в хроническую форму не переходит; 2) ботулизм не вызывает стойких остаточных явлений, а клинические проявления его обратимы и не приводят к инвалидности. Однако если первый постулат не вызывает возражений, то данные последних десятилетий показывают, что пищевой ботулизм, во всяком случае типа А, будучи заболеванием токсического генеза с практически однократным и одномоментным воздействием ботулинического нейротоксина, способен проявляться длительным, до 7 месяцев и более, персистированием неврологической симптоматики с закономерным снижением трудоспособности. Такое положение вещей обусловлено ускользанием легкой цепи ботулинического нейротоксина типа А от воздействия убиквитин-протеасомной системы, призванной разрушать в клетке чужеродные белки, попадающие в цитозоль.

Нами детально проанализирована динамика обратного развития клинической картины ботулизма типа А у 97 пациентов от момента их госпитализации до 7-го месяца от момента начала заболевания, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек. Больных со среднетяжелым течением процесса было 38. Пациенты получали общепринятую при ботулизме терапию, включая обязательное введение 1 дозы противоботулинической сыворотки внутривенно. 56 пациентам в целях неспецифической детоксикации и восстановления пропульсивной функции кишечника в комплексную терапию на госпитальном этапе лечения было добавлено введение солевого энтерального раствора.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью выздоровевшими 34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма (55,9%) и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни (77,1%). Остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие

Abstract

At present, at least two postulates are axiomatic in relation to the peculiarities of the course of foodborne botulism: botulism is an acute disease and does not turn into a chronic form, and that botulism does not cause persistent residual effects, and its clinical manifestations are reversible and do not lead to disability. However, if the first postulate does not raise objections, then the data of recent decades show that foodborne botulism, at least type A, being a disease of toxic genesis with almost single and simultaneous exposure to botulinum neurotoxin (BnT), can manifest itself for a long-term, up to 7 months or more, persistence of neurological symptoms with a natural decrease in working capacity. This state of affairs is due to the escape of the Type A light chain BcT from the influence of the ubiquitin-proteasome system, designed to destroy foreign proteins in the cell that enter the cytosol.

We analyzed in detail the dynamics of the reverse development of the clinical picture of botulism type A in 97 patients from the moment of their hospitalization to the 7th month from the onset of the disease, among whom there were 59 patients with the initially severe course of botulism. There were 38 patients with a moderate course of the process. Patients received conventional therapy for botulism, including mandatory administration of 1 dose of intravenous antitoxin serum. In 56 patients, for the purpose of nonspecific detoxification and restoration of intestinal propulsion function, the administration of saline enteral solution was added to the complex therapy at the hospital stage of treatment.

After 7 months, 34 out of 59 patients with severe forms of botulism (55.9%) and 27 out of 38 patients with a moderate course of the disease (77.1%) considered themselves fully recovered. Residual effects (persistent weakness, near vision impairment and other complaints that the patients associated with the hospital stage of the disease) occurred in 25 patients with severe forms of botulism and in 11 patients with moderate-severe forms of the disease.

It is concluded that the use of saline enteral solution (SAS) significantly reduces the time of repair, but it is not a panacea – the situation urgently requires not only the devel-

жалобы, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальном этапе болезни) имели место у 25 больных тяжелыми формами ботулизма и у 11 больных среднетяжелыми формами болезни.

Сделан вывод, что применение солевого энтерального раствора существенно сокращает сроки реабилитации, однако панацеей не является – ситуация настоятельно требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов гиспансерного наблюдения и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: ботулизм, белки SNARE, легкая цепь ботулинического нейротоксина типа А, убиквитин-протеасомная система, остаточные явления ботулизма, солевой энтеральный раствор.

В настоящее время аксиоматичными в отношении особенностей течения пищевого ботулизма являются как минимум 2 постулата:

1) ботулизм – заболевание острое и в хроническую форму не переходит;

2) ботулизм не вызывает стойких остаточных явлений, клинические проявления его обратимы и не приводят к инвалидности.

Первое заявление вполне оправдано и связано с особенностями *C.botulinum*, для которого ткани живого организма не являются благоприятной средой обитания, коей является трупный материал – богатая белком субстанция, лишенная ко всему прочему губительного для возбудителя кислорода. Вырабатываемый *C.botulinum* нейротоксин (БнТ) и призван, собственно, превратить живой организм в труп, сформировав таким образом идеальную питательную базу для самого *C.botulinum*. В то время, пока макроорганизм-хозяин (жертва) еще жив, *C.botulinum* не активен и споры его не прорастают, т.е. сам возбудитель никакого участия в патогенезе заболевания не принимает. Вся «ответственность» за патологический процесс лежит на экзогенно выработанном в соответствующих субстратах БнТ. И только в случае наступления летального исхода споры *C.botulinum* прорастут и начнут синтезировать токсин для поддержания эпидемиологической цепочки. Исходя из этого, хронические формы пищевого ботулизма невозможны ни теоретически, ни практически. Впрочем, в 2012 г. ветеринарами (!) все-таки было сделано заявление о возможности развития хронических форм ботулизма у фермеров, имеющих дело с сilosом, контаминированным спорами *C.botulinum* [1, 2]. Однако доказать существование такой формы им не удалось, и подобный феномен более с тех пор не обсуждался. Не описаны и хронические формы также ни при раневом ботулизме, ни при ботулизме грудных детей.

А вот второй постулат нуждается в уточнении, так как при ближайшем рассмотрении проблема пред-

ставляет собой не просто и далеко не однозначной. Так, например, для ботулизма типа А достаточно характерно длительное, до полугода и более, персистирование неврологической симптоматики [3–5].

Так, ярким примером феноменально длительного течения ботулизма (типа А) является история болезни пациента Ц., проведшего на аппарате искусственной вентиляции 127 дней (4 месяца!), а на госпитальных койках (учитывая пребывание в различных стационарах) – 152 койко-дня, в том числе в реанимационных отделениях 145 сут. Спустя более полугода после выписки самочувствие больного было в целом хорошим, но его продолжали беспокоить слабость и затруднения при чтении мелкого текста. К основной трудовой деятельности пациент не вернулся даже через полгода после выписки [4].

Отсутствие при пищевом ботулизме репликации *C.botulinum* в кишечнике и синтеза токсина *in vivo* не позволяют говорить о хроническом течении болезни, но длительность процесса заставляет задуматься о ведении таких больных после выписки их из стационара. Острота проблемы возникла лишь в последнее время, с развитием современных методов реанимационного обеспечения, ибо даже в обозримом прошлом основная масса «тяжелых» больных просто погибала, тогда как перенесшие легкие формы ботулизма больные особых забот амбулаторной службе не доставляли.

Для понимания сути проблемы напомним, что передача импульса с нерва на мышцу осуществляется ацетилхолином, выбрасываемым из ацетилхолинсодержащей везикулы в синаптическую щель в ответ на приходящий по аксону импульс, и что именно этот механизм и блокируется БнТ [6].

Принципиально важно, что существует энергетический барьер, препятствующий естественному слиянию биологических мембран, в данном случае мембранны ацетилхолинсодержащей везикулы и пресинаптической мембранны. Белки SNARE (от англ. Soluble N-ethylmaleimide-s ensitive-factor

Attachment protein REceptor) [7] – большая группа белков, осуществляющих слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной внутри эукариотических клеток в целом и нейронов в частности. Во время слияния мембран комплементарные SNARE, связанные с каждой из мембран, собираются в единый конгломерат, генерируя необходимые для слияния силу и энергию [8]. Этот комплекс включает белок синаптобревин (везикуло-ассоциированный мембранный белок, он же VAMP), ответственный за фиксацию («заякоривание») ацетилхолинсодержащей везикулы (пузырька) в цитоплазме пресинаптического окончания и расположенный в мембране пузырька, тогда как за контакт везикулы с мембраной аксона «отвечают» расположенные в акцепторной части пресинаптических мембран белки SNAP-25 и синтаксин.

Как и почти все белковые токсины грамположительных бактерий [3], БнТ состоит из 2 полипептидных цепей, тяжелой (НС) и легкой (LC). Согласно принятой в настоящее время точке зрения, т.е. гипотезе четырехступенчатого действия ботулинического нейротоксина (БнТ) [9–11], НС нейротоксина избирательно связывается с экторецепторами на нервном окончании. Связываясь с рецепторами, БнТ пересекает плазматическую мембрану в процессе рецептор-опосредованного эндоцитоза, что приводит к захвату токсина в эндосомальной структуре (интернализация). Затем в результате АТФ-зависимого процесса внутриэндосомальный pH снижается до ~ 4,5, что приводит к конформационному изменению молекулы токсина и разделению 2 цепей. Впоследствии гидрофобные домены N-третьей области НС встраиваются в эндосомальную мембрану, образуя канал для трансляции LC в цитозоль (транслокация). LC, как цинк-зависимая эндопептидаза, расщепляет свой субстрат в цитозоле (определенные белки SNARE), что является последним этапом внутриклеточного действия токсина [3, 9].

За последние десятилетие был сделан ряд важных открытий, которые продемонстрировали механизм молекулярного действия БнТ. Сравнение последовательностей показало, что LC всех серотипов БнТ имеет высококонсервативный сегмент длиной 20 остаточных линий, расположенный в середине пептида, содержащий цинк-связывающий домен цинк-зависимых эндопептидаз (протеаз) [10]. Каждый из 7 серотипов БнТ в качестве цинк-зависимой протеазы расщепляет 1 из 3 белков SNARE, необходимых для слияния везикул в высвобождения трансмиттеров: синаптобревина (везикуло-ассоциированный мембранный белок, VAMP), SNAP-25 (синаптосомально-ассоциированный белок 25 кДа) и синтаксина [11]. В настоящее время установлено, что VAMP являет-

ся мишенью для БнТ типа В [12], типа D [13], типа F [14] и типа G [15]. Специфической мишенью для расщепления с помощью БнТ типа А и БнТ типа Е является SNAP-25 [16], [17]. Целевым белком для БнТ типа С является синтаксин [18].

В настоящее время нет никаких доказательств того, что ботулинические токсины действуют на другие цитозольные субстраты. Кроме того, данные о том, что одновременное совместное воздействие БнТ типов А и Е не сопровождается аддитивным эффектом, согласуется с предположением, что все их эффекты опосредованы только и исключительно расщеплением SNAP-25 [19]. В случае, если ботулиническая интоксикация не привела к смерти, выздоровление заключается в восстановлении нервно-мышечной передачи, что опосредовано, с одной стороны, синтезом новых белков SNARE взамен денатурированных токсином, а с другой – спрутингом, то есть образованием боковых отростков от поврежденного аксона в обход пораженного синапса [3].

Однако краеугольным камнем в механизме выздоровления от ботулизма является все-таки судьба самого «виновника трагедии» – ботулинического нейротоксина. Интуитивно понятно, что для восстановления нейромышечной передачи его разрушительное действие на белки SNARE в терминале аксона должно быть нейтрализовано, но вот механизм этого процесса не совсем ясен или, выражаясь более резко, не ясен совсем.

Есть основания полагать, что обратное развитие паралитического синдрома при ботулизме связано с действием белка-убиквитина, вызывающего деградацию БнТ [20–23].

Считается, что различная токсичность и длительность персистенции БнТ в цитозоле связаны с различной устойчивостью последних к воздействию белков убиквитин-протеасомной системы (UPS) [24, 25].

Уместно подчеркнуть, что большая часть (до 80–90%) внутриклеточного распада белков осуществляется убиквитин-протеасомным путем [26–28]. Убиквитин-протеасомный путь присутствует в ядре и цитоплазме эукариотических клеток и играет важную роль в распаде нормальных и аномальных белков [29].

Убиквитин-протеасомный путь можно рассматривать как последовательность 3 процессов:

- распознавание белкового субстрата для распада;
- ковалентное присоединение цепочки полиубиквитина в качестве «метки» подлежащего утилизации белка;
- протеолиз белка комплексом 2500 кДа, называемым протеасомой 26S [29].

После того как белок был определен в качестве субстрата для деградации, он ковалентно связыва-

ется с белком убиквитином, присутствующим во всех типах клеток и состоящим из 76 аминокислотных остатков.

Процесс присоединения убиквитина к субстрату также включает 3 основные стадии: активация — конъюгация — лигирование, катализируемое соответствующими ферментами E1 (убиквитинактивирующий фермент), E2 (убиквитинприсоединяющий фермент) и E3 (убиквитинсвязывающий фермент — убиквитин-лигаза)[26]. На первой стадии под действием убиквитин-активирующего фермента E1 происходит АТФ-зависимое аденилирование С-концевой карбоксильной группы убиквитина, которая далее участвует в образовании тиоэфирной связи с каталитическим центром фермента E1. После этого осуществляется перенос убиквитина с E1 на каталитический центр фермента E2. На следующем этапе убиквитин-лигаза E3 взаимодействует с белком мишенью и ферментом E2, сближая их на расстояние, достаточное для переноса убиквитина на субстрат [28, 30, 31]. Именно ферменты E3 обладают субстратной специфичностью и, следовательно, высоким разнообразием. E3 играет важную роль в распознавании субстрата белка для расщепления и в регулировании образования субстратного комплекса E2/E3. Аналогичным способом дополнительные молекулы убиквитина присоединяются к субстрату, имеющему одну присоединенную молекулу убиквитина. Необходима цепочка по крайней мере из 4 молекул убиквитина для того, чтобы белки, «помеченные» несколькими молекулами убиквитина, были с легкостью распознаны и направлены к протеасому 26S для расщепления.

В клетках эукариот обнаружено 2 фермента типа E1, около 40 ферментов типа E2 и более 600 ферментов типа E3 [31]. Ферменты E3 на основе структурного сходства, механизма переноса убиквитина и функциональных классов субстратов, которые они распознают, группируются в 4 основных семейства: RING, HECT, RBR и U-box [32].

Наличие убиквитина на молекуле субстрата еще не гарантирует «дезинтеграцию» последнего. Убиквитин может быть удален с помощью цистeinовых протеаз — деубиквитинирующих ферментов или деубиквитиназ (DUB) — путем расщепления изопептидной связи убиквитина на конце цепи (экзопептидазная активность) или внутри полимера (эндопептидазная активность).

Классические деубиквитинирующие ферменты относятся к семействам убиквитинпроцессинговых (UBP) и убиквитинкарбоксиконцевых гидролаз (UBH). В целом, UBP удаляют убиквитин из полиубиквитинированных белков, в то время как UBH удаляют небольшие аддукты из убиквитина и регенерируют свободный мономер убиквитин. Генов, кодирующих деубиквитиназы, в геноме человека насчитывается около 100 [33].

Фактическое расщепление (утилизация) «убиквитинированных» белков происходит во внутренней камере протеасомы, но молекулы убиквитина отщепляются первыми, поэтому могут быть использованы повторно. Протеасома 26S является большим, состоящим из нескольких субъединиц комплексом, в который входит субъединица 20S в качестве протеолитического ядра с регулирующим комплексом 19S, присоединенным к одному или обоим концам субъединицы 20S. Регулирующие субъединицы участвуют в распознавании меченых белков, удалении убиквитиновых меток, а также в АТФ-зависимых процессах разворачивания белка и направления его в протеолитическое ядро субъединицы 20S, имеющее форму туннеля, где и происходит денатурация подлежащих утилизации белков [26, 29]. Деградация происходит в центральной полости протеасомы, где белки разрушаются до пептидов из 7—9 аминокислотных остатков (хотя их длина может варьировать от 4 до 25 остатков в зависимости от вида клеток и субстрата)[34].

Образно выражаясь, протеосома представляет собой некий внутриклеточный кухонный комбайн, мясорубку, перерабатывающую подлежащие утилизации белки в мелкодисперстный «фарш» из коротких полипептидов. Однако чтобы этот комбайн не зашел в своих устремлениях слишком далеко и в «трудовом порыве» ошибочно не переработал нужные клетке белки, существует некое надзорное ведомство в виде деубиквитизирующей системы, которая не позволяет протеасоме устроить внутриклеточный антибелковый погром. Эта система выводит необходимые клетке белки из-под удара, лишая их «черной метки» пиратов из «Острова сокровищ» Р. Стивенсона (1883), т.е. разрушая их связь с убиквитином или препятствуя возникновению этой связи (рис. 1).

В 2004 г. Aaron Ciechanover, Avram Hershko и Irwin Rose были удостоены Нобелевской премии по химии «за открытие убиквитин-зависимой деградации белка» [36].

По логике вещей при прекращении поступления новых молекул БнТ в нервные клетки, что достигается введением противоботулинической сыворотки, UPS должна нейтрализовывать молекулы уже интерниализованного БнТ достаточно быстро — если не за дни, то хотя бы за недели. Параллельно должна идти наработка новых молекул белков SNARE взамен разрушенных. Очевидно, что процессам восстановления нейромышечной передачи мешает неспецифическая интоксикация, закономерно развивающаяся при ботулизме, однако ее роль нельзя считать первостепенной.

Таким образом, длительность «острой» фазы болезни, затягивающейся иногда на месяцы [5] [19], требует своего объяснения.

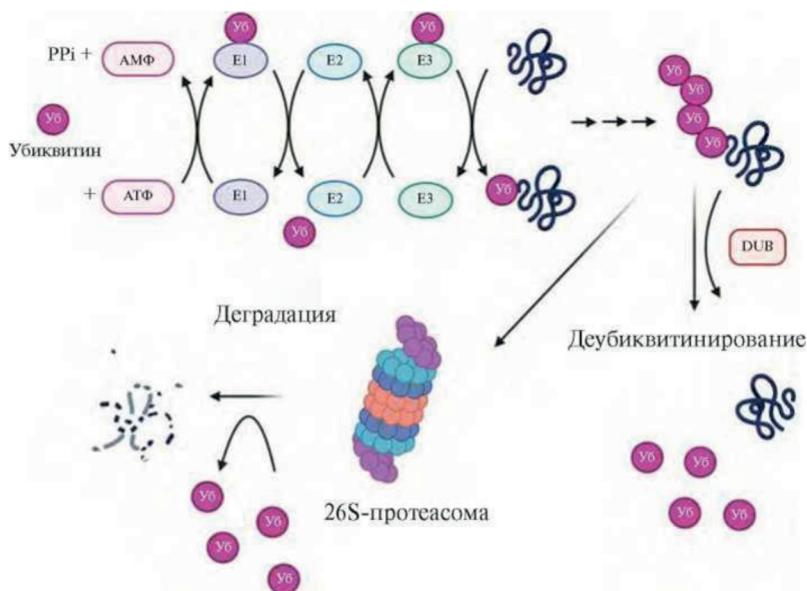


Рис. 1. Схематичное изображение убиквитин-зависимой деградации белкового субстрата протеасомой.

Убиквитинирование белкового субстрата осуществляется в результате АТФ-зависимого ковалентного присоединения убиквитина (Уб) каскадом убиквитин-активирующих ферментов (E1), убиквитин-конъюгирующих ферментов (E2) и убиквитинлигаз (E3). Повторяющиеся действия этих 3 ферментов вызывают полиубиквитинирование субстрата с последующей его деградацией протеасомой и высвобождением свободных молекул убиквитина. Полиубиквитинированные субстраты также могут быть деубиквитинированы ферментами, называемыми деубиквитиназами (DUB), что приводит к высвобождению свободных молекул убиквитина и субстрата (Поденкова У.И. и др., 2023)[35]

Все описанные выше процессы приведены нами не из любви к теоретической медицине и биологии, а исключительно для понимания динамики развития ботулинической интоксикации. Очевидно, что способствовать персистенции клинических проявлений ботулизма могут несколько факторов, однако относительное время жизни легких цепей БнТ в пресинаптическом окончании, по-видимому, играет преобладающую роль [25, 38, 39].

Одной из характерных особенностей интоксикации БнТ, особенно серотипом А, который блокирует нейротрансмиссию путем расщепления SNAP-25, является персистенция параличей, длившаяся до 2–6 месяцев после однократного воздействия токсина [5, 25]. Однако возможность столь продолжительного активного функционирования чужеродной (микробной) эндопептидазы в цитозоле мотонейронов должна иметь хоть какое-то разумное объяснение.

В конце 1990-х гг. Eleopra R., et al. [19] было высказано предположение, что расщепленный токсином типа А SNAP-25, который в этом случае сохраняет более 95% своих аминокислотных последовательностей, уже не выполняет своих прямых функций, но и не изменяется до такой степени, чтобы быть удаленным из цитозоля аксона в такой же степени, как SNAP-25, расщепленный токсином типа Е, который при этом теряет более 13% своих последовательностей. Иными словами,

предполагалось, что SNAP-25, сильно поврежденный токсином типа Е, изменяется до такой степени, что нервная клетка это быстро обнаруживает, удаляет и заменяет вновь синтезированными молекулами SNAP-25 с параллельным более быстрым восстановлением функций, чего не наблюдается в случае воздействия токсина типа А [19].

Исследования последних лет показали, что катализическая легкая цепь БнТ типа Е (LCE), которая, как и легкая цепь БнТ типа А (LCA), также расщепляет SNAP-25, но вызывает значительно более кратковременное заболевание, относительно быстро разрушается в результате убиквитинации убиквитин-лигазой Е3 TRAF2 [24]. Напротив, легкая LCA довольно стабильна [24], что согласуется с ее протеолитической активностью, остающейся обнаруживаемой в культурах нейронов в течение нескольких месяцев [40, 41]. Активность убиквитин-лигаз по отношению к белкам очень специфична: несмотря на 35% идентичность последовательностей между легкими цепями БнТ типов А и Е, нет никаких доказательств того, что TRAF2 убиквитинирует также и высокостабильную LCA [24, 42].

В работе Tsai Y.C. et al. (2017) [25] было доказано, что клеточная деубиквитиназа DUB VCIP135 играет доминирующую роль в стабилизации LCA в клетках, взаимодействуя с С-концевой областью LCA, деубиквитинируя токсин и спасая его от про-

теасомной деградации [25]. LCA сохраняет активность, уклоняясь от протеасомного разрушения из-за своей ассоциации с валозин-содержащим белком (VCP) массой 135 кДа (VCIP135), который является деубиквитинирующим ферментом (DUB), известным также как VCPIP1. DUB VCIP135 стабилизирует LCA, разрывая связь убиквитина с LCA, тем самым ограничивая его полиубиквитинацию и дальнейшую деградацию протеасомой. В отсутствие DUB VCIP135 легкая цепь БнТ типа А быстро подвергается разрушению после взаимодействия с убиквитин-лигазой НЕСТД2. Функциональный антагонизм между НЕСТД2 и VCIP135 и определяет время жизни LCA и, следовательно, стойкость токсина [25]. В этой связи в настоящее время изучаются методы лечения ботулизма и ускорения процессов восстановления после ботулизма за счет ускорения распада, интернализованного БнТ путем соответствующих воздействий на UPS в целом и (или) на ее компоненты в частности [43, 44].

Есть основания полагать, что персистенцию функционирования токсина можно преодолеть, подвергнув LCA протеасомной деградации с помощью модифицированных, «дизайнерских» убиквитиновых лигаз либо путем использования малых молекул, способных непосредственно проникать в клетки и перенацеливать другие убиквитин-лигазы на БнТ типа А [24].

С другой стороны, все существующие работы, посвященные длительности персистирования БнТ в цитозоле аксонов (исходя из данных доступной нам литературы), касаются лишь 2 типов ботунической интоксикации – А и Е. При этом цитируемые работы носят экспериментальный характер и не касаются последовательной – от момента начала заболевания до полного выздоровления – оценки динамики клинических проявлений ботулизма у человека. Единичные же клинические работы ограничиваются описанием отдельных случаев и не позволяют составить достоверную картину динамики обратного развития паралитического синдрома при ботулизме.

В этой связи чрезвычайно важным и интересным как с научной, так и с практической точки зрения представляется проведенный нами катамнестический анализ течения ботунической интоксикации типа А у 97 больных (вспышка ботулизма летом 2024 г.), динамика которой прослежена нами от момента заражения (12–14 июня 2024 г.) до 20 марта 2025 г., то есть в течение 9 месяцев с промежуточным анкетированием в середине января 2025 г. (7 месяцев наблюдения). Одновременно нам хотелось выяснить влияние на ход выздоровления включения в комплексную терапию солевого энтерального раствора (СЭР), который на госпитальном этапе с целью восстановления мото-

рики кишечника и устранения неспецифической интоксикации получали 56 пациентов из 97.

Принципиально важно, что в доступной нам литературе не встретилось ни одной работы, в которой бы анализировалась динамика более чем полугодового обратного развития клинических проявлений ботунической интоксикации, вызванной одним типом токсина (в нашем случае типа А) у достаточно молодой и однородной группы пострадавших (средний возраст чуть более 30 лет) при отсутствии выраженной сопутствующей патологии.

В период с 13.06.2024 по 30.06.2024 в 11 субъектах Российской Федерации было госпитализировано 417 человек с подозрением на ботулизм. В г. Москве пострадавших оказалось 317. Все они употребляли в пищу салат «Лобио» производства «Кухня на районе» ООО «Локалкитчен». В основном в г. Москве лечение больных осуществлялось в Инфекционной клинической больнице № 1. В соответствии с «Временными методическими рекомендациями ...» (2024) к легкой форме заболевания относили случаи с малой выраженностью всей симптоматики ботулизма. Таких пациентов в нашем исследовании не было. К среднетяжелой форме ботулизма относили случаи, протекавшие с выраженными неврологическими проявлениями, но без признаков декомпенсированной острой дыхательной недостаточности (ОДН) и при сохраненной способности к глотанию жидкости. Тяжелая форма ботулизма диагностировалась у пациентов с максимальной выраженностью всех симптомов болезни и, в первую очередь, с признаками ОДН (к которой относилось даже малейшее чувство нехватки воздуха) и затруднениями при глотании воды (слюны) любой степени выраженности.

Базисная терапия в стационаре проводилась в полном соответствии с «Временными методическими рекомендациями по диагностике и лечению ботулизма...» (2024) [45]. Специфическая антитоксическая терапия осуществлялась с использованием 1 дозы противоботунической сыворотки типов А, В и Е, вводимой внутривенно. Тип БнТ определен Центром гигиены и эпидемиологии в городе Москве в салате «Лобио» как тип А (регистрационный № исследования 04-01045-04 от 01.07.2024). В крови пациентов токсин указанным выше учреждением Роспотребнадзора по неизвестной нам причине не определялся.

Части больных в целях неспецифической детоксикации и восстановления пропульсивной функции кишечника в комплексную терапию было добавлено назначение солевого энтерального раствора (СЭР, Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022) [46], который вводится *per os* или, при нарушении глотания жидкости, через назогастральный зонд (при условии отсутствия застоя в

желудке) в объеме 2 л в сутки в течение 3–6 дней пребывания в стационаре.

Сроки выписки больных ботулизмом из стационара в РФ в настоящее время не регламентированы никакими официальными документами. В описываемой ситуации с «массовым» и растянутым по времени поступлением больных ботулизмом в стационар выписка больных на амбулаторное лечение производилась при отсутствии затруднений при глотании жидкости (при полном восстановлении глотания жидкости), выраженной положительной динамике со стороны основных неврологических проявлений болезни и при удовлетворительном общем самочувствии пациентов. Учитывая наиболее трудоспособный возраст пациентов, часть из них выписывались из стационара ввиду производственной необходимости.

Первоначально нами планировалось проведение телефонного опроса по тем номерам сотовых телефонов, которые имелись в медицинских документах пациентов. Однако практически сразу выяснилось, что большинство абонентов не отвечают на звонки с неизвестного им номера. Тогда мы разработали анкету с минимальным набором самых важных вопросов и разослали ее с помощью мессенджера Telegram.

В разосланную анкету были включены следующие вопросы:

- Считаете ли Вы себя полностью выздоровевшими? (Да, нет)
- Когда восстановилось глотание твердой пищи?
- Когда восстановилось зрение (исчезли двоение и туман перед глазами)?
- Когда перестала беспокоить сухость во рту?
- Когда исчезла общая слабость?

Мы осознавали, что вся информация (характер жалоб), вносимая пациентами в предложенную им анкету, носила сугубо субъективный характер. Мы не можем ни доказать, ни опровергнуть декларируемые больными динамику угасания тех или иных симптомов и наличие или отсутствие остаточных явлений перенесенной ботулинической интоксикации на момент опроса. Справедливости ради необходимо отметить, что обоснованность таких жалоб, как общая мышечная слабость, затруднение глотания твердой пищи, ощущение сухости во рту, наличие дипlopии и трудности при чтении мелкого шрифта даже при объективном осмотре не может опровергнуть ни один специалист, будь то невролог, окулист, терапевт или гастроэнтеролог.

Негативный ответ («Нет») на вопрос о полном выздоровлении включал в себя не только наличие симптомов, прямо связанных с действием БнТ (нарушение зрения, мышечная слабость, сухость во рту и пр.), но и любые жалобы, связь возникнове-

ния которых с действием БнТ прямо не прослеживается (головокружение, боли в позвоночнике, паннические атаки и пр.), но пациенты связывали их появление именно с ботулизмом.

К сожалению, имел место разный уровень образования больных, ввиду чего их ответы не отличались единообразием ни по форме, ни по содержанию, что существенно затрудняло оценку полученной информации и ее обработку. Ответы типа «В ноябре месяце 2024 г. у меня зажало нервы, пошел абстинентный синдром после ботулизма» от пациентки Б.А.А. (35 лет) и близкие к таковым мы, по понятным причинам, взять в разработку не могли. В некоторых анкетах были ответы не на все вопросы или ответы «Не помню».

В результате было проанализировано обратное развитие ботулизма по данным более или менее полных ответов в анкетах у 97 пациентов, среди которых с исходно тяжелым течением ботулизма было 59 человек, 16 из которых ввиду развития ОДН потребовалась искусственная вентиляция легких по стандартным методикам. Больных со среднетяжелым течением процесса было 38.

Средний возраст пациентов составил $32,84 \pm 7,98$ лет с колебаниями от 19 до 52 лет. Мужчин было 47, женщин – 50. В то же время распределение по полу в группах с тяжелым и среднетяжелым течением ботулизма было различным: в группе больных с тяжелыми формами ботулизма преобладали женщины (37 из 59, или 62,7%), а в группе со среднетяжелым течением болезни – мужчины, которых было 25 из 38 (65,8%).

Достаточно молодой возраст пациентов обусловил и отсутствие (у 44 пациентов) существенной сопутствующей патологии, которая могла бы значительно повлиять негативным образом на течение основного процесса.

У остальных 53 больных имелась та или иная сопутствующая патология, которая, однако, не оказалась значительного влияния на течение основного процесса, что представлено в таблице 1.

Таблица 1
Характер и частота сопутствующей патологии* у больных ботулизмом**

Характер патологии	Количество наблюдений
Гипертоническая болезнь	4
Хронический простатит	3
Гастрит, тонзиллит	2
Гастрит, миопия	2
Автоиммунный тиреоидит	2
Поллиноз	2
Атопический дерматит	2

*Продолжение таблицы 1**Окончание таблицы 1*

Характер патологии	Количество наблюдений
Рак правой почки в анамнезе, анемия	1
Бронхиальная астма	1
Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК)	1
Подагра	1
Бронхиальная астма, атопический дерматит, ВРВНК	1
Хронический гастрит	1
Узловатый зоб, эутиреоз, ожирение	1
Железодефицитная анемия	1
Остеохондроз	1
Хронический гастрит, хронический синусит, гипертоническая болезнь II степени	1
Многоузловой зоб	1
Остеохондроз позвоночника, синдром вегетативной дисфункции, инсомния	1
Псориаз	1
Мигрень (с аурой)	1
Синдром Жильбера	1
Миопия	1
Хронический тонзиллит	1
Тревожное расстройство	1
Хронический гастрит, ВРВНК	1
Обсессивно-компульсивное расстройство, наблюдается у психиатра	1
Гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение	1
Хронический пиелонефрит	1
Хронический тонзиллит, остеохондроз шейного и грудного отделов позвоночника	1
Сахарный диабет 1 типа	1
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, анемия	1
Эндометриоз	1
Хронический тонзиллит, вегетососудистая дистония	1
Депрессия	1
Эндометриоз (наблюдается у гинеколога), миопия лёгкой степени, астигматизм, фокальная нодулярная гиперплазия печени	1
Гипертоническая болезнь, ХОБЛ	1
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1
Врожденная дисплазия тазобедренного сустава, пролапс митрального клапана 1 степени, хронический тонзиллит	1
Тромбоцитопеническая пурпурा	1

Характер патологии	Количество наблюдений
Хронический атрофический гастрит, жировой гепатоз	1
Гипотериоз субклинический	1
Бронхиальная астма, тревожное расстройство	1
Итого	53

* со слов пациентов;

** сопутствующие диагнозы у 1 больного перечислены через запятую.

Спустя 7 месяцев считали себя полностью вы здоровевшими 61 (62,9%) из 97 ответивших на вопросы анкеты пациентов (34 из 59 больных тяжелыми формами ботулизма и 27 из 38 пациентов со среднетяжелым течением болезни), тогда как остальные 36 (37,1%) респондентов отмечали у себя те или иные остаточные явления перенесенного заболевания. Так, остаточные явления (сохраняющаяся слабость, нарушение зрения вблизи и прочие жалобы¹, которые пациенты связывали с перенесенной госпитальной fazой ботулизма имели место у 25 больных тяжелыми формами ботулизма, и у 11 больных со среднетяжелым течением болезни, что представлено в таблице 2.

Таблица 2

Обратное развитие клинических проявлений ботулизма (после 7 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Полное выздоровление (количество пациентов)	Имеются остаточные явления (количество пациентов)	Всего (количество пациентов)
Тяжелое течение	34	25	59
Среднетяжелое течение	27	11	38
ВСЕГО	61 (62.9%)	36(37.1%)	97(100%)

Влияние использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом на госпитальном этапе на динамику обратного развития основного процесса (после 7 месяцев наблюдения) представлено в таблице 3. Как и следовало ожидать, наиболее долго у пациентов сохранялись нарушение зрения в виде трудности (невозможности) чтения мелкого шрифта (парез аккомодации) (рис. 2) и общая мышечная слабость (рис. 3).

¹ 3 больных тяжелыми формами ботулизма (не получавшие СЭР) в качестве остаточных явлений назвали появившиеся после госпитализации панические атаки и головокружение (1 больная), боли в спине, пояснице и шейном отделе позвоночника (1 больная) и «гинекологические проблемы» (так в тексте ответа) (1 больная).

Таблица 3

Влияние использования СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом на госпитальном этапе на динамику обратного развития основного процесса (после 7 месяцев наблюдения)

Тяжесть течения	Получали СЭР (количество пациентов)	Не получали СЭР (количество пациентов)	Всего (количество пациентов)
<i>Тяжелое течение</i>	37	22	59
Из них:			
полностью выздоровели имеются остаточные явления	25	9	34
	12	13	25
P<0,05			
<i>Среднетяжелое течение</i>	19	19	38
Из них:			
полностью выздоровели имеются остаточные явления	13	14	27
	6	5	11
P>0,05			

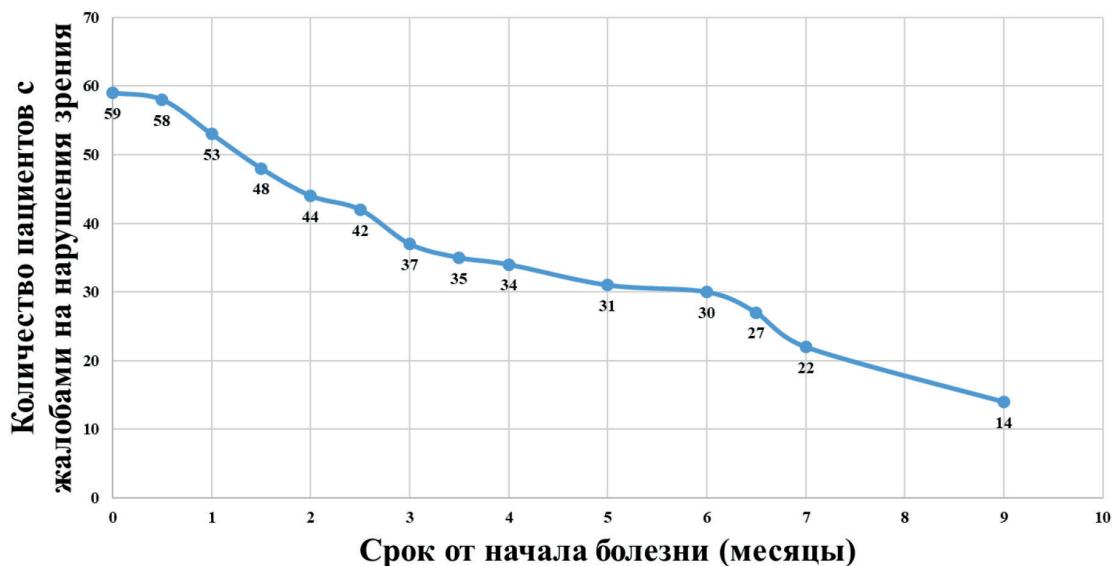


Рис. 2. Динамика обратного развития нарушений зрения (пареза аккомодации) у больных с тяжелым течением ботулизма

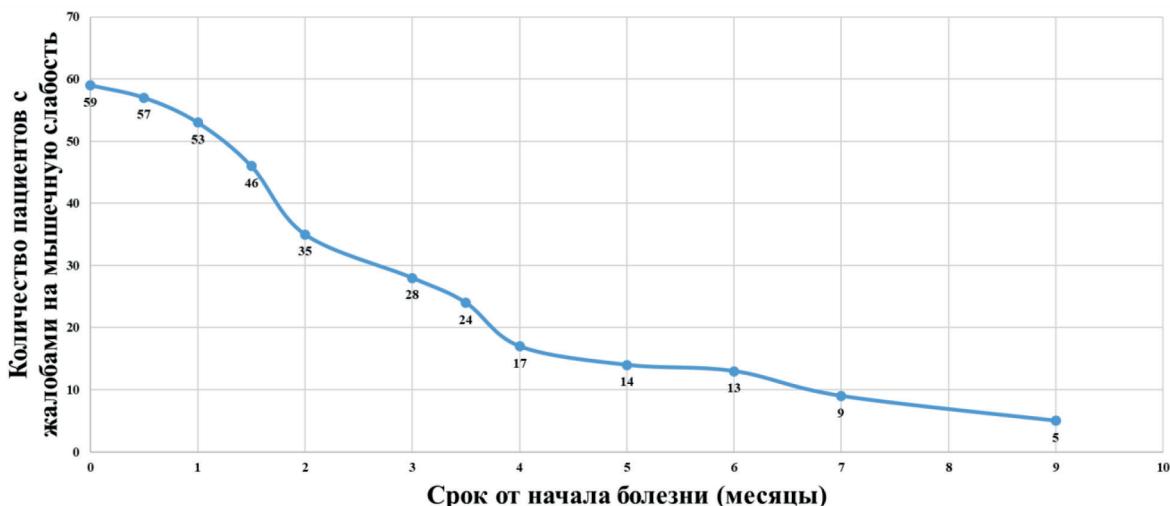


Рис. 3. Динамика обратного развития миастенического синдрома у больных с тяжелым течением ботулизма

Наиболее информативным в плане изучения динамики обратного развития ботулизма представляется процесс восстановления зрения (чтение мелкого текста вблизи) у больных тяжелыми формами ботулизма, что представлено на рисунке 2. Его анализ показывает, что аккомодация восстанавливалась медленно, но достаточно равномерно, однако даже к 7-му месяцу от начала заболевания сохраняющиеся нарушения зрения беспокоили 22 (37,3%) больных из 59, причем 5 пациентов с исходно «хорошим зрением» (со слов больных) вынуждены были начать носить очки для чтения (+ D).

Динамика угасания такого симптомокомплекса, как мышечная слабость, была близка к динамике восстановления зрения, что представлено на рисунке 3. Так, к 7-му месяцу от начала заболевания она сохранялась у 9 (15,3%) из 59 больных тяжелыми формами ботулизма. Впрочем, понятия «Слабость» и «Мышечная слабость» являются более субъективными, нежели чем четко фиксируемые и доставляющие больше неудобств затруднения при чтении мелкого шрифта.

Что касается нарушения глотания, то полностью это проявление ботулизма перестало беспокоить всех без исключения пациентов к 3,5 месяцам от момента начала заболевания.

Не поддается анализу и динамика исчезновения такого симптома ботулизма, как сухость во рту. Некоторая часть опрошенных по непонятной нам причине этот вопрос проигнорировала, тогда как нередки были и ответы «Не помню».

Анализ эффективности применения СЭР в комплексной терапии больных ботулизмом показывает, что назначение солевого энтерального раствора по описанной выше методике привело к существенному ускорению обратного развития всей симптоматики ботулизма (см. табл. 3). При этом зрение восстановилось к 7-му месяцу наблюдения у 25 из 37 больных (парез аккомодации сохранялся лишь у 12 из 37 пациентов), получавших СЭР, против 12 из 22, его не получавших (парез аккомодации сохранялся у 10 из 22 пациентов) (рис. 4).

Для более наглядного отображения воздействия СЭР на динамику обратного развития нарушений зрения мы представили этот процесс в виде графика (рис. 5), где на оси ординат обозначена доля выздоровевших пациентов (жалобы на нарушение зрения отсутствуют) в группах, получавших и не получавших СЭР на госпитальном этапе (в процентах от общего числа больных в группе), а на оси абсцисс – длительность заболевания в месяцах. Анализ полученных результатов показывает, что темпы восстановления зрения в группе пациентов, получавших СЭР, существенно опережали динамику обратного развития «глазной симптоматики» у группы сравнения на этапах со 2-го по

7-й месяцы наблюдения. Есть основания полагать, что данная ситуация во многом была опосредована процессом спрутинга, раннее начало которого и большая выраженность были стимулированы применением СЭР на госпитальном этапе.

Слабость к 7-му месяцу наблюдения перестала беспокоить 34 из 37 больных, получавших СЭР (92%), против 16 из 22 (73%), его не получавших.

Что касается динамики обратного развития симптоматики у пациентов, течение заболевания у которых было расценено как среднетяжелое, то она в целом повторяла таковую у больных тяжелыми формами ботулизма, но в более сжатые сроки.

С целью окончательного выяснения возможной длительности клинических проявлений ботулинической интоксикации мы в середине марта 2025 г., через 9 месяцев от начала заболевания, отправили повторные сообщения (вторая анкета) через мессенджер Telegram тем 36 больным из 97, которые в январе 2025 г., после 7 месяцев от начала «острой фазы» болезни, жаловались на те или иные остаточные явления ботулизма, с просьбой оценить свое состояние и самочувствие на данный период времени (25 пациентов с исходно тяжелой формой ботулизма, 11 – со среднетяжелой). На запрос ответили 25 больных, среди которых 18 больных исходно тяжелыми формами ботулизма и 7 – среднетяжелыми. Всё еще не считали себя полностью выздоровевшими 17 пациентов (то есть 17,5% от исходных 97 пациентов, участвовавших в первичном анкетировании). Отсутствие ответа 11 пациентов на наш запрос мы с некоторой долей упрощения посчитали свидетельством их (пациентов) окончательного выздоровления.

Зрение не полностью восстановилось у 14 больных с исходно тяжелыми формами ботулизма (см. рис. 2). 2 больных продолжали носить очки, причем у одной пациентки (Е.М.М., 31 года) изменения зрения носили уникальный характер: «У меня зрение было минус 4, я носила линзы. Из-за отравления у меня появился плюс и до сих пор не уходит. Сейчас мне необходимо носить очки +» (стиль изложения полностью сохранен). Еще одна пациентка (Л.Е.С., 24 года) остаточные нарушения зрения описала следующим образом: «Вблизи двоятся буквы и мелкие детали, и я вижу длинные лучи, исходящие от источника света» (стиль изложения полностью сохранен). У 11 оставшихся пациентов нарушения были достаточно однотипными и сводились к жалобам на трудности при чтении мелкого шрифта, что усиливалось при плохом освещении.

Сохраняющаяся и на 9-м месяце от начала заболевания слабость отметили 5 пациентов (из 18 больных тяжелыми формами болезни, ответивших на вопросы второй анкеты), причем у всех параллельно сохранялись и нарушения зрения (см. рис. 3).

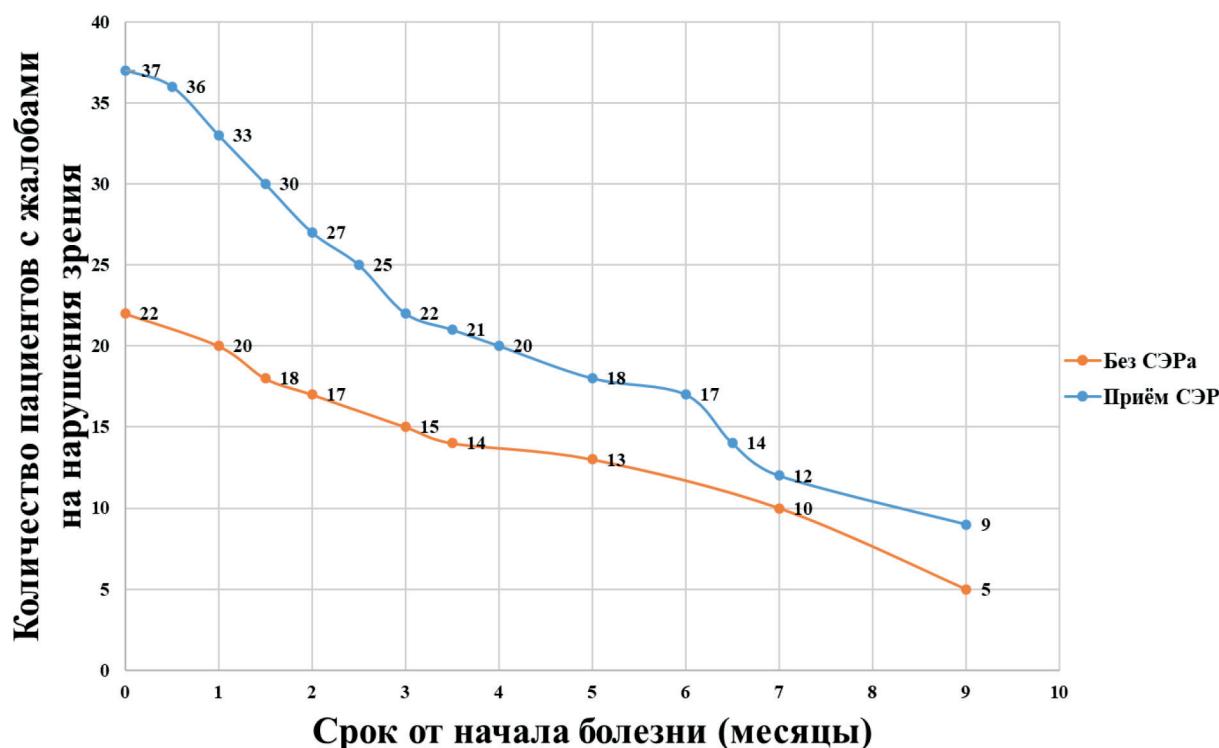


Рис. 4. Динамика обратного развития пареза аккомодации у больных с тяжелым течением ботулизма в зависимости от характера комплексной терапии — с применением СЭР и без него

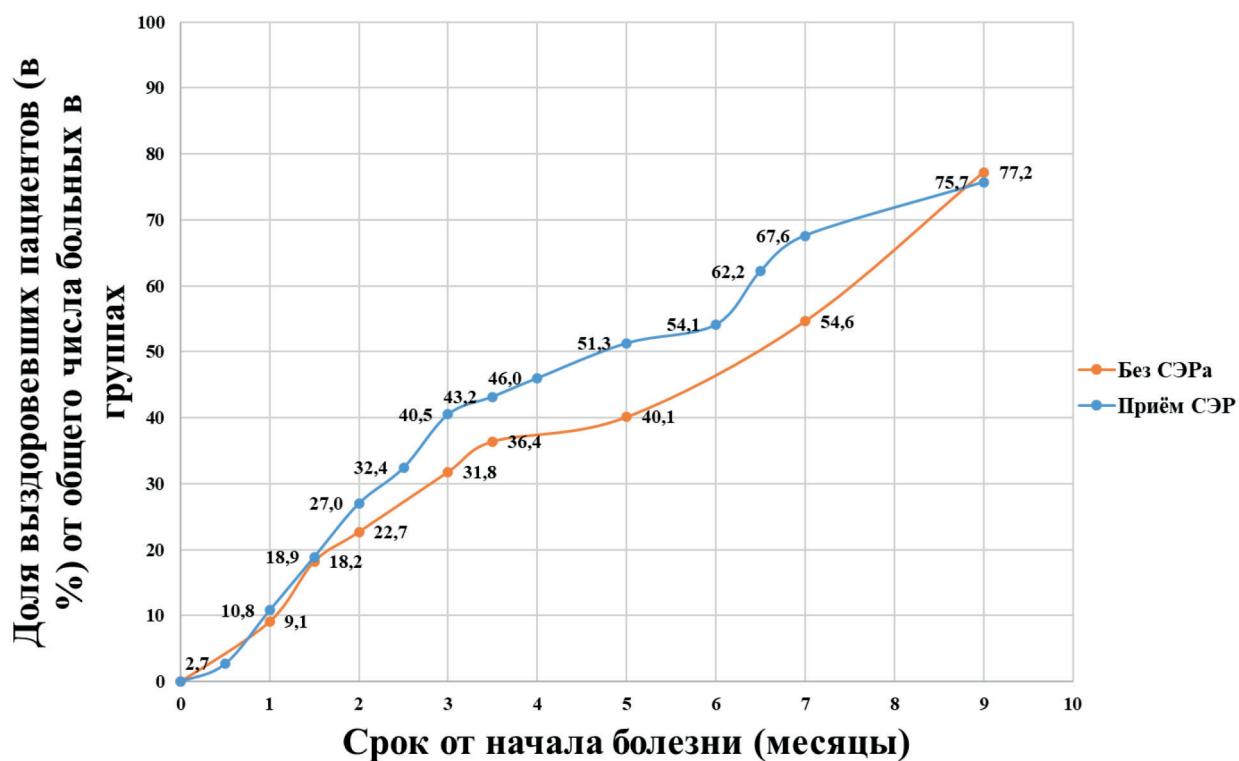


Рис. 5. Динамика восстановления зрения (количество выздоровевших пациентов в % от общего числа пострадавших) по месяцам наблюдения в зависимости от характера комплексной терапии — с применением СЭР и без него.
Пояснения в тексте

Из 7 больных исходно среднетяжелыми формами ботулизма, ответивших на вопросы второй анкеты, у 3 сохранились жалобы на снижение зрения вблизи, 1 пациентка отметила полное выздоровление.

У остальных 3 больных среднетяжелыми формами ботулизма на фоне исчезновения патогномоничных для ботулизма жалоб в период между 7-м и 9-м месяцами катамнестического наблюдения появились не вписывающиеся в общие представления о патогенезе и клинической картине ботулизма жалобы (стиль изложения полностью сохранен):

Пациент Б.А.В., 42 лет: «Почему-то увеличились все внутренние органы (печень, селезенка и пр.). Тоже грешу на следствие ботулизма».

Пациентка Ч.П.А., 26 лет: «Остался синдром тазовой боли (так в тексте анкеты – прим. авт.), невролог связывает это с ботулизмом»

Пациент П.В.Ю., 28 лет: «Появились бессонница и незначительные подергивания различных частей тела».

Мы считаем, что данные жалобы отношения к ботулизму все-таки не имеют и отражают какие-то другие проблемы со здоровьем у данных пациентов.

Что касается влияния приема СЭР на столь длительно сохраняющиеся нарушения зрения, то к 9-му месяцу наблюдения разница в динамике обратного процесса у больных, получавших СЭР (основная группа) и не получавших СЭР на госпитальном этапе (контрольная группа), практически нивелировалась: указанные жалобы сохранялись у 9 больных из 37 основной группы (24%) и у 5 из 22 пациентов (23%) контрольной группы с исходно тяжелыми формами ботулизма. Есть основания полагать, что сохраняющиеся остаточные явления в виде пареза аккомодации (как, впрочем, и миастенического синдрома) после 6–7-го месяца наблюдения и далее могут обуславливаться уже не только и не столько действием БиТ, сколько дегенеративными изменениями в иннервируемых пораженными нервами мышцах, на что указывали отечественные авторы еще в конце ХХ в. [47, 48]. На сегодняшний день нам не известны терапевтические средства и методы лечения, положительно воздействующие на купирование этих изменений.

Списать все перечисленные жалобы на ипохондрию или иные психосоматические особенности респондентов не представляется возможным, хотя исключить полностью элемент неосознанной агравации нельзя, т.к. ситуация с массовым заболеванием ботулизмом летом 2024 г. имела ко всему прочему и несомненный психотравмирующий эффект. Следует признать, что на сегодняшнем уровне представлений об интимных механизмах патогенеза ботулинической интоксикации столь длительная персистенция ее наиболее специфических клинических проявлений (нарушение

зрения, мышечная слабость) не находит своего объяснения даже с учетом «блокирования» ботулиническим токсином типа А убиквитин-протеасомной системы. Неясна и целесообразность такой персистенции: в реальных жизненных условиях для достижения конечной цели – смерти макроорганизма (то есть создания среды обитания *C.botulinum*), возбудителю вполне хватает и нескольких суток.... Впрочем, как уже отмечалось выше, нельзя исключить, что сохраняющиеся 6–9 месяцев и более остаточные явления (затруднения при чтении мелкого шрифта, миастенический синдром) могут быть обусловлены вторичными морфологическими изменениями мышц в результате длительной токсин-опосредованной частичной денервации. При этом, если у пациентов со среднетяжелым исходным течением ботулизма остаточные нарушения зрения к 9-му месяцу наблюдения сохраняются лишь в 8% случаев (у 3 из 38 пострадавших), то при тяжелом течении эти показатели возрастают до более чем 25% (у 14 из 59 больных).

Таким образом, в настоящее время патогенез ботулизма не укладывается в единую, стройную картину – «пазл» не складывается. Любой вопрос по этой теме, казавшийся ранее простым, при современном анализе распадается на множество мелких, причем все более сложных, а полученные ответы между собой нестыкуются. При этом *C.botulinum* вкупе с БиТ прекрасно живут в природе, чего не скажешь о его жертвах. Вероятнее всего, мы просто не знаем ключа к разгадке, поворот которого расставит все на свои места, как легкое встряхивание переохлажденной воды приводит к мгновенной ее кристаллизации... В этой связи есть все основания говорить о пищевом ботулизме (во всяком случае типа А) как об уникальном заболевании токсического генеза с чрезвычайно длительным (более 9 месяцев) периодом обратного развития симптоматики. Применение СЭР, в частности, существенно сокращает сроки реабилитации, однако панацеей данное мероприятие не является – ситуация настоит требует не только разработки кардинально новых подходов к лечению (в том числе и на молекулярном уровне), но и упорядочения соответствующих этапов диспансерного наблюдения (с участием инфекционистов, окулистов и неврологов) и реабилитационных мероприятий для пациентов, перенесших ботулизм.

Работа проведена в соответствии с протоколом заседания Этического комитета Государственно-го бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» № 4 от 25 апреля 2024 г. «О разрешении проведения наблюдательного исследования по протоколу: «Открытое сравнительное наблюдательное исследование эффективности солевого

энтерального раствора «Солтспсол®» / «СЭР» в комплексной терапии больных ботулизмом» на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы».

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов

Оба автора подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (оба автора внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили её финальную версию перед публикацией). В.В. Никифоров – написание и редактирование текста статьи, А.В. Кожевникова – сбор и обработка материала для статьи, написание текста статьи.

Литература

1. Krüger M, Große-Herrenthey A, Schrödl W, Gerlach A, Rodloff A. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of Clostridium botulinum in feces of cows, in feces of the farmers, and in house dust. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):221-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.013. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22200452.
2. Rodloff AC, Krüger M. Chronic Clostridium botulinum infections in farmers. *Anaerobe*. 2012 Apr;18(2):226-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.011. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197952.
3. Ботулизм / В. В. Никифоров. — Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2024. — 528 с.: ил. — <https://doi.org/10.17816/b.bot2023>
4. Никифоров, В.В. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких / В.В. Никифоров [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 6. — С. 49 – 57.
5. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
6. Ambache N. The peripheral action of Cl. botulinum toxin. *J Physiol*. 1949 Mar 15;108(2):127-41. PMID: 16991844; PMCID: PMC1392364.
7. Berg J. M., John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto Jr., Stryer L. Biochemistry. 6th ed., Edition Medicine- Sciences Flammarion, 2006. P. 882 – 883.
8. fr.wikipedia.org>SNARE <https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE>, 2022
9. Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett*. 1994 Jun 6;346(1):92-8. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8. PMID: 8206166.
10. Shi YL, Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action. (in Chinese with English abstract). *Prog Biochem Biophys*. 1998; 25: 126-30.
11. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 717-66.
12. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, Montecucco C. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992 Oct 29;359(6398):832-5. doi: 10.1038/359832a0. PMID: 1331807.
13. Yamasaki S, Hu Y, Binz T, Kalkuhl A, Kurazono H, Tamura T, Jahn R, Kandel E, Niemann H. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of Aplysia californica: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinum neurotoxins type D and F. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4688-92. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688. PMID: 8197120; PMCID: PMC43853.
14. Schiavo G, C. C. Shone, O. Rossetto, F. C. Alexander, C. Montecucco. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J. Biol. Chem.* 268: 11516 – 11519, 1993.
15. Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, Polverino de Laureto P, Milan G, Sugiyama H, Johnson EA, Montecucco C. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem*. 1994 Aug 12;269(32):20213-6. PMID: 8051110.
16. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.
17. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
18. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *Eur Mol Biol Org J* 1993; 12: 4821-8.
19. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Nov 13;256(3):135-8. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00775-7. PMID: 9855358.
20. De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci*. 1999;96(6):3200 – 3205.
21. Holland RL, Brown MC. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles. *Neuroscience*. 1981;6 (6):1167 – 1179.
22. Adler M, Franz DR. Toxicity of botulinum neurotoxin by inhalation: implications in bioterrorism. In: Salem H, Katz S, editors. *Aerobiology: the Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins*. Cambridge, U.K: Royal Society of Chemistry; 2016. pp. 167 – 185.
23. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris*. 2002;96(1 – 2):105 – 113.
24. Tsai YC, Maditz R, Kuo CL, Fishman PS, Shoemaker CB, Oyler GA, Weissman AM. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 21;107(38):16554-9. doi: 10.1073/pnas.1008302107. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823219; PMCID: PMC2944746.
25. Tsai YC, Kotiya A, Kiris E, Yang M, Bavari S, Tessarollo L, Oyler GA, Weissman AM. Deubiquitinating enzyme VCIP135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 27;114(26):E5158-E5166. doi: 10.1073/pnas.1621076114. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28584101; PMCID: PMC5495235.

26. Танец знамений: убиквитин и протеасома в судьбе внутриклеточных белков <https://biomolecular.ru/articles/tanets-znamenii-ubikvitin-i-proteasoma-v-sudbe-vnutrikletochnykh-belkov>
27. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem Sci.* 2017 Nov;42(11):873-886. doi: 10.1016/j.tibs.2017.09.002. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947091.
28. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci.* 2006 Mar;31(1):137-55. doi: 10.1007/BF02705243. PMID: 16595883.
29. Убиквитин-протеасомный путь распада белков https://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomii_put_raspada_belkov.html
30. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol.* 2014 Jun;24(6):352-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.003. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457024; PMCID: PMC4037451.
31. Kirandeep K, Deol S, Lorenz S, Eric R, Strieter. (2019). Enzymatic Logic of Ubiquitin Chain Assembly. *Front. Physiol.* 10; <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00835>
32. Yang Q, Zhao J, Chen D, Wang Y. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed.* 2021 Jul 30;2(1):23. doi: 10.1186/s43556-021-00043-2. PMID: 35006464; PMCID: PMC8607428.
33. Fang YZ, Jiang L, He Q, Cao J, Yang B. Deubiquitination complex platform: A plausible mechanism for regulating the substrate specificity of deubiquitinating enzymes. *Acta Pharm Sin B.* 2023 Jul;13(7):2955-2962. doi: 10.1016/j.apsb.2023.02.019. Epub 2023 Mar 4. PMID: 37521861; PMCID: PMC10372820.
34. Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:1015-68. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.1015. PMID: 10872471.
35. Поденкова, У.И. Убиквитин-протеасомная система в регуляции клеточной плюрипотентности и дифференцировки // Цитология. – 2023. – Т. 65, № 3. – С. 232–245.
36. MLA style: The Nobel Prize in Chemistry 2004. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 29 Jan 2025. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/>
37. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
38. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 12, 535–549 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrmicro3295>
39. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci.* 2014 Mar;71(5):793-811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23749048; PMCID: PMC11113401
40. Keller JE, Neale EA, Oyler G, Adler M. Persistence of botulinum neurotoxin action in cultured spinal cord cells. *FEBS Lett.* 1999 Jul 30;456(1):137-42. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00948-5. PMID: 10452545.
41. Whitemarsh RC, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S (2014) Persistence of botulinum neurotoxin a subtypes 1-5 in primary rat spinal cord cells. *PLoS One* 9:e90252. <https://doi.org/10.1371/j>
42. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, Südhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinum neurotoxins. *J Biol Chem.* 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
43. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of Clostridium botulinum. *Virulence.* 2023 Dec;14(1):2205251. doi: 10.1080/21505594.2023.2205251. PMID: 37157163; PMCID: PMC10171130.
44. Sen E, Kota KP, Panchal RG, et al. Screening of a Focused Ubiquitin-Proteasome Pathway Inhibitor Library Identifies Small Molecules as Novel Modulators of Botulinum Neurotoxin Type A Toxicity. *Front Pharmacol.* 2021;12:2659.
45. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации. Диагностика и лечение ботулизма. //epid.gchie.ru/documents/2_5370607684523413139.pdf
46. Инструкция по применению. Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания. Набор концентратов для приготовления специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания (энтерального питания) «СЭР» (солевой энтеральный раствор). Свидетельство о государственной регистрации №RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 от 17.03.2022 г.
47. Моррисон, В.В. Гистохимическая характеристика быстрых и медленных мышц при местном ботулизме / В.В. Моррисон, В.И. Перепелов // Труды Саратовск. мед. ин-та. – 1978. – Т. 98. – С. 58–61.
48. Чеснокова, Н.П. К механизму нарушения энергетического обмена мышц при ботулинической интоксикации / Н.П. Чеснокова, О.Г. Астафьев // Вопр. мед. Химии. – 1980. – Вып. 1. – С. 32 – 36.

References

- Krüger M, Große-Herrenthey A, Schrödl W, Gerlach A, Rodloff A. Visceral botulism at dairy farms in Schleswig Holstein, Germany: prevalence of *Clostridium botulinum* in feces of cows, in animal feeds, in feces of the farmers, and in house dust. *Anaerobe.* 2012 Apr;18(2):221-3. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.013. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22200452.
- Rodloff AC, Krüger M. Chronic *Clostridium botulinum* infections in farmers. *Anaerobe.* 2012 Apr;18(2):226-8. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.12.011. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22197952.
- Ботулізм / В. В. Нікіфоров. — Санкт-Петербург: Еко-Вектор, 2024. — 528 с.: іл. — <https://doi.org/10.17816/b.bot2023>
- Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Davydov A.V., Zimin P.E., Alejnikova O.I. Sluchaj tyazhelogo techeniya botulizma: 127 dnej iskusstvennoj ventilyacii legkikh. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni, 2013, № 6, S. 49 – 57
- Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
- Ambache N. The peripheral action of *C. botulinum* toxin. *J Physiol.* 1949 Mar 15;108(2):127-41. PMID: 16991844; PMCID: PMC1392364.
- Berg J.M., John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto Jr., Stryer L. *Biochemistry.* 6th ed., Edition Medicine- Sciences Flammarion, 2006. P. 882 – 883.
- fr.wikipedia.org/wiki/SNARE <https://fr.wikipedia.org/wiki/SNARE>, 2022
- Montecucco C, Papini E, Schiavo G. Bacterial protein toxins penetrate cells via a four-step mechanism. *FEBS Lett.* 1994 Jun 6;346(1):92-8. doi: 10.1016/0014-5793(94)00449-8. PMID: 8206166.
- Shi YL, Hu Q. Progress on study of mechanism of botulinum neurotoxin action. (in Chinese with English abstract). *Prog Biochem Biophys.* 1998; 25: 126-30.
- Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 717-66.
- Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, Rossetto O, Polverino de Laureto P, DasGupta BR, Montecucco C. Tetanus

- and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature*. 1992 Oct 29;359(6398):832-5. doi: 10.1038/359832a0. PMID: 1331807.
13. Yamasaki S, Hu Y, Binz T, Kalkuhl A, Kurazono H, Tamura T, Jahn R, Kandel E, Niemann H. Synaptobrevin/vesicle-associated membrane protein (VAMP) of Aplysia californica: structure and proteolysis by tetanus toxin and botulinum neurotoxins type D and F. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May 24;91(11):4688-92. doi: 10.1073/pnas.91.11.4688. PMID: 8197120; PMCID: PMC43853.
 14. Schiavo G, C. C. Shone, O. Rossetto, F. C. Alexander, C. Montecucco. Botulinum neurotoxin serotype F is a zinc endopeptidase specific for VAMP/synaptobrevin. *J. Biol. Chem.* 268: 11516 – 11519, 1993.
 15. Schiavo G, Malizio C, Trimble WS, Polverino de Laureto P, Milan G, Sugiyama H, Johnson EA, Montecucco C. Botulinum G neurotoxin cleaves VAMP/synaptobrevin at a single Ala-Ala peptide bond. *J Biol Chem.* 1994 Aug 12;269(32):20213-6. PMID: 8051110.
 16. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T, Yamasaki S, De Camilli P, Südhof TC, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature*. 1993 Sep 9;365(6442):160-3. doi: 10.1038/365160a0. PMID: 8103915.
 17. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, S dhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinal neurotoxins. *J Biol Chem.* 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
 18. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *Eur Mol Biol Org J* 1993; 12: 4821-8.
 19. Eleopra R, Tugnoli V, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C. Different time courses of recovery after poisoning with botulinum neurotoxin serotypes A and E in humans. *Neurosci Lett*. 1998 Nov 13;256(3):135-8. doi: 10.1016/s0304-3940(98)00775-7. PMID: 9855358.
 20. De Paiva A, Meunier FA, Molgó J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci. 1999;96(6):3200 – 3205.*
 21. Holland RL, Brown MC. Nerve growth in botulinum toxin poisoned muscles. *Neuroscience*. 1981;6 (6):1167 – 1179.
 22. Adler M, Franz DR. Toxicity of botulinum neurotoxin by inhalation: implications in bioterrorism. In: Salem H, Katz S, editors. *Aerobiology: the Toxicology of Airborne Pathogens and Toxins*. Cambridge, U.K: Royal Society of Chemistry; 2016. pp. 167 – 185.
 23. Meunier FA, Schiavo G, Molgó J. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris*. 2002;96(1 – 2):105 – 113.
 24. Tsai YC, Maditz R, Kuo CL, Fishman PS, Shoemaker CB, Oyler GA, Weissman AM. Targeting botulinum neurotoxin persistence by the ubiquitin-proteasome system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 21;107(38):16554-9. doi: 10.1073/pnas.1008302107. Epub 2010 Sep 7. PMID: 20823219; PMCID: PMC2944746.
 25. Tsai YC, Kotiya A, Kiris E, Yang M, Bavari S, Tessarollo L, Oyler GA, Weissman AM. Deubiquitinating enzyme VCIP135 dictates the duration of botulinum neurotoxin type A intoxication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Jun 27;114(26):E5158-E5166. doi: 10.1073/pnas.1621076114. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28584101; PMCID: PMC5495235.
 26. Tanec znamenij: ubikvitin i proteasoma v sud'be vnutrikletchnyh belkovhttps://biomolecula.ru/articles/tanets-znamenii-ubikvitin-i-proteasoma-v-sudbe-vnutrikletchnykh-belkov
 27. Kwon YT, Ciechanover A. The Ubiquitin Code in the Ubiquitin-Proteasome System and Autophagy. *Trends Biochem Sci*. 2017 Nov;42(11):873-886. doi: 10.1016/j.tibs.2017.09.002. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28947091.
 28. Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, Chandu D. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*. 2006 Mar;31(1):137-55. doi: 10.1007/BF02705243. PMID: 16595883.
 29. Ubikvitin-proteasomnyj put' raspada belkovhttps://meduniver.com/Medical/Physiology/ubikvitin-proteasomni_put_raspada_belkov.html
 30. Kleiger G, Mayor T. Perilous journey: a tour of the ubiquitin-proteasome system. *Trends Cell Biol*. 2014 Jun;24(6):352-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.003. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24457024; PMCID: PMC4037451.
 31. Kirandeep K. Deol, Sonja Lorenz, Eric R. Strieter. (2019). Enzymatic Logic of Ubiquitin Chain Assembly. *Front. Physiol.* 10; https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00835
 32. Yang Q, Zhao J, Chen D, Wang Y. E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions. *Mol Biomed*. 2021 Jul 30;2(1):23. doi: 10.1186/s43556-021-00043-2. PMID: 35006464; PMCID: PMC8607428.
 33. Fang YZ, Jiang L, He Q, Cao J, Yang B. Deubiquitination complex platform: A plausible mechanism for regulating the substrate specificity of deubiquitinating enzymes. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jul;13(7):2955-2962. doi: 10.1016/j.apsb.2023.02.019. Epub 2023 Mar 4. PMID: 37521861; PMCID: PMC10372820.
 34. Voges D, Zwickl P, Baumeister W. The 26S proteasome: a molecular machine designed for controlled proteolysis. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:1015-68. doi: 10.1146/annurev.biochem.68.1.1015. PMID: 10872471.
 35. U. I. Podenkova, I. V. Zubarev, A. N. Tomilin, A. S. Cimoha Ubikvitin-proteasomnaya sistema v reguliacii kletochnoj plynuripotentnosti i differencirovki. *Citologiya*, 2023, tom 65 № 3 s. 232-245.
 36. MLA style: The Nobel Prize in Chemistry 2004. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Wed. 29 Jan 2025. https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2004/summary/
 37. Shoemaker CB, Oyler GA (2013) Persistence of Botulinum neurotoxin inactivation of nerve function. *Curr Top Microbiol Immunol* 364:179-196.
 38. Rossetto, O., Pirazzini, M. & Montecucco, C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol* 12, 535 – 549 (2014). https://doi.org/10.1038/nrmicro3295
 39. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Mar;71(5):793-811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23749048; PMCID: PMC11113401
 40. Keller JE, Neale EA, Oyler G, Adler M. Persistence of botulinum neurotoxin action in cultured spinal cord cells. *FEBS Lett*. 1999 Jul 30;456(1):137-42. doi: 10.1016/s0014-5793(99)00948-5. PMID: 10452545.
 41. Whitemarsh RC, Tepp WH, Johnson EA, Pellett S (2014) Persistence of botulinum neurotoxin a subtypes 1-5 in primary rat spinal cord cells. *PLoS One* 9:e90252. https://doi.org/10.1371/j
 42. Binz T, Blasi J, Yamasaki S, Baumeister A, Link E, S dhof TC, Jahn R, Niemann H. Proteolysis of SNAP-25 by types E and A botulinal neurotoxins. *J Biol Chem*. 1994 Jan 21;269(3):1617-20. PMID: 8294407.
 43. Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of Clostridium botulinum. *Virulence*. 2023 Dec;14(1):2205251. doi: 10.1080/21505594.2023.2205251. PMID: 37157163; PMCID: PMC10171130.

44. Sen E, Kota KP, Panchal RG, et al. Screening of a Focused Ubiquitin-Proteasome Pathway Inhibitor Library Identifies Small Molecules as Novel Modulators of Botulinum Neurotoxin Type A Toxicity. *Front Pharmacol.* 2021;12:2659.
45. Ministerstvo Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Metodicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie botulizma. //epid.gcgje.ru/documents/2_5370607684523413139.pdf
46. Instrukciya po primeneniyu. Specializirovannyj pishchevoj produkt dieticheskogo lechebnogo pitaniya. Nabor koncentratov dlya prigotovleniya specializirovannogo pishchevo-
go produkta dieticheskogo lechebnogo pitaniya (enteral'nogo pitaniya) «SER» (solevoj enteral'nyj rastvor) Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii № RU.77.99.32.004.R.000813.03.22 ot 17.03.2022 g.
47. Morrison V.V., Perepelov V.I. Gistohimicheskaya karakteristika bystryh i medlennyyh mysch pri mestnom botulizme. – Trudy Saratovsk. med. in-ta, 1978, t. 98, s. 58-61.
48. Chesnokova N.P., Astaf'eva O.G. K mekhanizmu naprasheniya energeticheskogo obmena mysch pri botulinicheskoy intoksikacii. – *Vopr.med.himii*, 1980, tom 26, vyp. 1, s. 32-36.

Авторский коллектив:

Никифоров Владимир Владимирович – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Академии постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, д.м.н., профессор; тел.: + 7-905-511-66-01, e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Кожевникова Анастасия Владимировна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ИКМ Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-инфекционист Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: + 4-926-129-27-47, e-mail: ice12345@yandex.ru



СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О БИОЛОГИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА И ПАТОГЕНЕЗЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (ОБЗОР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ)

П.А. Дроздовская^{1,2}, В.А. Цинзерлинг^{1,2,3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Modern data on the biology of Human Herpesvirus 6 and pathogenesis of Human Herpesvirus 6-associated clinical conditions (review of scientific publications)

P.A. Drozdovskaya^{1,2}, V.A. Zinserling^{1,2,3}

¹National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

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

³Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Несмотря на практически всеобщую инфицированность населения вирусом герпеса человека 6 типа во всем мире (до 90% людей считаются серопозитивными), герпес-ассоциированные заболевания остаются малоизученными. За последние 10 лет представления об этом микроорганизме значительно уточнились. В обзоре представлены современные данные о биологических свойствах вируса герпеса человека 6 типа, освещены эпидемиология, разнообразие клинических форм и вариантов течения инфекции, патогенез заболевания. Описаны специфические патогенетические особенности вируса герпеса человека 6 типа, определяющие трудности лабораторной диагностики инфекции и постановки диагноза и создающие проблемы при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, HHV-6, инфекция, патогенез.

Введение

Вирус герпеса человека 6 типа (HHV-6), как и другие представители семейства *Herpesviridae*, распространен повсеместно и после первичного инфицирования пожизненно персистирует в организме человека с периодической реактивацией [1, 2]. Будучи впервые выделенным в 1986 г. от пациентов с лимфомами, HHV-6 первоначально считался патогеном исключительно иммунокомпрометированных лиц [3]. Впоследствии была доказана его этиопатогенетическая роль в развитии многих заболеваний у людей с различным иммунным статусом и в разных возрастных группах, что сделало изучение HHV-6 еще более актуальным [1, 2]. За последние 10 лет стали известны биоло-

Abstract

Despite almost universal detection of human herpesvirus 6 in general population (up to 90% of individuals are considered seropositive), human herpesvirus 6-associated diseases remain poorly explored. Knowledge of this microorganism has greatly increased over the recent 10 years. The review presents modern data on the biological properties of the human herpesvirus 6, highlights the epidemiology, variety of clinical forms and variants of the course of the disease, pathogenesis of the infection. Specific features of the human herpesvirus 6 were described. They determine difficulties of laboratory diagnostics of the infection and create problems in choosing treatment tactics.

Key words: human herpesvirus 6, HHV-6, infection, pathogenesis.

гические свойства вируса, открыта его тропность к большому ряду клеток организма, стали понятны основные аспекты патогенеза инфекции, доказана связь реактивации вируса с развитием ряда клинических состояний. Появились исследования, рассматривающие HHV-6 в качестве триггера аутоиммунных и неврологических заболеваний. Однако многие вопросы патогенеза HHV-6-инфекции остаются открытыми, затрудняя стандартизацию критериев лабораторной диагностики и дальнейший выбор тактики лечения инфекции.

Цель исследования — анализ актуальных литературных данных о биологических свойствах вируса герпеса человека 6 типа, вызываемых им

клинических состояниях, патогенезе и патоморфологии инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ научных публикаций, содержащих данные о вирусе герпеса человека 6 типа. Среди источников информации, представленных в базах данных *PubMed*, *Embase*, *Web of Science*, *Science Direct*, *e-library*, анализировались статьи и монографии, опубликованные в течении последних 10 лет.

Таксономия и вирусология

Вирус герпеса человека 6 типа (*HHV-6*) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Roseolovirus* [1]. Ввиду различий в строении генома были выделены 2 близкородственных варианта вируса: *Human herpesvirus 6A* (*HHV-6A*) и *Human herpesvirus 6B* (*HHV-6B*). Позднее выяснили, что варианты отличаются и по другим характеристикам: особенности эпидемиологии, тропизм к разным клеткам, ассоциация с неодинаковыми патологическими состояниями. 20 лет спустя после их открытия различия между вариантами были сочтены достаточно значимыми, чтобы рекомендовать рассматривать *HHV-6A* и *HHV-6B* как 2 разных вида [2]. Термин *HHV-6*, используемый в данном обзоре, традиционно употребляется в отношении 2 видов в совокупности.

Вирион герпес-вирусов состоит из генома, капсида, тегумента (вирусного матрикса) и суперкапсида. Диаметр вирусных частиц варьирует от 150 до 200 нм. Капсид имеет икосаэдрическую форму. Геном представлен линейной двухцепочечной ДНК, приблизительной величиной 160 – 170 kb [3]. Как и у других герпес-вирусов, в геноме *HHV-6* выделяют 7 групп генов, кодирующих структурные компоненты вириона и ферменты, необходимые для метаболизма нуклеотидов и репликации вирусной ДНК [1]. 2 гена *HHV-6* являются уникальными. Ген *U83* кодирует белок, обладающий хемотаксическим действием по отношению к мононуклеарам [4]. Патогенетическая роль второго гена, *U94*, достоверно не установлена. Предполагается, что синтезируемые на нем белки ингибируют миграцию клеток, индуцируют выработку цитокинов и модулируют ангиогенез [5]. Терминальные повторы ДНК представлены гексануклеотидами *GGGTTA*, гомологичными с теломерными повторами человека. Считается, что эти повторы необходимы для поддержания вирусного генома в латентно инфицированных клетках, а у некоторых индивидов – для интеграции ДНК вируса в геном хозяина [6, 7]. По аминокислотному составу *HHV-6A* и *HHV-6B* различаются приблизительно

на 10%; для обоих видов характерен внутривидовой генетический полиморфизм [1].

Эпидемиология

Впервые *HHV-6* был выделен в 1986 г. от пациентов с лимфомами при попытке выявить неизвестные ранее лимфотропные человеческие вирусы [3]. Впоследствии молекулярно-генетическими и серологическими методами была доказана широкая распространённость вируса в общей популяции. Антитела к нему выявляются у 70 – 90% клинически здоровых людей во всех возрастных группах [8 – 11].

В развитых странах первичные инфекции этиологически преимущественно связаны с *HHV-6B* [12]; заражение *HHV-6A* происходит позднее и обычно протекает бессимптомно [1]. Масштабных многоцентровых эпидемиологических исследований *HHV-6* на территории России не проводилось. Никольский М.А., Вязовая А.А. и др. выявили абсолютное превалирование *HHV-6B* в обследованной популяции [13]. Первичные *HHV-6A*-ассоциированные инфекции широко распространены в странах тропической Африки [14].

Согласно проведенному в США популяционному исследованию, антитела к *HHV-6* несколько чаще обнаруживаются у женщин, а также у детей, имеющих старших братьев и сестер. Пик заболеваемости приходится на весну и осень [12]. Пути передачи вируса: воздушно-капельный (слюны), артифициальный (пересадка костного мозга и других органов), вертикальный (через генетический материал, трансплацентарно). Несмотря на обнаружение ДНК *HHV-6* в разных видах биологического материала, другие пути передачи (перинатальный, фекально-оральный) считаются маловероятными [15]. Продолжительность инкубационного периода значительно варьирует в зависимости от пути заражения и конкретных клинических форм; в среднем соответствует 1 – 2 неделям [16].

Врожденная *HHV-6*-инфекция (первичное заражение эмбриона или плода во время беременности) выявляется у 1% новорожденных в общей популяции [1]. В действительности, вероятно, уровень врожденной инфицированности значительно выше, к чему предрасполагает ряд факторов: способность вируса передаваться потомству вместе с ДНК половых клеток, латентное течение инфекции и отсутствие рутинных скрининговых исследований новорожденных. Наиболее часто заражение происходит после 6-го месяца жизни ребёнка, когда исчезают антитела к *HHV-6*, полученные от матери [10]. Собственные антитела выявляются у большинства детей старше 1 года [9]. К 2 годам жизни серопозитивными к *HHV-6* являются 77% детей [12], к 5 годам – более 90% детей, к 17 годам – 98% [10, 17].

Клинические состояния

У взрослых здоровых людей *HHV-6*-инфекция обычно протекает бессимптомно [18]. В редких случаях, по неизвестным пока причинам, у иммунокомпетентных лиц встречается тяжёлое течение инфекции, в частности, описаны случаи герпес-ассоциированного фульминантного гепатита [19]. Как правило, манифестное клиническое течение наблюдается у впервые инфицированных *HHV-6* детей, а также у иммунокомпрометированных взрослых в результате реактивации хронической инфекции или реже при первичном инфицировании. Однако даже у детей первичная острая инфекция *HHV-6* в значительной доле случаев протекает бессимптомно (по данным Мелехиной Е.В. и др., клинические симптомы отсутствовали у 34–49% впервые зараженных детей грудного и дошкольного возраста) [20]. К группе риска развития тяжёлых клинических форм с высокой вероятностью инвалидизации или наступления летального исхода относятся иммуносупрессированные лица (больные ВИЧ в стадии СПИД; онкобольные, находящиеся на цитостатической терапии; реципиенты стволовых клеток и органов) [1, 21].

Манифестные клинические формы характеризуются гетерогенностью органных поражений и различной тяжестью течения: от субклинической и лёгкой до тяжёлой с летальным исходом. У новорожденных и детей раннего возраста (преимущественно от 6 месяцев до 2 лет) доказана этиологическая роль *HHV-6* в развитии многоформной крапивницы [22] и внезапной экзантемы [23], которая в 15% случаев протекает с фебрильными судорогами [24]. Описаны вызываемые *HHV-6* менингит [25], энцефалит [26–28], гепатит [19, 29, 30], интерстициальная пневмония [31]. Как у иммунокомпрометированных, так и у здоровых людей вирус способен вызывать острый лимфаденит и мононуклеозоподобный синдром [32], стать триггером для развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [33–35].

Наличие онкогенного потенциала у *HHV-6* не подтверждено. Выдвигались гипотезы, что *HHV-6* может потенцировать развитие лимфопролиферативных заболеваний (ангиоиммунобластическая Т-клеточная лимфома, ходжкинская лимфома) [32, 37, 38] и опухолей головного мозга (низкодифференцированная глиома) [39]. Однако недавние исследования, основанные на применении критериев Международного агентства по изучению рака (МАИР, англ. IARC), показали недостаточное количество доказательств для утверждения *HHV-6* в качестве онкогенного вируса [40].

HHV-6 признан одним из ведущих патогенов у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клинические симптомы, ассоции-

рованные с *HHV-6*-инфекцией, выявляются у 30–50% реципиентов [41]. Заражение *HHV-6* после трансплантации солидных органов (почка, печень, сердце) происходит значительно реже и более актуально для педиатрической практики [42]. *HHV-6*-инфекция обычно развивается в течение 1 месяца после трансплантации [41]. Отечественные исследователи также продемонстрировали раннюю реактивацию *HHV-6*: на 25 ± 4 день после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При этом реактивация *HHV-6* происходила достоверно чаще реактивации цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр [43]. У 2,5% реципиентов возникают тяжёлые клинические формы, частыми посттрансплантационными осложнениями являются реакция в виде *HHV-6*-ассоциированного миелита или энцефалита [41]. Другими относительно частыми посттрансплантационными осложнениями являются реакция «Трансплантат против хозяина», тромботическая микроangiопатия, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, колиты и пневмонии [35, 43–45]. Однако влияние непосредственно *HHV-6* на развитие перечисленных состояний остаётся дискуссионным ввиду их мультифакторной природы.

В последнее время всё чаще обсуждается возможное патогенетическое значение реактивации латентной *HHV-6*-инфекции (вероятнее, *HHV-6B*) в ткани головного мозга в манифестации височной эпилепсии, болезни Альтгеймера и рассеянного склероза [46–48].

Рассеянный склероз не единственное аутоиммунное заболевание, в этиопатогенезе которого потенциально участвует *HHV-6*. Реактивация *HHV-6*-инфекции выявляется у пациентов с системной склеродермией, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника. Однако непонятна взаимосвязь этих состояний: *HHV-6* выступает одним из триггеров к развитию вышеупомянутых состояний или аутоиммунные заболевания провоцируют реактивацию *HHV-6* инфекции [49]. В наиболее убедительных клинико-лабораторных и экспериментальных исследованиях *HHV-6* рассматривается в качестве ведущего этиологического фактора аутоиммунного тиреоидита [49–52].

Патогенез и цикл репликации

Внедряясь в организм через дыхательные пути или попадая непосредственно в кровеносное русло, *HHV-6* поражает разнообразные ткани человека. Комплémentарным рецептором клеточной мембрани для адгезии *HHV-6A* является *CD46* (экспрессируется на всех ядерных клетках), *HHV-6B* использует *CD134* (экспрессируется на Т-лимфоцитах) [1]. Практически повсеместная распространённость этих рецепторов определяет разнообразие клеточного тропизма *HHV-6*. *In vivo*

вирус обнаруживали в ряде органов: центральная нервная система [53, 54], лимфатические узлы [32], слюнные железы [55], почки [35], печень [19, 30], кожа [56], щитовидная железа [49 – 52]. Тем не менее, эффективность репликации в перечисленных органах зависит от пока еще неизвестных факторов. Доказано, что наибольший тропизм *HHV-6* проявляет по отношению к активированным *CD4+* Т-лимфоцитам, внутри которых происходит его активное размножение и миграция по организму [1]. Для *HHV-6A* также характерен выраженный тропизм к *CD8+* Т-лимфоцитам [57]. Помимо Т-лимфоцитов, вирус поражает натуральные киллеры [58], моноциты и макрофаги [59], дендритные клетки [16], фибробласты [56], эндотелиальные клетки кровеносных и лимфатических сосудов [60], олигодендроциты [53, 54] и некоторые эпителиальные клетки (в частности, тироциты) [50].

Механизм перемещения вируса во внутренней среде организма недостаточно изучен. Допускается возможность перемещения вирионов «от клетки – к клетке» благодаря кодированию вирусного белка, ответственному за экспрессию специфического мембранных рецептора *U51*. Этот фактор делает вирус «невидимым» для иммунной системы хозяина [61].

Есть предпосылки считать, что *HHV-6A* и *HHV-6B* имеют тропизм к разным органам-мишеням и вызывают неодинаковые клинические формы инфекции. Так, в случаях герпес-ассоциированных энцефалитов в тканях головного мозга значительно чаще обнаруживается *HHV-6A* [47]. *HHV-6A* также является одним из потенциальных триггеров для развития тиреоидита Хашимото [50]. Напротив, в биоптатах кожи, полученных от больных внезапной экзантемой, выявляется *HHV-6B* [23]. Однако в большинстве публикаций отсутствует уточнение вида *HHV-6*, в частности, из-за отсутствия доступных видоспецифических серологических тестов. Кроме того, у многих (если не у большинства) взрослых людей в общей популяции в крови и тканях выявляются признаки хронического инфицирования *HHV-6A* и *HHV-6B* одновременно [6]. Всё это затрудняет оценку этиопатогенетического значения конкретных видов *HHV-6*.

Во время первичного инфицирования воздушно-капельным путём вирус проникает в клетки слюнных желез, где активно реплицируется, и, как следствие, в этот период вирионы в большом количестве присутствуют в слюне [11, 55]. Нередко вирус может проникать через гематоэнцефалический барьер, поражая гиппокамп и клинически проявляясь фебрильными судорогами [25]. Исследования показали, что предрасполагает к этому высокий уровень металлопротеиназы-9 и металлопротеиназы-1 в сыворотке крови младенцев, инфицированных *HHV-6* [62].

Внутриклеточное размножение *HHV-6* происходит аналогично размножению других представителей герпес-вирусов [1]. После адгезии вирион проникает в клетку посредством слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной при участии гликопротеинов *B* и *H*. По системе микротрубочек вирусная частица перемещается в цитоплазме и попадает в ядро клетки через ядерные поры. В ядре высвобождается вирусная ДНК и происходит экспрессия непосредственно ранних генов (*IE*). Белки *HHV-6 IE*, синтезируясь в течение нескольких часов после инфицирования клетки, регулируют экспрессию ранних генов (*E*). Кодируемые *HHV-6 E* белки обладают ферментативной активностью и необходимы для осуществления метаболизма нуклеотидов и синтеза ДНК-полимеразы. Поздние гены (*L*) кодируют белки, служащие компонентами зрелых вирусных частиц. Синтезированные дочерние вирусные частицы перемещаются в комплекс Гольджи, в транс-сети которого они приобретают тегумент и суперкапсид. Зрелые вирионы высвобождаются во внеклеточное пространство путем экзоцитоза [1, 16]. Особенность созревания *HHV-6* – отсутствие встраивания вирусных гликопротеинов в клеточную мембрану инфицированной клетки в процессе созревания. Один цикл репликации занимает примерно 72 ч [1].

Уникальной особенностью *HHV-6*, отличающей его от других герпес-вирусов, является способность к интеграции вирусного генома с геномом клетки хозяина. ДНК *HHV-6* обнаруживается в области теломер клеточных хромосом (*ciHHV-6*). При этом вирус способен встраиваться в ДНК как соматических клеток, так и половых [63]. Остается неясным, происходит ли интеграция во время первичной инфекции или в результате реактивации. Такой феномен был продемонстрирован у 1% общей популяции (что соответствует почти 70 млн людей, учитывая широту распространённости вируса). Интегрированный вирус неопределённо долго находится в латентном состоянии [64]. Встроенная в геном половых клеток ДНК может быть передана потомству вместе с хромосомной ДНК, а также реципиентам препаратов крови или органов от доноров-носителей *ci-HHV-6* [63, 65]. Именно наследственная передача *ciHHV-6* – основная причина врождённых *HHV-6*-ассоциированных инфекций (86%); на долю трансплацентарного пути заражения приходится не более 14% [66]. Патогенетическое значение экспрессии генов вируса, интегрированного в ДНК клетки макроорганизма, всё еще не определено. Ряд исследователей, основываясь на клиническом и лабораторном анализе случаев, говорят об асимптомном или субклиническом течении инфекции в случае носительства *ciHHV-6* [63, 67 – 68].

Механизмы, лежащие в основе манифестного или бессимптомного клинического течения *HHV-6*-инфекций, изучены недостаточно. Гипотетически на это могут влиять структурные и функциональные характеристики интерферон-индукционного белка MxA и СС-рецептора хемокина-5. Белок MxA определяет чувствительность клеток к стимулирующему действию интерферонов I типа. Было показано, что пациенты младше 4 лет с клиническими проявлениями *HHV-6*-инфекций в 4–5 раз чаще являются носителями гетерозиготного генотипа MxA, по сравнению с клинически здоровыми детьми [20].

Считается, что в иммунном ответе основную роль играет клеточный иммунитет. Это объясняет тяжёлое течение *HHV-6*-ассоциированных инфекций на фоне истощения Т-клеток у пациентов со СПИДом и реципиентов стволовых клеток [21]. Как и другие герпес-вирусы, *HHV-6* в процессе эволюции приобрел механизмы уклонения от иммунного ответа макроорганизма и способы его моделирования. Во многом этому способствует «иммунтропность» вируса. Было показано, что *HHV-6* снижает функциональную активность иммунных клеток путём изменения профиля секретируемых ими медиаторов. Подавляя экспрессию клеточного рецептора CD46, *HHV-6* нарушает регуляцию активации комплемента. Также было показано, что *HHV-6* повышает экспрессию провоспалительных цитокинов в инфицированных клетках [69].

HHV-6, как и другие герпес-вирусы, способен сохраняться в латентном состоянии на протяжении всей жизни хозяина и реактивироваться в периоды относительной иммуносупрессии макроорганизма [1, 32]. Из ряда публикаций следует, что для *HHV-6* латентных инфекций характерны оба варианта персистирования вируса: истинное латентное состояние (без продукции вируса), наблюдающееся в тканях слюнных желез [55] и мозговой ткани [53]; хроническая низкоуровневая репликация, происходящая в моноцитах, макрофагах [59] и гемопоэтических стволовых клетках [70]. При этом в обоих случаях клинические проявления инфекции отсутствуют.

Патологическая анатомия

Данные о патоморфологии *HHV-6*-инфекций на сегодняшний день остаются скучными. В работе Balakrishna J.P., Bhavsar T. et al. проводилось гистологическое исследование образцов лимфатических узлов, пораженных *HHV-6* (идентификация иммуногистохимическим и ПЦР-методами). Во всех фрагментах описано полное или частичное сглаживание архитектоники узла с выраженной паракортикальной гиперплазией. При этом в паракортикальной зоне обнаруживались многочисленные крупные атипичные лимфоидные клетки

с плеоморфными ядрами и выраженным эозинофильными внутриядерными включениями. Однако ни в одном из исследованных образцов не было обнаружено отдельных клеток с вирусными включениями [32]. De Rose D.U., Auriti C. et al. опубликовали клинический случай тяжёлой *HHV-6*-ассоциированной интерстициальной пневмонии с летальным исходом у новорождённого. Морфологически в лёгких выявлен выраженный фиброз [31]. По нашему мнению, приведенные случаи являются недостаточно демонстративными для описания характерных морфологических признаков *HHV-6*-инфекции из-за мультифакторной природы представленных патологий.

В последние годы для выявления *HHV-6* в тканях используются не только молекулярно-генетические методы (ПЦР и *FISH*), но и иммуногистохимический метод. Это позволило пролить свет на морфологический субстрат *HHV-6*-ассоциированных клинических состояний. В основе методики – использование анти-*HHV-6* мышного моноклонального IgG (*sc-65463*), связывающегося со специфическим вирусным белком *U94*. Наиболее активно исследуются пораженные герпесом фрагменты головного мозга. Было показано, что *HHV-6* располагается преимущественно внутри олигодендроцитов, астроцитов и эндотелиоцитов в белом веществе височной доли и в области гиппокампа. В исследованиях исключались перекрестные реакции на экспрессию белков вирусов *HHV-7* и *HCMV* [53, 54]. При этом, по данным одной группы исследователей, в сером веществе, окружающем патологический очаг, обнаруживалось большое количество диффузно расположенных активированных макрофагов [53], другая группа ученых показала отсутствие воспалительной инфильтрации [54]. Sultanova A., Cistjakovs M. et. al. охарактеризовали гистологические изменения фрагментов щитовидных желез, пораженных *HHV-6*. Экспрессия белков *HHV-6* была выявлена в тироцитах (клетках, формирующих стенку фолликула), а также внутри фолликула в виде внутриклеточных скоплений среди колloidных масс. В большинстве образцов тканей присутствовала лимфоцитарная инфильтрация, в том числе были обнаружены *HHV-6*-положительные лимфоциты, некоторые из которых располагались рядом с разрушенными фолликулярными клетками [52].

Лабораторная диагностика

Формальное установление этиологической роли *HHV-6* в развитии заболевания затруднено из-за всеобщей инфицированности, неопределенной роли патогена в развитии ряда клинических состояний, существования 2 разных видов *HHV-6* и ограниченности возможностей существующих лабораторных методов. В клинической практике

для диагностики *HHV-6* используются как серологические, так и молекулярно-генетические методы [6].

Наиболее широкое распространение в рутинной практике получила количественная оценка вирусной ДНК в крови, ликворе, слюне и фрагментах органов посредством ПЦР в режиме реального времени. Преимуществами метода являются его безопасность, быстрота и доступность. Более того, методика позволяет дифференцировать *HHV-6A* и *HHV-6B*, в том числе в случаях смешанной инфекции. До сих пор не было окончательно определено количество копий, разграничающее латентные и активные *HHV-6*-инфекции. В качестве предварительного значения определён порог в 1000 эквивалентных копий ДНК *HHV-6* на 1 мл цельной крови [6, 67]. Значительные трудности возникают при установлении диагноза у пациентов, являющихся носителями *cHHV-6*. Число копий ДНК *HHV-6* у них может превышать десятки тысяч при фактическом латентном бессимптомном течении инфекции [67, 68].

Серологические методы основаны на непрямой реакции иммунофлюоресценции (нРИФ). Серопозитивной к *HHV-6* считается большая часть населения мира. Выявленные быстрое нарастание титра антител *IgG* и наличие антител *IgM* являются малоспецифичными для диагностики острых первичных инфекций, поскольку эти явления также могут быть связаны с реактивацией вируса. Серологический профиль может быть нетипичным в случае выраженной иммуносупрессии или носительстве *cHHV-6*. Сообщалось о перекрестной реактивности между антителами к бета-герпес-вирусам человека, т.е. *HHV-6*, *HHV-7* и *HCMV*. Метод не позволяет дифференцировать *HHV-6A* и *HHV-6B* между собой. Всё это определяет ограниченное использование серологического метода в диагностике *HHV-6* инфекций у взрослых в настоящее время. Серодиагностика остаётся актуальной в педиатрической практике для выявления первичной *HHV-6*-инфекции и в крупных популяционных исследованиях для определения распространенности вируса [6].

Лечение

Против активных *HHV-6*-инфекций эффективны противовирусные лекарственные средства: ганцикловир, фоскарнет и цидофовир. Однако конкретные показания к лечению, а также условия введения препаратов на сегодняшний день официально не разработаны [6]. По мнению Kharbat A.F., Lakshmi-Narasimhan et al., гипердиагностика *HHV-6* и нерационально назначенное лечение приводят к серьёзным последствиям, в частности – к развитию тяжёлойнейтропении на фоне нерационально назначенных противовирусных препаратов [68].

Заключение

Понимание *HHV-6* за последние 10 лет стало более глубоким. Тем не менее, многие вопросы остаются открытыми. Малопонятным является разнообразие степени тяжести течения инфекции у разных людей. Есть достаточно веские основания считать, что *HHV-6* может быть вовлечен в патогенез ряда неврологических и аутоиммунных заболеваний, однако требуются дальнейшие исследования для объяснения механизма. Характерные морфологические признаки *HHV-6*-ассоциированных инфекций не описаны. Существует очевидная необходимость в стандартизации используемых молекулярно-генетических методов, чтобы разработать критерии постановки диагноза острых *HHV-6*-инфекций, обеспечить сравнение результатов, полученных в различных лабораториях, и определить показания для назначения терапии.

Литература

- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Microbiology Spectrum* 2016; 4(3):DMIH2-0007-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.
- Caselli E, D'Accolti M, Caccuri F, et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions. *Cells*. 2020; 9(12):2608. Published 2020 Dec 4. doi:10.3390/cells9122608.
- Biberfeld P, Kramarsky B, Salahuddin SZ, Gallo RC. Ultrastructural characterization of a new human B lymphotropic DNA virus (human herpesvirus 6) isolated from patients with lymphoproliferative disease. *Journal of the National Cancer Institute*. 1987; 79(5):933-941.
- Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, Diluca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels UA, Hollsberg P, Jacobson S, Luppi M, Lusso P, Malnati M, Medveczky P, Mori Y, Pellett PE, Pritchett JC, Yamanishi K, Yoshikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of Virology*. 2014; 159:863 – 870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.
- Zou P, Isegawa Y, Nakano K, Haque M, Horiguchi Y, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. *Journal of Virology*. 1999; 73(7):5926-5933. doi:10.1128/JVI.73.7.5926-5933.1999.
- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections Clinical microbiology reviews. 2015;28(2):313-335. doi:10.1128/CMR.00122-14.
- Gompels UA, Macaulay HA. Characterization of human telomeric repeat sequences from human herpesvirus 6 and relationship to replication. *J Gen Virol. Journal of General Virology*. 1995; 76 (Pt 2):451-458. doi:10.1099/0022-1317-76-2-451.
- Cuende JI, Ruiz J, Civeira MP, et al. High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR. *Journal of Medical Virology*. 1994; 43:115 – 118. doi:10.1002/jmv.1890430203.
- Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *Journal of clinical microbiology*. 1989; 27:651 – 653. doi:10.1128/jcm.27.4.651-653.1989.
- Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. Current opinion in virology. 2014; 9:91-96. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.013.

11. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet.* 1990; 335(8697):1047-1050. doi:10.1016/0140-6736(90)92628-u.
12. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *The New England Journal of Medicine.* 2005; 352(8):768-776. doi:10.1056/NEJMoa042207.
13. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский, А.А. Вязовая, В.Е. Веденников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 53 – 56.
14. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology.* 2009; 81(5):779-789. doi:10.1002/jmv.21455
15. Maeda T, Okuno T, Hayashi K, et al. Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation. 1997. *Acta Paediatrica Japan.* 39:653 – 657.
16. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(1):217-245. doi:10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.
17. Knowles WA, Gardner SD. High prevalence of antibody to human herpesvirus-6 and seroconversion associated with rash in two infants. *Lancet.* 1988; 2(8616):912-913. doi:10.1016/s0140-6736(88)92522-6.
18. Tarhan G, Yilmaz N, Ilhan F, Çeliker H, Cesur S, et al. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. *Journal of infectious disease and therapy.* 2015; 3:224. doi:10.4172/2332-0877.1000224.
19. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *Journal of Gastroenterology.* 2002; 37:523-530.
20. Мелехина, Е.В. К вопросу о формировании бессимптомных форм инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей / Е.В. Мелехина, О.О. Знойко, Д.Д. Абрамов [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, № 1(32). – С. 78 – 87.
21. Nastke MD, Becerra A, Yin L, Dominguez-Amoroch O, Gibson L, Stern LJ, Calvo-Calle JM. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6. *Journal of Virology.* 2012; 86:4776 – 4792.
22. Borghesi A, Cipelletti P, Maragliano R, Manzoni P, Strognati M. Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98(5):F450. doi:10.1136/archdischild-2012-301995.
23. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
24. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2023.
25. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. *Clinical Medicine Insights-Case Reports.* 2020; 13:1179547620912952. doi:10.1177/1179547620912952
26. Baumer T, Fry C, Luppe S, Gunawardena H, Sieradzan K. Human herpes virus-6 encephalitis causing severe anterograde amnesia associated with rituximab, azathioprine and prednisolone combination therapy for dermatomyositis. *Journal of NeuroVirology.* 2017;23(3):508-510. doi:10.1007/s13365-017-0517-0
27. Knox KK, Harrington DP, Carrigan DR. Fulminant human herpesvirus six encephalitis in a human immunodeficiency virus-infected infant. *J Med Virol.* 1995; 45(3):288-292. doi:10.1002/jmv.1890450309.
28. Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021; 8(2):e942. doi:10.1212/NXI.0000000000000942.
29. Mendel I, Bertin C, Delaporte B, Maguer D, et al. Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14:993-997.
30. Tajiri H., Tanaka-Taya K, Ozaki Y, et al. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J. Pediatr.* 1997;131:473-475.
31. De Rose DU, Auriti C, Lozzi S, et al. Severe herpes virus 6 interstitial pneumonia in an infant with three variants in genes predisposing to lung disease. *J Med Virol.* 2021; 93(8):5182-5187. doi:10.1002/jmv.27016
32. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol.* 2018; 42(10):1402-1408. doi:10.1097/PAS.0000000000001121.
33. Portolani M, Cermelli C, Meacci M, et al. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome. *New Microbiol.* 1997; 20(1):7-11.
34. Rahman AU, Baig F, Javid Chaudhary UI, Ashraf MB, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Infection in an Immunocompetent Adult: A Case Report. *Cureus.* 2024. 16(2), e54299. doi:10.7759/cureus.54299.
35. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation.* 2001; 71(2):288-292. doi:10.1097/00007890-200101270-00021.
36. Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. *Am J Pathol.* 1998; 153(3):815-823. doi:10.1016/S0002-9440(10)65623-4.
37. Maeda A, Sata T, Enzan H, et al. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's disease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 423(1):71-75. doi:10.1007/BF01606435.
38. Rojo J, Ferrer Argote VE, Klueppelberg U, et al. Semi-quantitative *in situ* hybridization and immunohistology for antigen expression of human herpesvirus-6 in various lymphoproliferative diseases. *In Vivo.* 1994; 8(4):517-526.
39. Crawford JR, Santi MR, Thorarinsdottir HK, Cornelison R, et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: Association of viral antigen in low grade gliomas. *Journal of Clinical Virology.* 46, 37-42. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.011
40. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer.* 2019; 14:31. Published 2019 Nov 5. doi:10.1186/s13027-019-0248-3.
41. Yoshimoto, Goichi et al. Human Herpes Virus-6 – Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor – Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018. Volume 24, Issue 12, 2540 – 2548.
42. Feldstein AE, Razonable RR, Boyce TG, et al. Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2003; 7(2):125-129. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00028.x.

43. Антонова, Т.В. Реактивация цитомегаловирусной инфекции, вызванных вирусами герпеса человека 6 типа и Эпштейна – Барр, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей / Т.В. Антонова, О.Е. Побегалова, О.В. Горчакова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 62–69. doi:10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69
44. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation 2014., p 217–234. In Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (ed), Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7, 3rd ed. Elsevier, New York, NY. doi:10.1016/B978-0-444-62703-2.00013-6
45. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. Liver Int. 2018; 38(2):210-223. doi:10.1111/liv.13506.
46. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. Epilepsy Res. 2019; 153:34-39. doi:10.1016/j.epilepsires.2019.03.016.
47. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. Clin Microbiol Rev. 2020; 34(1):e00143-20. Published 2020 Nov 11. doi:10.1128/CMR.00143-20.
48. Wang JQ, Yang HY, Shao X., Jiang XY, Li JM. Latent, Early or Late Human Herpes Virus-6B Expression in Adult Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Association of Virus Life Cycle with Inflammatory Cytokines in Brain Tissue and Cerebral Spinal Fluid. Neuroscience. 2022; 504, 21–32. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.08.021.
49. Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, Murovska M, Sultanova A. From Viral Infection to Autoimmune Reaction: Exploring the Link between Human Herpesvirus 6 and Autoimmune Diseases. Microorganisms. 2024; 12(2):362. Published 2024 Feb 9. doi:10.3390/microorganisms12020362.
50. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, et al. Virologichyr and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. PLoS Pathog. 2012; 8(10):e1002951. doi:10.1371/journal.ppat.1002951.
51. Seyyedi N, Dehbidi GR, Karimi M, et al. Human Herpesvirus 6A Active Infection in Patients with Autoimmune Hashimotos Thyroiditis. Braz. J. Infect. Dis. 2019, 23, 435–440.
52. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelsina S, et al. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. Clin Microbiol Infect. 2017;23(1):50.e1-50.e5. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.023.
53. Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People. Int J Mol Sci. 2021; 22(5):2364. doi:10.3390/ijms22052364.
54. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. Neurology. 2003; 61(10):1405-1411. doi:10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9.
55. Fox JD, Briggs M, Ward PA, Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. Lancet. 1990; 336(8715):590-593. doi:10.1016/0140-6736(90)93392-3.
56. Robert C, Aubin JT, Visse B, Fillet AM, Huraux JM, Agut H. Difference in permissiveness of human fibroblast cells to variants A and B of human herpesvirus-6. Res Virol. 1996;147(4):219-225. doi:10.1016/0923-2516(96)89652-x.
57. Grivel JC, Santoro F, Chen S, Faga G, Malnati MS, et al. Pathogenic effects of human herpesvirus 6 in human lymphoid tissue ex vivo. J. Virol. 2003. 77:8280-8289. doi:10.1128/JVI.77.15.8280-8289.2003.
58. Rizzo R, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity. Front. Microbiol. 2017, 8, 2143. doi:10.3389/fmicb.2017.02143.
59. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamanshi K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. J Gen Virol. 1991; 72 (Pt 6):1401-1408. doi:10.1099/0022-1317-72-6-1401.
60. Caruso A, Caselli E, Fiorentini S, Rotola A, Prandini A, et al. U94 of human herpesvirus 6 inhibits in vitro angiogenesis and lymphangiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2009. 106, 20446–20451. doi:10.1073/pnas.0905535106.
61. Zhen Z, Bradel-Tretheway B, Sumagin S, Bidlack JM, Dewhurst S. The human herpesvirus 6 G protein-coupled receptor homolog U51 positively regulates virus replication and enhances cell-cell fusion in vitro. Journal of Virology. 2005. 79: 11914-24. doi:10.1128/Jvi.79.18.11914-11924.2005.
62. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzebska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. Mediators Inflamm. 2016; 2016:7369020. doi:10.1155/2016/7369020.
63. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. Curr Opin Virol. 2014; 9:111-118. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.010.
64. Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(12):5563-5568. doi:10.1073/pnas.0913586107.
65. Gravel A, Hall CB, Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. J Infect Dis. 2013; 207(10):1585-1589. doi:10.1093/infdis/jit060.
66. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. Pediatrics. 2008; 122(3):513-520. doi:10.1542/peds.2007-2838.
67. Dantuluri KL, Konvinse KC, Crook J, Thomsen IP, Banerjee R: Human herpesvirus 6 detection during the evaluation of sepsis in infants using the FilmArray meningitis/encephalitis panel. J Pediatr. 2020, 223:204-206. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.023.
68. Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S. Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat?. Cureus. 2022; 14(6):e25629. Published 2022 Jun 3. doi:10.7759/cureus.25629.
69. Dagna L, Pritchett JC, Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. Future Virol. 2013; 8(3):273-287. doi:10.2217/fvl.13.7.
70. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. J Virol. 1999; 73(1):754-759. doi:10.1128/JVI.73.1.754-759.1999.

References

- Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Microbiology Spectrum 2016; 4(3):DMIH2-0007-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0007-2015.
- Caselli E, D'Accolti M, Caccuri F, et al. The U94 Gene of Human Herpesvirus 6: A Narrative Review of Its Role and Potential Functions. Cells. 2020; 9(12):2608. Published 2020 Dec 4. doi:10.3390/cells9122608.
- Biberfeld P, Kramarsky B, Salahuddin SZ, Gallo RC. Ultrastructural characterization of a new human B lymphotropic DNA virus (human herpesvirus 6) isolated from patients with lymphoproliferative disease. Journal of the National Cancer Institute. 1987; 79(5):933-941.
- Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, Diluca D, Flamand L, Frenkel N, Gallo R, Gompels

- UA, Hollsberg P, Jacobson S, Luppi M, Lusso P, Malnati M, Medveczky P, Mori Y, Pellett PE, Pritchett JC, Yamanishi K, Yosikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Archives of Virology*. 2014; 159:863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5.
5. Zou P, Isegawa Y, Nakano K, Haque M, Horiguchi Y, Yamanishi K. Human herpesvirus 6 open reading frame U83 encodes a functional chemokine. *Journal of Virology*. 1999; 73(7):5926-5933. doi:10.1128/JVI.73.7.5926-5933.1999.
6. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections Clinical microbiology reviews. 2015;28(2):313-335. doi:10.1128/CMR.00122-14.
7. Gompels UA, Macaulay HA. Characterization of human telomeric repeat sequences from human herpesvirus 6 and relationship to replication. *J Gen Virol. Journal of General Virology*. 1995; 76 (Pt 2):451-458. doi:10.1099/0022-1317-76-2-451.
8. Cuende JI, Ruiz J, Civeira MP, et al. High prevalence of HHV-6 DNA in peripheral blood mononuclear cells of healthy individuals detected by nested-PCR. *Journal of Medical Virology*. 1994; 43:115 – 118. doi:10.1002/jmv.1890430203.
9. Okuno T, Takahashi K, Balachandra K, et al. Seroepidemiology of human herpesvirus 6 infection in normal children and adults. *Journal of clinical microbiology*. 1989; 27:651 – 653. doi:10.1128/jcm.27.4.651-653.1989.
10. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Current opinion in virology*. 2014; 9:91-96. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.013.
11. Levy JA, Ferro F, Greenspan D, Lennette ET. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population. *Lancet*. 1990; 335(8697):1047-1050. doi:10.1016/0140-6736(90)92628-u.
12. Zerr DM, Meier AS, Selke SS, et al. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352(8):768-776. doi:10.1056/NEJMoa042207.
13. Nikolsky MA, Vyazovaya AA, Vedernikov VE, et al. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2019; 98(1):53-56. (In Russ.) doi:10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56.
14. Bates M, Monze M, Bima H, et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology*. 2009; 81(5):779-789. doi:10.1002/jmv.21455.
15. Maeda T, Okuno T, Hayashi K, et al. Outcomes of infants whose mothers are positive for human herpesvirus-6 DNA within the genital tract in early gestation. 1997. *Acta Paediatrica Japan*. 39:653 – 657.
16. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(1):217-245. doi:10.1128/CMR.18.1.217-245.2005.
17. Knowles WA, Gardner SD. High prevalence of antibody to human herpesvirus-6 and seroconversion associated with rash in two infants. *Lancet*. 1988; 2(8616):912-913. doi:10.1016/s0140-6736(88)92522-6.
18. Tarhan G, Yilmaz N, Ilhan F, Çeliker H, Cesur S, et al. Prevalence of Human Herpes Virus 6 (HHV-6) in Patients with Hemodialysis. *Journal of infectious disease and therapy*. 2015; 3:224. doi:10.4172/2332-0877.1000224.
19. Ishikawa K, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Prevalence of herpesviridae and hepatitis virus sequences in the livers of patients with fulminant hepatitis of unknown etiology in Japan. *Journal of Gastroenterology*. 2002; 37:523-530.
20. Melekhina EV, Znojko OO, Abramov DD, et. al K voprosu o formirovaniy bessimptomnyh form infekcii, vyzvannoj vi-
- rusom gerpesa cheloveka 6A/V, u detej/ Infekcionnye bolezni Novosti. Mnenija. Obuchenie. 2020; 9; 1(32): 78-87. (In Russ.)
21. Nastke MD, Becerra A, Yin L, Dominguez-Amoroch O, Gibson L, Stern LJ, Calvo-Calle JM. Human CD4+ T cell response to human herpesvirus 6. *Journal of Virology*. 2012; 86:4776 – 4792.
22. Borghesi A, Cipelletti P, Maragliano R, Manzoni P, Stornati M. Human herpesvirus-6 associated neonatal urticaria multiforme. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98(5):F450. doi:10.1136/archdischild-2012-301995.
23. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988;1(8594):1065-1067. doi:10.1016/s0140-6736(88)91893-4.
24. Mullins TB, Krishnamurthy K. Roseola Infantum. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 4, 2023.
25. Kim F, Reichman V, Hooven TA. Human Herpesvirus-6 Meningitis in a Premature Infant with Fevers: A Case and Literature Review. *Clinical Medicine Insights-Case Reports*. 2020; 13:1179547620912952. doi:10.1177/1179547620912952
26. Baumer T, Fry C, Luppe S, Gunawardena H, Sieradzan K. Human herpes virus-6 encephalitis causing severe anterograde amnesia associated with rituximab, azathioprine and prednisolone combination therapy for dermatomyositis. *Journal of NeuroVirology*. 2017;23(3):508-510. doi:10.1007/s13365-017-0517-0
27. Knox KK, Harrington DP, Carrigan DR. Fulminant human herpesvirus six encephalitis in a human immunodeficiency virus-infected infant. *J Med Virol*. 1995; 45(3):288-292. doi:10.1002/jmv.1890450309.
28. Berzero G, Campanini G, Vegezzi E, et al. Human Herpesvirus 6 Encephalitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2021; 8(2):e942. doi:10.1212/NXI.0000000000000942.
29. Mendel I, Bertin C, Delaporte B, Maguer D, et al. Fulminant hepatitis in neonates with human herpesvirus 6 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14:993-997.
30. Tajiri H, Tanaka-Taya K, Ozaki Y, et al. Chronic hepatitis in an infant, in association with human herpesvirus-6 infection. *J. Pediatr. Infect. Dis*. 1997;131:473-475.
31. De Rose DU, Auriti C, Lozzi S, et al. Severe herpes virus 6 interstitial pneumonia in an infant with three variants in genes predisposing to lung disease. *J Med Virol*. 2021; 93(8):5182-5187. doi:10.1002/jmv.27016
32. Balakrishna JP, Bhavsar T, Nicolae A, Raffeld M, Jaffe ES, Pittaluga S. Human Herpes Virus 6 (HHV-6)-associated Lymphadenitis: Pitfalls in Diagnosis in Benign and Malignant Settings. *Am J Surg Pathol*. 2018; 42(10):1402-1408. doi:10.1097/PAS.0000000000001121.
33. Portolani M, Cermelli C, Meacci M, et al. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome. *New Microbiol*. 1997; 20(1):7-11.
34. Rahman AU, Baig F, Javid Chaudhary UI, Ashraf MB, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Human Herpesvirus-6 (HHV-6) Infection in an Immunocompetent Adult: A Case Report. *Cureus*. 2024. 16(2), e54299. doi:10.7759/cureus.54299.
35. Rossi C, Delforge ML, Jacobs F, et al. Fatal primary infection due to human herpesvirus 6 variant A in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 2001; 71(2):288-292. doi:10.1097/00007890-200101270-00021.
36. Luppi M, Barozzi P, Garber R, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative diseases. *Am J Pathol*. 1998; 153(3):815-823. doi:10.1016/S0002-9440(10)65623-4.
37. Maeda A, Sata T, Enzan H, et al. The evidence of human herpesvirus 6 infection in the lymph nodes of Hodgkin's dis-

- ease. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1993; 423(1):71-75. doi:10.1007/BF01606435.
38. Rojo J, Ferrer Argote VE, Klueppelberg U, et al. Semiquantitative *in situ* hybridization and immunohistology for antigen expression of human herpesvirus-6 in various lymphoproliferative diseases. *In Vivo.* 1994; 8(4):517-526.
39. Crawford JR, Santi MR, Thorarinsdottir HK, Cornelison R, et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: Association of viral antigen in low grade gliomas. *Journal of Clinical Virology.* 46, 37-42. doi:10.1016/j.jcv.2009.05.011
40. Wells MJ, Jacobson S, Levine PH. An evaluation of HHV-6 as an etiologic agent in Hodgkin lymphoma and brain cancer using IARC criteria for oncogenicity. *Infect Agent Cancer.* 2019; 14:31. Published 2019 Nov 5. doi:10.1186/s13027-019-0248-3.
41. Yoshimoto, Goichi et al. Human Herpes Virus-6 – Associated Encephalitis/Myelitis Mimicking Calcineurin Inhibitor – Induced Pain Syndrome in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018. Volume 24, Issue 12, 2540 – 2548.
42. Feldstein AE, Razonable RR, Boyce TG, et al. Prevalence and clinical significance of human herpesviruses 6 and 7 active infection in pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2003; 7(2):125-129. doi:10.1034/j.1399-3046.2003.00028.x.
43. Antonova TV, Pobegalova OE, Gorchakova OV, et al. Reactivation of cytomegalovirus, human herpes virus, and Epstein-Barr virus infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Journal Infectology.* 2023;15(4):62-69. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-62-69
44. Zerr DM, Ogata M. HHV-6A and HHV-6B in recipients of hematopoietic cell transplantation 2014., p 217 – 234. In Flamand L, Lautenschlager I, Krueger G, Ablashi D (ed), *Human Herpesviruses HHV-6A, HHV-6B & HHV-7*, 3rd ed. Elsevier, New York, NY. doi:10.1016/B978-0-444-62703-2.00013-6
45. Phan TL, Lautenschlager I, Razonable RR, Munoz FM. HHV-6 in liver transplantation: A literature review. *Liver Int.* 2018; 38(2):210-223. doi:10.1111/liv.13506.
46. Bartolini L, Theodore WH, Jacobson S, Gaillard WD. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2019; 153:34-39. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.03.016.
47. Komaroff AL, Pellett PE, Jacobson S. Human Herpesviruses 6A and 6B in Brain Diseases: Association versus Causation. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 34(1):e00143-20. Published 2020 Nov 11. doi:10.1128/CMR.00143-20.
48. Wang JQ, Yang HY, Shao X., Jiang XY, Li JM. Latent, Early or Late Human Herpes Virus-6B Expression in Adult Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Association of Virus Life Cycle with Inflammatory Cytokines in Brain Tissue and Cerebral Spinal Fluid. *Neuroscience.* 2022; 504, 21 – 32. doi:10.1016/j.neuroscience.2022.08.021.
49. Sokolovska L, Cistjakovs M, Matroze A, Murovska M, Sultanova A. From Viral Infection to Autoimmune Reaction: Exploring the Link between Human Herpesvirus 6 and Autoimmune Diseases. *Microorganisms.* 2024; 12(2):362. Published 2024 Feb 9. doi:10.3390/microorganisms12020362.
50. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R, et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10):e1002951. doi:10.1371/journal.ppat.1002951.
51. Seyyedi N, Dehbidi GR, Karimi M, et al. Human Herpesvirus 6A Active Infection in Patients with Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis. *Braz. J. Infect. Dis.* 2019, 23, 435 – 440.
52. Sultanova A, Cistjakovs M, Gravelsina S, et al. Association of active human herpesvirus-6 (HHV-6) infection with autoimmune thyroid gland diseases. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(1):50.e1-50.e5. doi:10.1016/j.cmi.2016.09.023.
53. Skuja S, Svirskis S, Murovska M. Human Herpesvirus-6 and -7 in the Brain Microenvironment of Persons with Neurological Pathology and Healthy People. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2364. doi:10.3390/ijms22052364.
54. Donati D, Akhyani N, Fogdell-Hahn A, et al. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. *Neurology.* 2003; 61(10):1405-1411. doi:10.1212/01.wnl.0000094357.10782.f9.
55. Fox JD, Briggs M, Ward PA, Tedder RS. Human herpesvirus 6 in salivary glands. *Lancet.* 1990; 336(8715):590-593. doi:10.1016/0140-6736(90)93392-3.
56. Robert C, Aubin JT, Visse B, Fillet AM, Huraux JM, Agut H. Difference in permissiveness of human fibroblast cells to variants A and B of human herpesvirus-6. *Res Virol.* 1996;147(4):219-225. doi:10.1016/0923-2516(96)89652-x.
57. Grivel JC, Santoro F, Chen S, Faga G, Malnati MS, et al. Pathogenic effects of human herpesvirus 6 in human lymphoid tissue ex vivo. *J. Virol.* 2003. 77:8280-8289. doi:10.1128/JVI.77.15.8280-8289.2003.
58. Rizzo R, Soffritti I, D'Accolti M, Bortolotti D, et al. HHV-6A/6B Infection of NK Cells Modulates the Expression of miRNAs and Transcription Factors Potentially Associated to Impaired NK Activity. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 2143. doi:10.3389/fmicb.2017.02143.
59. Kondo K, Kondo T, Okuno T, Takahashi M, Yamashita K. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. *J Gen Virol.* 1991; 72 (Pt 6):1401-1408. doi:10.1099/0022-1317-72-6-1401.
60. Caruso A, Caselli E, Fiorentini S, Rotola A, Prandini A, et al. U94 of human herpesvirus 6 inhibits in vitro angiogenesis and lymphangiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. 106, 20446 – 20451. doi:10.1073/pnas.0905535106.
61. Zhen Z, Bradel-Tretheway B, Sumagin S, Bidlack JM, Dewhurst S. The human herpesvirus 6 G protein-coupled receptor homolog U51 positively regulates virus replication and enhances cell-cell fusion in vitro. *Journal of Virology.* 2005. 79: 11914-24. doi:10.1128/JVI.79.18.11914-11924.2005.
62. Bronisz E, Kurkowska-Jastrzebska I. Matrix Metalloproteinase 9 in Epilepsy: The Role of Neuroinflammation in Seizure Development. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:7369020. doi:10.1155/2016/7369020.
63. Kaufer BB, Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr Opin Virol.* 2014; 9:111-118. doi:10.1016/j.coviro.2014.09.010.
64. Arbuckle JH, Medveczky MM, Luka J, et al. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(12):5563-5568. doi:10.1073/pnas.0913586107.
65. Gravel A, Hall CB, Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. *J Infect Dis.* 2013; 207(10):1585-1589. doi:10.1093/infdis/jit060.
66. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K, et al. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 is the major mode of congenital human herpesvirus 6 infection. *Pediatrics.* 2008; 122(3):513-520. doi:10.1542/peds.2007-2838.
67. Dantuluri KL, Konvinse KC, Crook J, Thomsen IP, Banerjee R: Human herpesvirus 6 detection during the evaluation of sepsis in infants using the FilmArray meningitis/encephalitis panel. *J Pediatr.* 2020, 223:204-206. doi:10.1016/j.jpeds.2020.03.023.
68. Kharbat AF, Lakshmi-Narasimhan M, Bhaskaran S, Parat S. Incidental Detection of Human Herpesvirus-6 in Cerebrospinal Fluid Analysis: To Treat or Not to Treat?. *Cureus.* 2022; 14(6):e25629. Published 2022 Jun 3. doi:10.7759/cureus.25629.

69. Dagna L, Pritchett JC, Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. Future Virol. 2013; 8(3):273-287. doi:10.2217/fvl.13.7.

70. Luppi M, Barozzi P, Morris C, et al. Human herpesvirus 6 latently infects early bone marrow progenitors in vivo. J Virol. 1999; 73(1):754-759. doi:10.1128/JVI.73.1.754-759.1999.

Авторский коллектив:

Дроздовская Полина Андреевна — лаборант-исследователь отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; студентка Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; e-mail: drozdovskaya.p@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; профессор кафедры Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; руководитель центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru



ВИЧ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Н.В. Немчинова, Т.А. Баирова, А.Ю. Самбялова, Е.В. Беляева, О.А. Ершова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

HIV and antiretroviral drug resistance

N.V. Nemchinova, T.A. Bairova, A.Yu. Sambyalova, E.V. Belyaeva, O.A. Ershova

Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Резюме

В статье представлены современные взгляды на причины формирования лекарственно устойчивых штаммов вируса иммунодефицита человека. Основными причинами неэффективности антиретровирусной терапии являются низкая приверженность пациентов к лечению, отсутствие комбинированной терапии, высокая скорость рекомбинации вируса, что приводит к появлению мутаций лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека. Проведен анализ данных о мутациях лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека, их распространенности в различных популяциях. Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека M184V и K103N обнаруживаются как при приобретенной, так и при передаваемой лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека, данные мутации вызывают лекарственную устойчивость к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и встречаются у людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека. Вследствие высокого распространения лекарственно устойчивых штаммов необходимо тестирование людей с ВИЧ-инфекцией на мутации лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека при неэффективности терапии, а также у пациентов в тех регионах, где высок процент передаваемой лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, субтипы вируса иммунодефицита человека, резистентность к антиретровирусной терапии.

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает медленно прогрессирующее заболевание, приводящее к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). В 2023 г. во всем мире насчитывалось 39,9 млн человек, живущих с ВИЧ, из них 1,4 млн – дети в возрасте от 0 до 14 лет [1]. Согласно Резолюции Генеральной Ассамблеи ООН (8 июня 2016 г.), главы государств и правительства и представители государств и правительств ООН приняли обязательство по завершению эпидемии СПИДа к 2030 г. [2].

Abstract

The article presents modern views on the causes of the formation of drug-resistant HIV strains. The main reasons for the ineffectiveness of antiretroviral therapy are low patient adherence to treatment, lack of combination therapy, and high rate of viral recombination, which leads to the emergence of HIV drug resistance mutations. The data on HIV drug resistance mutations and their prevalence in different populations and in different age groups were analyzed. The most common HIV drug resistance mutations M184V and K103N are found in both acquired and transmitted HIV drug resistance, these mutations cause drug resistance to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and are found in people living with HIV. Due to the high prevalence of drug-resistant strains, testing of people with HIV infection for HIV drug resistance mutations is necessary in cases of treatment failure and in patients in areas where the percentage of transmitted drug resistance is high.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV subtypes, HIV drug resistance.

Для подавления вируса и ограничения его передачи применяется антиретровирусная терапия (АРТ). Согласно объединенной программе Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), 77% всех людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, получают АРТ, в том числе 83% беременных женщин и 57% детей в возрасте 0–14 лет, живущих с ВИЧ. Вирусной суппресии достигли 93% людей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, или 72% от всех людей, живущих с ВИЧ [1].

В 2023 г. в России АРТ получали 61,3% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. При этом неопределенная вирусная нагрузка достигнута у 77,2% пациентов, получавших АРТ, или у 48,9% от числа людей, живущих с диагнозом «ВИЧ-инфекция» [3]. Среди детей с ВИЧ-инфекцией охват и результативность лечения в России лучше, чем у взрослых. Так, по данным на 2017 г., в Российской Федерации 99% всех детей, имеющих диагноз «ВИЧ-инфекция», находятся на диспансерном наблюдении, среди них более 90% получают АРТ, неопределенная вирусная нагрузка достигнута у 88% детей [4].

Одной из причин затруднения ликвидации ВИЧ к 2030 г. может явиться формирование лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ. Выделяют три категории лекарственной устойчивости ВИЧ: 1) приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ (мутации ВИЧ возникают в результате репликации вируса среди лиц, получающих антиретровирусные препараты (АРВП)); 2) передаваемая лекарственная устойчивость ВИЧ (инфицирование ВИЧ, имеющим мутации лекарственной устойчивости); 3) лекарственная устойчивость ВИЧ до лечения (лекарственно устойчивый вирус, обнаруженный у лиц, ранее не принимавших АРВП и начавших АРТ, или у лиц, ранее принимавших АРВП, которые начинают или возобновляют АРТ первого ряда), таким образом, третья категория объединяет в себе первые две [6].

Цель исследования – провести поиск и анализ данных литературы о ВИЧ и его мутациях, детерминирующих формирование лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Выполнен структурированный поиск литературы в период с 2004 по 2024 г. в базах данных PubMed, WoS и Scopus с использованием комбинации ключевых слов: «ВИЧ», «субтипы ВИЧ», «антиретровирусная терапия», «фармакорезистентные штаммы ВИЧ», «мутации лекарственной устойчивости ВИЧ».

Вирус иммунодефицита человека: подтипы, рекомбинантные формы ВИЧ и их распространность в различных регионах

ВИЧ принадлежит к семейству *Retroviridae*, подсемейству *Orthoretrovirinae* и роду *Lentivirus*. В настоящее время выделяют 2 генетически различных типа лентивируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

ВИЧ 1 типа имеет большее значение в возникновении эпидемии во всем мире. Источником данного типа вируса была межвидовая передача вируса иммунодефицита обезьян (SIV) человеку. Выявлены популяции шимпанзе (*Pan troglodytes troglodytes*) на юге Камеруна, носящие SIV, наиболее тесно свя-

занные с пандемической линией ВИЧ-1, группы М [7]. Межвидовые передачи привели к появлению отдельных групп ВИЧ-1: М, О, Н, Р. Наибольший вклад в развитие пандемии внесла группа М, а группы О, Н и Р не получили широкого распространения и в основном ограничены Камеруном. Центром происхождения пандемической группы М ВИЧ-1 был район Киншасы (на территории современной Демократической Республики Конго). Выделяют 9 субтипов группы М: А – D, F – H, J, K [8].

ВИЧ 2 типа впервые обнаружен в 1986 г. у 2 португальских пациентов. Его источником является вирус иммунодефицита обезьян дымчатых мангобеев (SIVsmm). ВИЧ-2 распространен в Западной Африке, но присутствует в Европе, главным образом его выявляют у пациентов, проживающих в Португалии, Франции, Индии и Соединенных Штатах Америки. Выделяют 9 групп ВИЧ-2, идентифицируемых по буквам от А до I. Передача ВИЧ-2 происходит реже, чем ВИЧ-1, что связано с низкой вирусной нагрузкой при инфекциях ВИЧ-2 [9].

Зарождение различными штаммами ВИЧ-1, одновременное (коинфекция) или последовательное (суперинфекция), то есть так называемая двойная инфекция, может привести к образованию рекомбинантных вирусов, тем самым еще больше увеличивая генетическое разнообразие ВИЧ-1 [10]. Рекомбинация позволяет вирусу уклоняться от иммунной системы хозяина и антиретровирусного лечения [11, 12].

Рекомбинант – это вирусная последовательность, содержащая участки 2 или более различных родительских штаммов [11]. Процесс генетической рекомбинации лежит в основе появления «мозаичных» штаммов, называемых циркулирующими рекомбинантными формами (circulating recombinant form, CRF). То есть CRF представляет собой комбинацию вирусных геномов разных субтипов у людей с двойной инфекцией. Когда эти рекомбинанты передаются и распространяются среди населения, их признают штаммами, циркулирующими в эпидемии ВИЧ, и классифицируют как CRF. Вирус должен быть обнаружен как минимум у 3 эпидемиологически не связанных индивидуумов и полностью секвенирован [10, 11]. CRF довольно распространены. На сегодняшний день в базе данных последовательностей ВИЧ Лос-Аламосской национальной лаборатории (США) идентифицировано и обновлено 154 CRF [13]. Они обозначаются последовательной нумерацией по мере их обнаружения и сообщения и по рекомбинантным субтипам, образующим геномную структуру [10, 11]. Наиболее распространенные CRF в глобальной эпидемии ВИЧ-1 являются CRF01_AE и CRF02_AG. CRF, состоящие из 3 и более различных субтипов ВИЧ-1, обозначаются как «срх» (complex, комплекс) [10].

Кроме того, существует другой вариант рекомбинантных форм ВИЧ – уникальные рекомбинантные формы (unique recombinant form, URF), которые состоят из смеси субтипов, имеющих уникальные точечные разрывы, сформировавшиеся при рекомбинации. В отличие от CRF, их образцы были получены только один раз от одного человека с множественной инфекцией [11].

Рекомбинация между субтипами ВИЧ-1 может привести к созданию новых эпидемиологически важных штаммов-основателей. Оценка всех случаев заражения ВИЧ-1 во всем мире в 2010 – 2015 гг. показывает, что субтип С ответственен за 46,6% инфекций, субтип В – за 12,1%, субтип А – за 10,3%, субтип G – за 4,6%, субтип D – за 2,7%, все вместе F, H, J, K – за 0,9%, CRF02_AG – за 7,7%, CRF01_AE – за 5,3%, другие CRF – за 3,7% и URF – за 6,1% [10]. В глобальном масштабе субтип В наиболее распространен в Америке, Европе, Северной Африке и Океании, субтип С – в Южной Африке и Индии, субтип А – в России и странах бывшего СССР, а также некоторых частях Восточной Африки, CRF01_AE – в Азии и CRF02_AG – в Западной и Центральной Африке [10 – 12]. В России наиболее распространен субсубтип A6 (IDU-A), который ранее классифицировали как A1 [14]. Филогенетика показала, что «русский A1» отличается от африканского A1, что привело к классификации субсубтипа A6 внутри субтипа A [15].

Генетическая изменчивость ВИЧ-1 способна влиять на способ передачи и взаимодействие между вирусом и клеткой-мишенью, клиническое течение самой инфекции и реакцию на лечение, о чем свидетельствуют специфичные для субтипа различия в скорости передачи и прогрессирования заболевания [10]. Рекомбинация может привести к появлению вариантов, устойчивых к АРВП [12].

По данным Sarafianos S.G. et al. (2004), регистрируется рост количества субтипов ВИЧ-1, устойчивых к АРТ, особенно вызванных быстрой и склонной к ошибкам репликацией вируса. Так, за один цикл репликации вирус накапливает одну нуклеотидную мутацию [16]. Nastri B.M. et al. (2023) высказывают предположение, что у нелеченых людей каждый день вырабатывается экспоненциальное количество вирионов, что приводит к бесчисленным вариантам вируса [17].

Таким образом, высокая скорость рекомбинации, быстрая и подверженная ошибкам репликация вируса определяют появление значительного количества различных штаммов ВИЧ-1, резистентных к АРТ. ВИЧ-1 вносит наибольший вклад в развитие эпидемии ВИЧ/СПИД во всем мире. В связи с этим представленная ниже информация акцентирована на данный тип ВИЧ.

АРВП, ВИЧ и лекарственная устойчивость

В настоящее время применяется комплексная схема терапии ВИЧ-инфекции [18]. АРТ может включать комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов интегразы (ИИ) и ингибиторов слияния. Обычно два НИОТ используются в сочетании с препаратом другой группы, например ННИОТ, ИИ или ИП [17, 18].

Данные группы препаратов воздействуют на разные этапы жизненного цикла вируса. НИОТ и ННИОТ препятствуют превращению РНК ВИЧ в провирусную ДНК, ингибируя полимеразную активность обратной транскриптазы ВИЧ [17]. Производству зрелых вирулентных вирионов препятствуют ИП, они не блокируют инфицирование вирусными частицами, но в присутствии ИП образуются только неинфекционные и незрелые вирусные частицы [19]. Интеграза ВИЧ катализирует вставку вирусной ДНК в геном хозяина. Ингибиторы интегразы блокируют этап переноса цепи интеграции вирусной ДНК в геном хозяина. Ингибиторы слияния предотвращают проникновение вируса в клетку, связывая CCR5 и gp41 [17].

Из широкого спектра лекарственных препаратов, направленных на борьбу с ВИЧ-инфекцией, лекарственная устойчивость чаще формируется к ННИОТ и НИОТ [20, 21]. Мутация лекарственной устойчивости к НИОТ M184I/V часто идентифицируется во всех основных субтипах ВИЧ [22]. Данная мутация вызывает устойчивость к ламивидину, эмтрицитабину, а также при наличии дополнительных мутаций резистентности – к абакавиру [23, 24]. Кроме того, высокая частота встречаемости в различных субтипах ВИЧ наблюдается у мутации лекарственной устойчивости K103N к ННИОТ, вызывающей резистентность к эфавирензу и невирапину [23]. Некоторые мутации лекарственной устойчивости ВИЧ характерны для определенных субтипов. Сообщается о резистентности к ННИОТ у субсубтипов A6, A1, CRF02_AG с характерными для данных штаммов мутациями лекарственной устойчивости ВИЧ G190S, K103N, K101E, E138Q. Субсубтипы A6, A1, субтип G имеют характерные для них мутации лекарственной устойчивости к НИОТ A62V, K65R, M41L, D67N, T215F. К ИП возникала резистентность в субтипах B, G с мутациями лекарственной устойчивости L90M, I54AV [15, 22, 25].

Отмечаются более высокие риски обнаружения передаваемых мутаций лекарственной устойчивости при заражении определенным штаммом ВИЧ. Так, жители Израиля младше 50 лет, являющиеся носителями субтипа A1, имели самый вы-

сокий риск развития передаваемых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ [22]. Кроме того, исследователи из Пекина отмечают, что пациенты в возрасте 40 – 59 лет с субтипов CRF08_BC были идентифицированы как имеющие более высокий риск получения передаваемых мутаций лекарственной устойчивости [26].

Вместе с тем, авторы свидетельствуют о наличии в определенном субтипе мутаций ВИЧ, детерминирующих приобретенную лекарственную устойчивость. Так, в провинции Сычуань (Китай) вероятность лекарственной резистентности среди пациентов с неэффективностью АРТ была выше при субтипе CRF01_AE [21].

Многие авторы отмечают низкую частоту встречаемости мутаций лекарственной устойчивости к ИП, которая вызвана высоким генетическим барьером данной группы препаратов [24, 27].

К препаратам группы ингибиторов интегразы также могут формироваться мутации лекарственной устойчивости, при этом препараты первого поколения менее устойчивы к формированию мутаций, чем препараты второго поколения. К препаратам первого поколения относят ралтегравир и элвитетгравир. Восприимчивость к ралтегравиру снижает мутации N155H, Q148R, Y143R, которые также обуславливают перекрестную устойчивость к элвитетгравиру, за исключением мутации Y143C/R. Для препаратов второго поколения (долутегравир, биктегравир, каботегравир) характерна мутация лекарственной устойчивости Q148R/H [17, 28].

Препарат из группы ингибиторов слияния, энфувиртид, обладает низким генетическим барьером, при появлении одной мутации восприимчивость к энфувиртиду снижается примерно в 10 раз, тогда как 2 мутации приводят к снижению восприимчивости примерно в 100 раз. Наиболее распространенными мутациями для данного препарата являются G36DEV, V38EA, Q40H, N42T и N43D [17].

Фактором развития лекарственной устойчивости к АРВП является наличие гистогематических барьеров, то есть лекарства не могут проникать во все ткани и клетки с одинаковой эффективностью и могут существовать «убежища» лекарств. Поэтому устойчивость к АРВП может развиться относительно быстро, если не применять комбинированную терапию [29]. При этом стоит учитывать лекарственные взаимодействия, которые могут препятствовать эффективной терапии в результате увеличения или уменьшения концентрации лекарственных препаратов. Кроме того, при выборе схемы терапии необходимо принимать во внимание длительность поддержания необходимой концентрации препарата в крови, то есть фармакологический барьер резистентности. Чем он выше, тем мень-

ше риск развития мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ даже при пропуске очередного приема препарата [28].

Высокая частота мутаций ВИЧ и низкая приверженность лечению у пациентов с ВИЧ-инфекцией способствуют распространению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ [5, 17, 30]. На приверженность пациента наблюдению и лечению влияют его отношение к заболеванию, сложность принимаемых схем терапии и наличие побочных эффектов, состояние психического здоровья, употребление психоактивных веществ, семейное положение, социальный статус, проживание в сельской или городской местности [28, 31]. Кроме того, приверженность лечению варьирует в зависимости от региона проживания, а также от возраста людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Так, в Руанде в 2011 г. антиретровирусную терапию получали 93% взрослых и 52% от всех ВИЧ-инфицированных детей [32]. В Камеруне приверженность лечению среди подростков составляет, по разным данным, от 25,2% до 74,9% [33]. Низкая приверженность и неоптимальная антиретровирусная терапия, детерминирующая развитие фармакорезистентности, могут приводить к селекции устойчивых к препаратам вирусов. При репликации вируса в присутствии субоптимальных концентраций лекарственного препарата отбираются устойчивые к данному препарату вирусы, которые имеют преимущество по сравнению с вирусом дикого типа при размножении в присутствии лекарств, что приводит к дальнейшему накоплению мутаций лекарственной устойчивости [17]. К одной из причин вариативности концентрации препаратов в плазме крови и, как следствие, неэффективности терапии следует отнести генетические особенности людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, а именно наличие полиморфных вариантов в генах – метаболизаторах и генах – транспортерах АРВП [34, 35].

Также распространению и увеличению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ способствует ВИЧ-инфекция у беременных, у которых физиологически во время беременности подавляется иммунная функция [36], а также особенности применения профилактической комбинированной АРТ у беременных для снижения риска передачи инфекции плоду. Препараты, назначаемые для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, при их неоптимальном введении могут привести к появлению лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ с дальнейшей их передачей ребенку и появлением неблагоприятных клинических эффектов [37 – 40].

Таким образом, низкая приверженность к терапии и отсутствие комбинированной терапии, субоптимальные концентрации препаратов в крови пациента, длительный характер ВИЧ-инфекции,

быстрый жизненный цикл вируса и высокая частота мутаций, характерная для РНК-вируса, определяют формирование мутаций лекарственной устойчивости вируса и, как следствие, формирование фармакорезистентных штаммов.

Распространенность лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ в разных странах и популяциях

Как указано выше, ВОЗ рекомендует выделять 3 категории лекарственной устойчивости ВИЧ у лиц, живущих с ВИЧ, однако результаты литературного поиска свидетельствуют о наличии анали-

за распространенности лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ в 2 категориях лиц, живущих с ВИЧ. К первой категории относят лиц, у которых мутации ВИЧ возникают на фоне проводимой АРТ, – это так называемая приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ. Ко второй категории относят лиц, инфицированных ВИЧ и уже имеющих мутации лекарственной устойчивости, – передаваемая лекарственная устойчивость ВИЧ. В таблице представлены данные о штаммах и мутациях ВИЧ, детерминирующих лекарственную резистентность у обеих категорий ВИЧ-положительных пациентов в разных странах мира.

Таблица

Данные по преобладающим штаммам и мутациям лекарственной устойчивости и их распространенности у взрослых с ВИЧ-инфекцией

Страна	Преобладающие штаммы ВИЧ	Категория лекарственной устойчивости ВИЧ				Ссылка	
		передаваемая		приобретенная			
		распространенность	распространенные мутации	распространенность	распространенные мутации		
Россия	Субсубтип А6	Нет данных	Нет данных	Нет данных	M184V, K65R, K103N, Y181C, G190A, K101E, M46I/L/V, I50V/L	[15]	
Россия (Ленинградская область)	Субсубтип А6	Нет данных	Нет данных	95,79% *	M184V, Q151M, K101E, Y181C, K65R, D67N, K103N, E138A, G190S, V90I	[14]	
Россия (Санкт-Петербург)	Субтипы А1, В, CRF06_cpx	11%	A62V, E138A	Нет данных	Нет данных	[41]	
Россия (ПФО)	Субтипы А1, В, CRF03_AB	3,1%	M46I, K103N, P225H	47,5% *	M184V, T215F, D67N, G190S, K103N, K101E	[42]	
Россия (СФО)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	28,4% в когорте лиц, получающих АРТ	M184V, K103N, G190S, K101E	[20]	
Россия (Иркутская область)	Субтипы А1, В, CRF02_AG	Нет данных	Нет данных	63% *	M184V/I, G190S/A/C, K103N/S, K101E, L74V/I	[43]	
Россия (Приморский край)	Субтипы В, С, А	Нет данных	Нет данных	58,5% *	M184V, L74V, D67N, K70R, Y115F, K103N, V106M, E138A, Y181C	[44]	
Узбекистан	CRF02_AG и субтип А1	2,96%	K103N	77,4% *	M184V/I, K65R, K103N, G190S	[25]	
Китай (Пекин)	Нет данных	6,68%	M41L/LM, M184V/MV/MI, K103N/KN, Y181C/YC	Нет данных	Нет данных	[26]	
Китай (провинция Сычуань)	CRF07_BC, CRF01_AE, CRF08_BC, субтип В и С	Нет данных	Нет данных	5,47% *	K103, M184, A71, Y181, G190, D67, V90, V106	[21]	

Окончание таблицы

Страна	Преобладающие штаммы ВИЧ	Категория лекарственной устойчивости ВИЧ				Ссылка	
		передаваемая		приобретенная			
		распространенность	распространенные мутации	распространенность	распространенные мутации		
Германия	Субтипы B, URF, субтипы A1	17,2%	E138A, K103N, V179D, M41L, T215S, L90M	Нет данных	Нет данных	[27]	
Венгрия	Субтипы B, F, A, C, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF06_cpx	5,8%	M41L, T215E, D30N, I47V, M46L, K103N, P225H, Y181C, T66A	Нет данных	Нет данных	[45]	
Израиль	Субтипы B, A (A6 и A1), субтипы C	12,1%	L90M, A62V, M184IV, K103N, E138A, E138Q	Нет данных	Нет данных	[22]	
Латинская Америка	Субтипы B	7,7%	K101E, K103N, G190A, M184V, M41L, L90M	Нет данных	Нет данных	[46]	
Индия (Манипуур)	Субтипы C, рекомбинантные формы и субтипы B	Нет данных	Нет данных	Нет данных	M184V, T215Y, M41L, V108I, H221Y, M46I, I47V	[47]	

* – в когорте лиц с вирусологической неэффективностью АРТ.

Частота выявления приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ в когорте лиц с вирусологической неэффективностью АРТ варьирует от 5,47% до 95,79%. В работах по изучению приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ в основном не проводится определения мутаций лекарственной устойчивости у людей с ВИЧ до начала терапии (передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ), поэтому не представляется возможным определить точную распространенность приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ. Во всех представленных работах наиболее часто встречаютсями приобретенными мутациями лекарственной устойчивости ВИЧ были M184V, K103N и G190S, при этом больше всего различий по сравнению с другими странами наблюдается для мутаций лекарственной устойчивости в индийской популяции.

Общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ варьирует от 2,96% до 17,2%. Спектр наиболее распространенных передаваемых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ разнороден, чаще всего встречаются мутации K103N, M184V и M41L. В некоторых странах отмечается увеличение числа передаваемой лекарственной устойчивости. Так, общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Китае (Пекин) составила 6,68%, при этом исследователи констатируют увеличение данного показателя по сравнению с предыдущими годами [26]. В Узбекистане наблюдается высокая распространенность как передаваемой, так и приобретенной лекарственной устойчивости:

среди взрослых пациентов, не принимающих АРТ, у каждого была обнаружена по крайней мере одна мутация лекарственной устойчивости ВИЧ. У пациентов, принимающих терапию, 77,4% вирусов содержали хотя бы одну мутацию против одной из групп АРВП [25].

Данные о наиболее распространенных штаммах и мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ в России сопоставимы с общемировыми, но необходимо увеличение количества исследований и публикаций о ВИЧ и мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ, особенно в регионах с его высокой распространённостью, так как в России недостаточно высокий уровень публикаций, особенно в регионах с неблагоприятной ситуацией по ВИЧ [48].

Таким образом, общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ составляет от 2,96% до 17,4%, а частота приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ варьирует от 5,47% до 95,79%. Представленные данные не позволяют проследить различия в наиболее распространенных мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, принимающих АРТ, и у пациентов, планирующих начало АРТ. В обеих категориях лиц, живущих с ВИЧ, встречались мутации M184V и K103N.

Заключение

В настоящее время выявлен широкий спектр мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, формирующий фармакорезистентность к антиретровирусным препаратам, особенно к ненуклеозидным инги-

биторам обратной транскриптазы и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Наиболее часто встречающимися мутациями лекарственной устойчивости для данных групп препаратов являются M184V и K103N, которые обнаруживаются как при приобретенной, так и при передаваемой лекарственной устойчивости. При этом к ингибиторам протеаз и ингибиторам интегразы фармакорезистентность формируется реже вследствие высокого генетического барьера данных препаратов.

К основным причинам формирования лекарственно устойчивых штаммов следует отнести высокую частоту мутаций ВИЧ вследствие быстрой и подверженной ошибкам рекомбинации вируса, а также низкую приверженность пациентов к терапии и лекарственные взаимодействия. Вследствие данных причин создаются субоптимальные концентрации лекарственных препаратов в крови, благоприятные для селекции фармакорезистентных штаммов ВИЧ. Поэтому схема комбинированной АРТ должна подбираться на основе наличия у пациента мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, а также должна предусматривать распространность фармакорезистентных штаммов ВИЧ в конкретной популяции.

Литература

1. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ. ЮНЭЙДС. Доступно по адресу: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Дата обращения: 31.10.2024].
2. Генеральная Ассамблея, Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу: ускоренными темпами к активизации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году: Резолюция, принятая Генеральной Ассамблей, A/RES/70/266, 22 июня 2016. Доступно по адресу: www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf. [Дата обращения: 01.02.2024].
3. Справка ВИЧ в России на 31.12.2023. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Доступно по адресу: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>. [Дата обращения: 31.10.2024].
4. Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: Материалы конференции. СПб.: Человек и его здоровье. – 2018. – С. 9–12.
5. Самбялова, А.Ю. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией / А.Ю. Самбялова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, №. 5. – С. 51–59. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59.
6. HIV drug resistance report 2021. World Health Organization. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. [Дата обращения: 15.02.2024].
7. Keele, B.F. Chimpanzee reservoirs of pandemic and non-pandemic HIV-1 / B.F. Keele, F. Van Heuverswyn, Y. Li et al. // Science. – 2006. – Vol. 313, No. 5786. – P. 523–6. doi: 10.1126/science.1126531.
8. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard et al. // Science. – 2014. – Vol. 346, No. 6205. – P. 56–61. doi: 10.1126/science.1256739.
9. Visseaux, B. HIV-2 molecular epidemiology / B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron et al. // Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. – 2016. – Vol. 46. – P. 233–240. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.010.
10. Giovanetti, M. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview / M. Giovanetti, M. Ciccozzi, C. Parolin et al. // Pathogens. – 2020. – Vol. 9, No. 12. – P. 1072. doi: 10.3390/pathogens9121072.
11. Bbosa, N. HIV subtype diversity worldwide / N. Bbosa, P. Kaleebu, D. Ssemwanga // Current Opinion in HIV and AIDS. – 2019. – Vol. 14, No. 3. – P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
12. Zhang, M. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic / M. Zhang, B. Foley, A.K. Schultz et al. // Retrovirology. – 2010. – Vol. 7. – P. 25. doi: 10.1186/1742-4690-7-25.
13. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Доступно по адресу: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfdb/crfs.comp>. [Дата обращения: 05.11.24].
14. Щемелев, А.Н. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области / А.Н. Щемелев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – №. 1. – С. 28–37. doi: 10.36233/0372-9311-216.
15. Schlosser, M. HIV-1 sub-subtype A6: settings for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia / M. Schlosser, V.V. Kartashov, V.H. Mikkola et al. // Viruses. – 2020. – Vol. 12, No. 4. – P. 475. doi: 10.3390/v12040475.
16. Sarafianos, S.G. Designing anti-AIDS drugs targeting the major mechanism of HIV-1 RT resistance to nucleoside analog drugs / S.G. Sarafianos, S.H. Hughes, E. Arnold // The international journal of biochemistry & cell biology. – 2004. – Vol. 36, No. 9. – P. 1706–15. doi: 10.1016/j.biocel.2004.02.027.
17. Nastri, B.M. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastri, P. Pagliano, C. Zannella et al. // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11, No. 1. – P. 221. doi: 10.3390/microorganisms11010221.
18. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Доступно по адресу: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyih-2020/>. [Дата обращения: 07.03.2024].
19. Ghosh, A.K. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS / A.K. Ghosh, H.L. Osswald, G. Prato // Journal of medicinal chemistry. – 2016. – Vol. 59, No. 11. – P. 5172–208. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697.
20. Shtrek, S. Prevalence and Spectrum of HIV-1 Resistance Mutations in the Siberian Federal District / S. Shtrek, L. Levakhina, A. Blokh et al. // Viruses. – 2022. – Vol. 14, No. 10. – P. 2117. doi: 10.3390/v14102117.
21. Dong, K. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance among Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Sichuan, China, 2010–2016 / K. Dong, L. Ye, Y. Leng et al. // Tohoku J. Exp. Med. – 2019. – Vol. 247, No. 1. – P. 1–12. doi: 10.1620/tjem.247.1.
22. Wagner, T. Epidemiology and Transmitted HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Individuals in Israel, 2010–2018 / T. Wagner, N.S. Zuckerman, T. Halperin et al. // Viruses. – 2021. – Vol. 14, No. 1. – P. 71. doi: 10.3390/v14010071.
23. Wensing, A.M. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silber-

- stein et al. // Topics in antiviral medicine. — 2022. — Vol. 30, No. 4. — P. 559-574.
24. Мирджамалова, Ф.О. Случаи развития множественной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у детей в Новосибирской области / Ф.О. Мирджамалова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2012. — Т. 32, № 6. — С. 46-54.
25. Mamatkulov, A. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan / A. Mamatkulov, E. Kazakova, N. Ibadullaeva et al. // AIDS research and human retroviruses. — 2021. — Vol. 37, No. 1. — P. 38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.
26. Li, R. Prevalence of transmitted drug resistance among ART-naïve HIV-infected individuals, Beijing, 2015-2018 / R. Li, C. Song, D. Chen et al. // J. Glob. Antimicrob. Resist. — 2022. — Vol. 28. — P. 241-248. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.017.
27. Machnowska, P. German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort / P. Machnowska, K. Meixenberger, D. Schmidt et al. // PLoS One. — 2019. — Vol. 14, No. 1. — P. e0209605. doi: 10.1371/journal.pone.0209605.
28. Ожмелова, Е. Н. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции / Е. Н. Ожмелова, М. Р. Бобкова // Вопросы вирусологии. — 2022. — Т. 67, № 3. — С. 193-205. doi: 10.36233/0507-4088-113.
29. Perelson, A.S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A.S. Perelson, R.M. Ribeiro // BMC biology. — 2013. — Vol. 11. — P. 96. doi: 10.1186/1741-7007-11-96.
30. Лебедева, Н.Н. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России / Н.Н. Лебедева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2018. — Т.10, № 4. — С. 67-75. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75.
31. Самбялова, А.Ю. Лекарственный мониторинг антиретровирусных препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Самбялова А.Ю. [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2024. — Т. 9, № 3. — С. 102-110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10.
32. Mutwa, P.R. Long-term effectiveness of combination antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance in HIV-1-infected children and adolescents in Rwanda / P.R. Mutwa, K.R. Boer, J. Rusine et al. // The Pediatric infectious disease journal. — 2014. — Vol. 33, No. 1. — P. 63-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31829e6b9f.
33. Fokam, J. Archiving of mutations in HIV-1 cellular reservoirs among vertically infected adolescents is contingent with clinical stages and plasma viral load: Evidence from the EDCTP-READY study / J. Fokam, M.L. Mpouel Bala, M.M. Santoro et al. // HIV medicine. — 2022. — Vol. 23, No. 6. — P. 629-638. doi: 10.1111/hiv.13220.
34. Самбялова, А.Ю. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов / А.Ю. Самбялова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2021. — Т. 6, № 6-2. — С. 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6-6-2.12.
35. Самбялова, А.Ю. Некоторые фармакогенетические аспекты гена ABCB1 в вариативности концентрации лопинавира / ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: pilotное исследование / А.Ю. Самбялова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2022. — Т. 7, №5-1. — С. 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7-5-1.7.
36. Рашидова, М.А. ВИЧ и беременность: реалии XXI века / М.А. Рашидова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2022. — Т. 42, № 2. — С. 10-17. doi: 10.18699/SSMJ20220202.
37. Petrova, A. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates / A. Petrova, A. Vaniarkina, J. Plotnikova et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9.
38. Shugaeva, S. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure / S. Shugaeva, A. Petrova, A. Vaniarkina et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329.
39. Петрова, А. Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция / А. Г. Петрова. — Изд. 2-е, испр. и доп. — Иркутск: ИНЦХТ, 2020. — 256 с.
40. Петрова, А. Г. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и манифестиация ВИЧ-ассоциированной патологии у детей / А. Г. Петрова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 98 – 100.
41. Ингабире, Т. Первичная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге / Т. Ингабире [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 70-79. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79.
42. Казеннова, Е.В. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации / Е.В. Казеннова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 56-66. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66.
43. Пономарева, О. А. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Иркутской области / О. А. Пономарева [и др.] // Лабораторная служба. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 33-37.
44. Елисеева, В.С. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае / В.С. Елисеева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 49-54. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55.
45. Áy, É. Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naïve HIV-positive patients in Hungary / É. Áy, Á. Pocsay, B. Lakatos et al. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 2021. — Vol. 68, No. 2. — P. 87-91. doi: 10.1556/030.2021.01433.
46. Avila-Rios, S. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Avila-Rios, O. Sued, S.Y. Rhee et al. // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, No. 6. — P. e0158560. doi: 10.1371/journal.pone.0158560.
47. Lakhikumar Sharma, A. Prevalence of Drug Resistance Associated Mutations Among the Anti Retroviral Therapy Exposed HIV-1 Infected Individuals in Manipur, Northeast India / A. Lakhikumar Sharma, T. Ramsing Singh, K. Ranjana Devi et al. // Current HIV research. — 2016. — Vol. 14, No. 4. — P. 360-70. doi: 10.2174/1570162x14666160401131426.
48. Gray Neils, M.E. A geospatial bibliometric review of the HIV/AIDS epidemic in the Russian Federation / M.E. Gray Neils, H.OI Pfaeffle, A.T. Kulatti et al. // Frontiers in public health. — 2020. — Vol. 8. — P. 75. doi: 10.3389/fpubh.2020.00075.

References

- Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet. UNAIDS. Available from: <https://www.unaids.org/ru/resources/factsheet>. [Accessed: 31st October 2024].
- UN General Assembly, Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast Track to Accelerating the Fight against HIV and to Ending the AIDS Epidemic by 2030: resolution / adopted by the General Assembly, A/RES/70/266, 22 June 2016. Available from: [www.unaids.org/sites/default/files/media_](http://www.unaids.org/sites/default/files/media/)

- asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf. [Accessed: 1st February 2024].
3. Certificate of HIV in Russia dated December 31, 2023. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Available from: <http://www.hivrusia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>. [Accessed: 31st October 2024].
 4. Latysheva, I.B. HIV infection in children in the Russian Federation / I.B. Latysheva, E.E. Voronin // Aktualnye voprosy VICh-infektsii. Okhrana zdorovya materi i rebenka: Materialy konferentsii. SPb.: Chelovek i ego zdorovye. — 2018. — P. 9–12.
 5. Sambyalova, A.Yu. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova // Journal Infectology. — 2022. — Vol. 14, No. 5. — P. 51-59. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59.
 6. HIV drug resistance report 2021. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240038608>. [Accessed: 15th February 2024].
 7. Keele, B.F. Chimpanzee reservoirs of pandemic and non-pandemic HIV-1 / B.F. Keele, F. Van Heuverswyn, Y. Li et al. // Science. — 2006. — Vol. 313, No. 5786. — P. 523–6. doi: 10.1126/science.1126531.
 8. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard et al. // Science. — 2014. — Vol. 346, No. 6205. — P. 56-61. doi: 10.1126/science.1256739.
 9. Visseaux, B. HIV-2 molecular epidemiology / B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron et al. // Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. — 2016. — Vol. 46. — P. 233–240. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.010.
 10. Giovanetti, M. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview / M. Giovanetti, M. Ciccozzi, C. Parolin et al. // Pathogens. — 2020. — Vol. 9, No. 12. — P. 1072. doi: 10.3390/pathogens9121072.
 11. Bbosa, N. HIV subtype diversity worldwide / N. Bbosa, P. Kaleebu, D. Ssemwanga // Current Opinion in HIV and AIDS. — 2019. — Vol. 14, No. 3. — P. 153-160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
 12. Zhang, M. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic / M. Zhang, B. Foley, A.K. Schultz et al. // Retrovirology. — 2010. — Vol. 7. — P. 25. doi: 10.1186/1742-4690-7-25.
 13. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Available from: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfdb/crfs.comp>. [Accessed: 5th November 2024].
 14. Shchemelev, A.N. Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region / A.N. Shchemelev, A.V. Semenov, Y.V. Ostankova et al. // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. — 2022. — Vol. 99, No. 1. — P. 28-37. doi: 10.36233/0372-9311-216.
 15. Schlsser, M. HIV-1 sub-subtype A6: settings for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia / M. Schlsser, V.V. Kartashov, V.H. Mikkola et al. // Viruses. — 2020. — Vol. 12, No. 4. — P. 475. doi: 10.3390/v12040475.
 16. Sarafianos, S.G. Designing anti-AIDS drugs targeting the major mechanism of HIV-1 RT resistance to nucleoside analog drugs / S.G. Sarafianos, S.H. Hughes, E. Arnold // The international journal of biochemistry & cell biology. — 2004. — Vol. 36, No. 9. — P. 1706-15. doi: 10.1016/j.biocel.2004.02.027.
 17. Nastri, B.M. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastri, P. Pagliano, C. Zannella et al. // Microorganisms. — 2023. — Vol. 11, No. 1. — P. 221. doi: 10.3390/microorganisms11010221.
 18. Clinical recommendations. HIV infection in adults. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. Available from: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/>. [Accessed: 7th March 2024].
 19. Ghosh, A.K. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS / A.K. Ghosh, H.L. Osswald, G. Prato // Journal of medicinal chemistry. — 2016. — Vol. 59, No. 11. — P. 5172-208. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697.
 20. Shtrek, S. Prevalence and Spectrum of HIV-1 Resistance Mutations in the Siberian Federal District / S. Shtrek, L. Levakhina, A. Blokh et al. // Viruses. — 2022. — Vol. 14, No. 10. — P. 2117. doi: 10.3390/v14102117.
 21. Dong, K. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance among Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Sichuan, China, 2010-2016 / K. Dong, L. Ye, Y. Leng et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2019. — Vol. 247, No. 1. — P. 1-12. doi: 10.1620/tjem.247.1.
 22. Wagner, T. Epidemiology and Transmitted HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Individuals in Israel, 2010-2018 / T.Wagner, N.S. Zuckerman, T. Halperin et al. // Viruses. — 2021. — Vol. 14, No. 1. — P. 71. doi: 10.3390/v14010071.
 23. Wensing, A.M. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein et al. // Topics in antiviral medicine. — 2022. — Vol. 30, No. 4. — P. 559-574.
 24. Mirdzhamalova, F.O. The case of multi-drug resistant HIV-1 in children of Novosibirsk region / F.O. Mirdzhamalova, Yu.V. Meshcheryakova, Ye.V. Kazaeva et al. // The Siberian Scientific Medical Journal. — 2012. — Vol. 32, No. 6. — P. 46-54.
 25. Mamatkulov, A. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan / A. Mamatkulov, E. Kazakova, N. Ibadullaeva et al. // AIDS research and human retroviruses. — 2021. — Vol. 37, No. 1. — P. 38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.
 26. Li, R. Prevalence of transmitted drug resistance among ART-naive HIV-infected individuals, Beijing, 2015-2018 / R. Li, C. Song, D. Chen et al. // J. Glob. Antimicrob. Resist. — 2022. — Vol. 28. — P. 241-248. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.017.
 27. Machnowska, P. German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort / P. Machnowska, K. Meixenberger, D. Schmidt et al. // PLoS One. — 2019. — Vol. 14, No. 1. — P. e0209605. doi: 10.1371/journal.pone.0209605.
 28. Ozhmegova, E.N. HIV drug resistance: past and current trends / E.N. Ozhmegova, M.R. Bobkova // Problems of Virology (Voprosy Virusologii). — 2022. — Vol. 67, No. 3. — P. 193 – 205. doi: 10.36233/0507-4088-113.
 29. Perelson, A.S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A.S. Perelson, R.M. Ribeiro // BMC biology. — 2013. — Vol. 11. — P. 96. doi: 10.1186/1741-7007-11-96.
 30. Lebedeva, N.N. HIV drug resistance early warning indicators and their assessment in some regions of Russia / N.N. Lebedeva, S.Ya. Zverev, V.V. Kulagin et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2018. — Vol. 10, No. 4. — P. 67 – 75. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75.
 31. Sambyalova, A.Yu. Drug monitoring of antiretroviral drugs in children with perinatal HIV infection / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, A.V. Belskikh et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2024. — Vol. 9, No. 3. — P. 102 – 110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10.
 32. Mutwa, P.R. Long-term effectiveness of combination antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance in HIV-1-infected children and adolescents in Rwanda / P.R. Mut-

- wa, K.R. Boer, J. Rusine et al. // The Pediatric infectious disease journal. — 2014. — Vol. 33, No. 1. — P. 63-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31829e6b9f.
33. Fokam, J. Archiving of mutations in HIV-1 cellular reservoirs among vertically infected adolescents is contingent with clinical stages and plasma viral load: Evidence from the EDCTP-READY study / J. Fokam, M.L. Mpouel Bala, M.M. Santoro et al. // HIV medicine. — 2022. — Vol. 23, No. 6. — P. 629-638. doi: 10.1111/hiv.13220.
34. Sambyalova, A.Yu. The role of pharmacogenetics in Efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2021. — Vol. 6, No. 6-2. — P. 113-124 doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12.
35. Sambyalova, A.Yu. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCB1* gene in lopinavir / ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2022. — Vol. 7, No. 5-1. — P. 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7.
36. Rashidova, M.A. HIV and pregnancy: realities of XXI century / M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov, A.Yu. Marianian et al. // Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal. — 2022. — Vol. 42, No. 2. — P. 10-17 doi: 10.18699/SSMJ20220202.
37. Petrova, A. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates / A. Petrova, A. Vaniarkina, J. Plotnikova et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9.
38. Shugaeva, S. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure / S. Shugaeva, A. Petrova, A. Vaniarkina et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329.
39. Petrova, A.G. Perinatal HIV infection / A.G. Petrova. — 2 ed., rev. and add. — Irkutsk: INCHT, 2020. — 256 p.
40. Petrova, A.G. Options for the progression of perinatal HIV infection and the manifestation of HIV-associated pathology in children / A.G. Petrova, S.V. Smirnova, V.T. Kiklevich et al. // Siberian Medical Journal. — 2009. — Vol. 87, No. 4. — P. 98 – 100.
41. Ingabire, T. Primary HIV drug resistance among newly HIV type-1 diagnosed patients in St. Petersburg / T. Ingabire, A.V. Semenov, E.V. Esaulenko et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2021. — Vol. 13, No. 1. — P. 70 – 79 doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79.
42. Kazennova, Ye.V. Analysis of HIV drugs resistance in Privolzhskiy federal district of the Russian Federation / Ye.V. Kazennova, I.A. Lapovok, A.V. Lebedev et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2015. — Vol. 7, No. 3. — P. 56 – 66 doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66.
43. Ponomareva, O.A. Genetic diversity of HIV-1 on the territory of Irkutsk region / O.A. Ponomareva, A.O. Revizor, E.A. Kruglova et al. // Laboratory Service. — 2016. — Vol. 5, No. 1. — P. 33 – 37.
44. Eliseeva, V.S. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Primorsky region / V.S. Eliseeva, S.P. Kruglyak, L.F. Sklyar et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2015. — Vol. 7, No. 2. — P. 49-54. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55.
45. Áy, É. Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naive HIV-positive patients in Hungary / É. Áy, Á. Pocsay, B. Lakatos et al. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 2021. — Vol. 68, No. 2. — P. 87-91. doi: 10.1556/030.2021.01433.
46. Avila-Rios, S. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Avila-Rios, O. Sued, S.Y. Rhee et al. // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, No. 6. — P. e0158560. doi: 10.1371/journal.pone.0158560.
47. Lakhikumar Sharma, A. Prevalence of Drug Resistance Associated Mutations Among the Anti Retroviral Therapy Exposed HIV-1 Infected Individuals in Manipur, Northeast India / A. Lakhikumar Sharma, T. Ramsing Singh, K. Ranjana Devi et al. // Current HIV research. — 2016. — Vol. 14, No. 4. — P. 360-70. doi: 10.2174/1570162x14666160401131426.
48. Gray Neils, M.E. A geospatial bibliometric review of the HIV/AIDS epidemic in the Russian Federation / M.E. Gray Neils, H.O.I Pfaffle, A.T. Kulatti et al. // Frontiers in public health. — 2020. — Vol. 8. — P. 75. doi: 10.3389/fpubh.2020.00075.

Авторский коллектив:

Немчинова Надежда Владимировна — лаборант-исследователь лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)20-73-67,
e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

Баирова Татьяна Ананьевна — заведующий лабораторией персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н.; тел.: 8(3952)20-73-67; e-mail: tbairova38@mail.ru

Самбялова Александра Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)20-73-67,
e-mail: sambialova95@mail.ru

Беляева Елена Владимировна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Ершова Оксана Александровна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: oksana111088@mail.ru



ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ВЗРОСЛЫХ

Т.В. Антонова¹, О.Е. Побегалова¹, О.В. Горчакова¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Problems of viral gastroenteritis in adults

T.V. Antonova¹, O.E. Pobegalova¹, O.V. Gorchakova¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Обзор посвящен актуальной проблеме современной инфектологии – вирусным гастроэнтеритам. Совершенствование методов лабораторной диагностики позволило идентифицировать значительное число вирусных патогенов, для которых установлено или допускается развитие гастроэнтерита. Основными возбудителями являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы и др., при этом лидирующее положение в развитии спорадических случаев и вспышек гастроэнтерита занимает норовирус.

Для взрослых характерно преимущественно нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение заболевания. Основным фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода вирусного гастроэнтерита у взрослых является любое иммунодефицитное состояние, в связи с чем необходимо принимать во внимание возраст больного, коморбидную патологию, применение иммуносупрессивной терапии.

Особенно уязвимой группой являются онкологические больные и реципиенты трансплантации солидных органов и стволовых клеток крови. У таких больных вирусный гастроэнтерит часто приобретает хроническую форму с длительным периодом вирусогенеза, что нередко сопровождается мутацией вируса. В свою очередь, вирусная инфекция может оказывать влияние на течение неинфекционной патологии и терапевтическую тактику, приводя к необходимости отмены иммуносупрессивных препаратов и обуславливая развитие посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова: вирусный гастроэнтерит, норовирус, пожилые пациенты, первичный и вторичный иммунодефицит, реципиенты трансплантаций.

Введение

Несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые в общественном здравоохранении в XX в., по оценкам Всемирной организации здравоохранения инфекции остаются глобальной проблемой. В обзоре, посвященном перспективам инфекционной патологии в XXI в., подчеркивается, что они

Abstract

The review is devoted to a challenging problem of modern infectiology – viral gastroenteritis. The improvement of laboratory diagnostic methods has made it possible to identify a significant number of viral pathogens for which gastroenteritis has been established or is considered possible. The main pathogens are rotaviruses, noroviruses, sapoviruses, astroviruses, etc., while norovirus is the primary cause of sporadic cases and outbreaks of gastroenteritis.

Adults experience a predominantly mild and short-term self-limiting course of the disease. The main risk factor for severe course and unfavorable outcome of viral gastroenteritis in adults is any immunodeficiency condition, and therefore the patient's age, concomitant diseases, and the use of immunosuppressive therapy should be taken into account.

Cancer patients and recipients of solid organ and blood stem cell transplantation are a particularly vulnerable group. In these patients, viral gastroenteritis often becomes chronic with a long period of viral shedding, which is frequently accompanied by the virus mutation. In turn, a viral infection can affect the course of non-infectious diseases and therapeutic approach, resulting in the need to discontinue immunosuppressive agents and causing post-transplant complications.

Key words: viral gastroenteritis, norovirus, elderly patients, primary and secondary immunodeficiency, transplant recipients.

по-прежнему будут оставаться важной проблемой здравоохранения, прежде всего, из-за снижения иммунокомпетентности в результате старения населения, широкого применения химиотерапии при новообразованиях и аутоиммунной патологии, а также лучшего выживания лиц с первичными иммунодефицитами [1]. По результатам

другого исследования высказано суждение о том, что в XXI в. особую озабоченность будет вызывать острую диарею у взрослых и детей [2].

В клинической практике существует собирательное понятие «Острые кишечные инфекции» (ОКИ), возбудителями которых могут быть вирусы, бактерии и простейшие. Однако в большинстве случаев ОКИ остаются без этиологической расшифровки и регистрируются по синдромальному диагнозу – острые гастрит, энтерит, колит, а также их комбинации. По мнению большинства исследователей, одной из наиболее распространенных патологий человека является острый гастроэнтерит различной этиологии, не всегда уточненной [3, 4].

В Российской Федерации острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости и по экономической значимости. В свою очередь, доля кишечных инфекций неустановленной этиологии в 2023 г. среди всех ОКИ составила 64,5% [5]. На данный показатель влияют разнообразные факторы, в том числе подходы к лабораторному обследованию больных кишечными инфекциями в медицинской организации, качество выполнения мероприятий преаналитического этапа обследования и др.

Совершенствование микробиологических и вирусологических методов позволило идентифицировать новые возбудители ОКИ. Многочисленные данные последних десятилетий свидетельствуют о преимущественно вирусной этиологии ост锐диареи у детей и взрослых (примерно в 75% случаев), как в индустримальных, так и развивающихся странах [4, 6, 7]. Примером может служить Сахалинская область, где в период с 2011 по 2019 г. произошло значимое увеличение вирусных ОКИ с 44% до 75% [8].

В РФ почти половина случаев ОКИ установленной этиологии (44,62%) в 2023 г. приходится на ротавирусную инфекцию. Отмечен рост заболеваемости норовирусной инфекцией, в 2022 г. он составил 29,98 случаев на 100 тыс. населения, в 2023 г. – уже 34,51 случаев 100 тыс. населения, что превышает среднемноголетний показатель в 2 раза [5].

В большинстве исследований, посвященных вирусным ОКИ, отмечают их глобальное распространение, лидирующее положение среди актуальной инфекционной патологии вообще и в большей степени в педиатрической практике. Ротавирус (*Rotavirus*) – наиболее частая и изученная причина тяжелой диареи у детей в возрасте до 5 лет. Исторически ротавирус был наиболее распространённой причиной тяжёлого течения болезни у детей младшего возраста во всём мире. Бесспорным достижением следует признать создание вакцин против ротавирусной инфекции, они лицензиро-

ваны и с 2006 г. успешно применяются. Эти препараты уже значительно снизили заболеваемость детей ротавирусной инфекцией в странах, где они широко используются [6, 7].

Частое выявление неверифицированных острых гастроэнтеритов побуждало к поискам новых вирусов – возбудителей ОКИ. С тех пор как норовирус (*Norovirus*) в 1972 г. был идентифицирован как причина гастроэнтерита, количество вирусных агентов, ассоциированных с диарейными заболеваниями у людей, неуклонно росло. При этом увеличивается не только число новых вирусов-возбудителей, но и новых штаммов известных патогенов [9].

Бессспорно, важную роль играет совершенствование методов диагностики вирусных кишечных инфекций, внедрение в практику молекулярно-генетических исследований кала методами амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и др. Так, широкое применение в практике метода ОТ-ПЦР позволило идентифицировать норовирусы в клинических образцах, а также в продуктах питания, воде и других образцах окружающей среды. Это значительно увеличило число подтвержденных ОКИ вирусной этиологии.

Исследование кала или ректального мазка методом иммуноферментного анализа позволяет обнаруживать антигены возбудителей ОКИ. К экспресс-методам относятся иммунохроматографическое исследование кала, реакция латекс-агглютинации, иммунофлуоресцентный анализ.

Имеется успешный опыт применения мультиплексных ПЦР-панелей для выявления как бактериальных, так и вирусных патогенов [10]. Проведено сравнение мультиплексной ПЦР-панели с традиционными методами диагностики острого гастроэнтерита. При анализе 333 образцов, собранных в период с 2019 по 2020 г., частота обнаружения энтеропатогенов в кале была значительно выше при использовании мультиплексной ПЦР-панели по сравнению с традиционными методами диагностики – 39,9% против 15,0% соответственно.

Очевидное преимущество использования мультиплексной ПЦР-панели для тестирования образцов кала на наличие возбудителей инфекционного гастроэнтерита заключается в возможности повысить эффективность их выявления и значительно сократить время получения результата. Так, мультиплексная панель позволила получить результаты исследования в среднем за 2,2 ч, при этом результаты бактериологического посева получены через 77,5 ч и через 22,1 ч – при тестировании на антигены патогенов [11].

Перспективным для верификации инфекций является метагеномный анализ. Он позволяет одновременно обнаруживать и характеризовать

геном всех микроорганизмов, присутствующих в биологическом материале пациента. Метагеномное секвенирование определяет спектр вирусов, включая новые (неизвестные) патогены, присутствующие в кале во время эпизода острой диареи [12]. Ограничением данного метода в настоящее время является его стоимость.

С практической точки зрения, при ОКИ особенно востребованы методы ранней идентификации возбудителя. В этом отношении представляет интерес использование биосенсоров, которые объединяют диагностические возможности биомедицины с современными технологическими достижениями микроэлектроники, оптоэлектроники и нанотехнологий. Например, при биосенсорной диагностике аналитическое устройство, состоящее из биологических элементов и физикохимических компонентов, подает сигнал при обнаружении вирусного антигена [13].

Основные этиологические агенты вирусных гастроэнтеритов – это ротавирусы (*Rotavirus*) и норовирусы (*Norovirus*). Возбудителями ОКИ являются также астровирусы (*Astroviruses*), адено-вирусы (*Adenoviruses*, типы 40 и 41), саповирусы (*Sapovirus*), энтеровирусы (*Enterovirus*) Коксаки и ECHO и некоторые другие.

Выявление новых вирусов в кале пациентов с диареей нуждается в подтверждении их клинического значения при данной патологии. В отношении потенциальных возбудителей вирусных ОКИ нередко имеются противоречивые данные. Примером могут служить бокавирусы (*Human bocavirus*) и пикобирнавирусы (*Picobirnaviruses*). Бокавирус человека рассматривается как этиологический фактор респираторной инфекции, прежде всего у детей. Вместе с тем, вирус обнаруживается в образцах кала при остром гастроэнтерите. Накопленная к настоящему времени информация не позволяет выявить причинно-следственную связь между бокавирусом и гастроэнтеритом [14]. При оценке спектра кишечных вирусов у ВИЧ-инфицированных пациентов с диареей достоверно чаще регистрировали пикобирнавирусы, чем у пациентов без диареи [15]. Между тем в настоящее время продолжается изучение природы пикобирнавирусов, их носителей (резервуаров), условной патогенности у человека, при этом многие вопросы до настоящего времени не имеют ответов [16].

Интересны наблюдения авторов обзора, систематизирующих вирусные гастроэнтериты по 2 эпидемиологическим сценариям [17]:

1) вирусные кишечные инфекции у детей первых лет жизни, повсеместно распространенные, независимо от санитарно-гигиенических и экономических условий, вызванные ротавирусами, адено-вирусами (энтеропатогенные типы 40, 41), астровирусами и калицивирусами (саповирус).

После перенесенного заболевания формируется стойкий постинфекционный иммунитет, который обеспечивает защиту от тяжелого заболевания при повторном заражении;

2) вирусные диареи, вызванные в основном норовирусом, характеризуются эпидемическими вспышками и поражением людей всех возрастов. Значительное антигенное разнообразие этих вирусов объясняет нестойкий кратковременный постинфекционный иммунитет, в связи с чем возможны повторные эпизоды на протяжении жизни.

Возможны спорадические случаи вирусного гастроэнтерита, но чаще заболевание выявляют во время вспышек в замкнутых сообществах, таких как детские сады, дома престарелых, круизные лайнеры и т.п.

В быстром распространении и вспышечном характере норовирусной инфекции имеют значение свойства возбудителя: малая инфицирующая доза, выделение вируса до и в течение нескольких недель после начала заболевания, устойчивость к воздействию обычных дезинфицирующих средств. Широкая температурная устойчивость (от 0 до 60°C) создает условия для развития норовирусной инфекции в холодные сезоны так называемая зимняя рвота [18].

Одним из ведущих звеньев патогенеза ОКИ является развитие воспалительных изменений кишечника различной степени выраженности, повышение секреции и проницаемости стенки тонкой кишки. При вирусных ОКИ снижение ферментативной активности каемчатых энтероцитов приводит к повышению концентрации дисахаридов в просвете кишки, росту осмотического давления, что способствует нарушению процессов реабсорбции воды, электролитов и клинически проявляется развитием диареи. Например, энтеропатогенное действие ротавируса заключается также в повреждении цитоскелета энтероцитов, отторжении микроворсинок и развитии вторичной мальабсорбции. Кроме того, развитие диареи связано со специфическим для ротавируса NSP4-белком, который является энтеротоксином и вызывает секреторную диарею подобно бактериальным токсинам. Норовирусная инфекция приводит к структурным и функциональным изменениям тонкой кишки с развитием осмотического и секреторного компонента диареи [19].

Особенности вирусных кишечных инфекций у взрослых

У взрослых вирусные ОКИ преимущественно имеют нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение. Острый гастроэнтерит, вызванный разными возбудителями, имеет клиническое сходство и верифицируется исключительно с помощью лабораторной диагностики.

При легких формах кишечных инфекций взрослые пациенты часто не обращаются за медицинской помощью или получают ее амбулаторно, нередко без этиологической верификации. Кроме того, распространено бессимптомное течение вирусных ОКИ, при этом пациенты являются скрытыми источниками инфекции.

Нетяжелые формы заболевания лечат в основном симптоматическими средствами. При значимой гиповолемии требуется интенсивная терапия для восстановления водно-электролитного баланса [18].

К 4 наиболее распространенным причинам вирусного гастроэнтерита у взрослых относят: калицивирусы (преимущественно норовирусы), астровирусы, энтеровирусы и ротавирусы. Несмотря на то, что большинство детей младшего возраста встречаются с этими возбудителями и приобретают постинфекционный иммунитет, с возрастом он ослабевает, что приводит к развитию манифестных форм острого гастроэнтерита у взрослых, включая тяжелые формы [20].

По мнению авторов обзора E.J. Anderson, S.G. Weber (2004), ротавирус в течение 30 лет признавался наиболее частой причиной инфекционного гастроэнтерита у детей раннего возраста. При этом роль ротавируса как патогена у взрослых долгое время недооценивалась. Ротавирусная инфекция у взрослых обычно проявляется тошнотой, недомоганием, головной болью, болями в животе, диареей и лихорадкой. Как правило, симптомы проходят быстро. Инфекция также может протекать бессимптомно. Вместе с тем, ротавирусная инфекция у взрослых с ослабленным иммунитетом может иметь тяжелое или затяжное течение, что требует повышенного внимания [21].

В исследовании по оценке распространенности ротавирусной инфекции у взрослых пациентов, госпитализированных по поводу диареи в Чикаго, США, в течение года проведены бактериальные посевы кала и выявление ротавируса методом ИФА. Ротавирус обнаружен в 2,9% случаев, бактериальные патогены (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) выявлены в 3,3%. Следует подчеркнуть, что ротавирус был обнаружен преимущественно у пациентов с иммунодефицитом, в том числе у ВИЧ-инфицированных. Ротавирусная диарея диагностирована у пациентов более старшего возраста чаще, чем бактериальная [22].

В Чешской Республике проведен ретроспективный анализ распространенности ротавирусной инфекции среди различных возрастных групп населения за период с 1998 по 2006 г. За 9 лет большинство заболевших (76–89%) составили дети в возрасте до 5 лет. В этот период было зарегистрировано 6 летальных исходов, непосредственно связанных с ротавирусной инфекцией: 3 случая

у детей в возрасте до 2 лет и 3 случая у пожилых пациентов, заболевание которых было связано со вспышками в домах престарелых [23]. На примере ротавирусной инфекции многие исследователи отмечают, что наиболее уязвимыми к вирусным возбудителям ОКИ являются 2 возрастные группы – дети до 5 лет и лица старше 65 лет.

По мере внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции произошло снижение заболеваемости среди детей, которое, по представленным данным, оказывало влияние на эпидемическую ситуацию и во взрослой популяции, однако в разных регионах оно было неоднозначным. Так, в США примерно через 2 года после внедрения специфической вакцинации детей наблюдалось резкое снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией среди как привитых, так и непривитых детей. Кроме того, вакцинация детей коррелировала со снижением почти на 50% случаев выявления ротавирусов у взрослых с гастроэнтеритом [24].

В Бразилии проведено наблюдение за ротавирусными гастроэнтеритом у взрослых старше 18 лет в течение 8-летнего периода от начала вакцинации детей. Выявлено снижение заболеваемости у детей, однако у взрослых заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом варьировала от 0,7% до 12,9%, и, по мнению авторов, вакцинация детей не оказывала влияния на заболеваемость в старших возрастных группах [25].

В проведенном в Ирландии исследовании оценили влияние вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей на вирусную этиологию гастроэнтерита у людей в возрасте 65 лет и старше в до- и постпрививочное время. Протестирано 22 593 образца кала от пожилых пациентов, в 11% был обнаружен один или более вирусов. Норовирус обнаружен в большинстве случаев – 82%; ротавирус – в 9%, саповирус – в 6%, астровирус – в 3%. Установлено, что в период после вакцинации заболеваемость ротавирусной и норовирусной инфекциями достоверно снизилась в группах пожилых пациентов. Большинство исследователей подтверждают влияние вакцинации на снижение частоты ротавирусного гастроэнтерита у детей, что сократило число источников инфекции и, возможно, способствовало снижению заболеваемости среди пожилых людей [7, 26].

В РФ число привитых против ротавирусной инфекции детей ежегодно увеличивается с момента введения вакцинации в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, но охват целевой когорты в целом по стране как в 2022 г. (7,15%), так и в 2023 г. (12,07%) оставался крайне низким для влияния на эпидемический процесс [5].

В обзоре, опубликованном 8 лет назад под названием «Огромное и разнообразное глобальное

брюха норовирусов», норовирус характеризуется авторами как важный патоген: он является наиболее частой причиной диареи в мире; основным возбудителем алиментарных вспышек заболеваний (в системе общественного питания); ключевой инфекцией, передающейся при оказании медицинской помощи (вспышки в медицинских учреждениях); распространённой причиной диареи, связанной с путешествиями. Отчасти из-за его повсеместного распространения и серьёзного влияния на разнообразные группы населения значительно затруднены противоэпидемические мероприятия [6].

В течение 5 лет в одном из медицинском центров в США были собраны обезличенные данные пациентов с острым гастроэнтеритом. Из 22 наиболее распространенных возбудителей гастроэнтерита в анализ были включены только вирусные патогены: адено-вирус, астровирус, норовирус, ротавирус и саповирус. У 25,5% пациентов острый гастроэнтерит имел вирусную этиологию. Значимо чаще болели дети (73%), реже – взрослые (27%). Во всех возрастных группах наиболее часто регистрировали норовирусную инфекцию, причем ее распространенность среди взрослых была значительно выше, чем у детей [27].

Также в США проанализированы случаи обращения за медицинской помощью пациентов с острым гастроэнтеритом в период с 2014 по 2016 г. При исследовании образцов кала на наличие норовируса, ротавируса, сановируса и астровируса была сформирована репрезентативная выборка пациентов. Среди обратившихся за медицинской помощью преобладали пациенты с норовирусным гастроэнтеритом. Наиболее часто за медицинской помощью обращались дети в возрасте до 5 лет и пожилые люди. В большинстве случаев пациенты нуждались лишь в амбулаторной помощи [28].

Основная информация о характере течения вирусных ОКИ у взрослых основана на анализе заболевания у стационарных пациентов. У взрослых пациентов на тяжесть течения вирусного гастроэнтерита существенное влияние оказывает коморбидность. Кроме того, следует учитывать возможность микст-инфекции. Эти положения подтверждает проспективное когортное исследование, в которое включены 96 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с внебольничным острым гастроэнтеритом в Германии. Образцы кала были исследованы на наличие 26 возбудителей ОКИ. Сопутствующие заболевания оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона. У 79 больных выявлены один или несколько патогенов. Наиболее часто выявляли *Campylobacter* spp. (35%), затем норовирус (23%), *Salmonella* spp. (20%) и ротавирус (15%). У 22% пациентов

было обнаружено более 1 возбудителя. Чаще встречалось одновременное инфицирование пациентов ротавирусной и сальмонеллезной инфекциями. Продолжительность пребывания в больнице не зависела от возбудителя, но была связана с коморбидностью [29].

В США провели проспективное многоцентровое исследование взрослых пациентов с острым гастроэнтеритом на базе отделений неотложной помощи. Образцы сыворотки, ректальные мазки и/или образцы цельного кала были протестированы на наличие обширной группы вирусных, бактериальных и паразитарных патогенов. Патогенные микроорганизмы были обнаружены у 25% из 364 пациентов. Наиболее часто выявляемыми патогенами оказались норовирус (26%), ротавирус (18%) и разновидности сальмонеллы (5,3%) [30].

Проанализированы 78 историй болезни пациентов с ротавирусной инфекцией (средний возраст $47,9 \pm 5,8$ лет), госпитализированных в Кировскую инфекционную клиническую больницу. Диагноз подтвержден обнаружением в кале РНК вируса методом ПЦР и антигена методом ИФА. У 76,9% пациентов диагностирована среднетяжелая форма ротавирусной инфекции с признаками острого гастроэнтерита, у 42% больных в сочетании с катарально-респираторным синдромом. Практически у всех больных (95%) инфекция сопровождалась лихорадкой, в половине случаев – субфебрильной, продолжительностью в среднем $3,1 \pm 0,5$ дня [31].

В исследование, проведенное в г. Новосибирске в 2016 – 2017 гг., включены 1047 пациентов, госпитализированных с острым гастроэнтеритом (за исключением лиц с признаками иммуносупрессии, в том числе ВИЧ-инфицированных). Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики, применяли ПЦР для выявления в фекалиях РНК вирусов. Вирусные диареи составили пятую часть (20,8%), с преобладанием норовирусной инфекции (13,6%). Возраст пациентов с норовирусной инфекцией варьировал от 15 до 89 лет, средний возраст – $32,7 \pm 1,8$ лет. Большинство были лица молодого возраста (59,3%), доля больных среднего возраста – 27,9% и пожилого – 12,8%. У всех пациентов диагностирована среднетяжелая форма с характерными признаками гастроэнтерита, за исключением тяжелой формы в 1 случае [32].

Таким образом, для взрослых пациентов характерны нетяжелые формы заболевания. В то же время есть контингент пациентов, который предрасположен к тяжелому и осложненному течению вирусного гастроэнтерита с риском летального исхода. При этом значительную роль играют вспышки инфекции в коллективах, где находятся пожилые люди.

Вспышки вирусных острых гастроэнтеритов у пожилых пациентов

Повсеместно регистрируют вспышки ротавирусного гастроэнтерита в учреждениях по уходу за престарелыми. Ослабленный иммунитет пожилых пациентов и сопутствующая патология способствуют распространению инфекции и развитию тяжелого течения заболевания, иногда со смертельным исходом.

Описана вспышка ротавирусной инфекции в учреждении по уходу за престарелыми в Бразилии в октябре 2015 г. Заразились 22 пациента (25,9% постояльцев учреждения, средний возраст – 85,5 лет) и 6 представителей персонала (8,5%, средний возраст – 28 лет). Источником инфекции оказалась сотрудница. В работе авторы дискутируют о возможности применения у пожилых людей вакцин против ротавирусной инфекции, зарегистрированных для применения у детей [33].

Показательны 2 вспышки ротавирусного гастроэнтерита в 2 крупных домах престарелых в США. Клинически и лабораторно подтверждена ротавирусная инфекция у 26% из 324 постояльцев и у 11% из 855 постояльцев. Вспышки продолжались от 7 до 9,5 недель. Средний возраст пациентов составил 84 года и 88 лет соответственно, госпитализация потребовалась 17% пациентов. Следует отметить, что у части пациентов отмечали длительное обнаружение ротовируса в кале методом ИФА или ПЦР (до 35 дней) [34]. Сходная ситуация описана в 2000 г.: у жителей и сотрудников дома престарелых диагностирован ротавирусный гастроэнтерит, при этом один постоялец умер в результате осложнений инфекции [35].

Большой интерес исследователей привлекают вспышки норовирусного гастроэнтерита. Так, анализ вспышек вирусного гастроэнтерита в Европе, основанный на данных мониторинга «Вирусы алиментарного происхождения в Европе» в период 1995–2000 гг., установил, что норовирус является причиной более 85% (n = 3714) всех небактериальных вспышек гастроэнтерита за пятилетие [36]. Позже, в 2002 г., в европейских странах отметили резкое увеличение числа вспышек норовирусного гастроэнтерита в нетипичный для него весенне-летний период, что совпало с обнаружением нового геноварианта норовируса с мутацией в гене полимеразы, что подтверждает вариабельность норовируса [37].

Норовирусы играют существенную роль в развитии госпитальных вспышек ОКИ у взрослых пациентов. Так, в г. Екатеринбурге в 2003–2007 гг. из многопрофильных стационаров для взрослых в связи с возникновением групповых и спорадических заболеваний ОКИ были переведены 70 пациентов с острым гастроэнтеритом в инфекционную

больницу. Методом ПЦР у 77,8% пациентов была установлена этиология ОКИ. В подавляющем большинстве случаев обнаружен норовирус как моноинфекция (87,8%) и в 12,2% случаев в сочетании с другими возбудителями. В госпитальных вспышках у пожилых пациентов преобладала среднетяжелая форма норовирусной инфекции [38].

Вспышки норовирусного гастроэнтерита по всему миру приводят к значительным прямым и косвенным расходам на здравоохранение. У взрослых старше 65 лет течение заболевания часто бывает тяжелым и продолжительным. Эта возрастная группа несет значительную долю бремени [39].

Вспышки вирусных ОКИ у взрослых могут быть иной этиологии. Так, в 2013 г. в доме-интернате для пожилых людей в Шотландии у 7 сотрудников и 13 постояльцев верифицирована вспышка острого гастроэнтерита, вызванного астровирусом 5-го типа. Этот тип астровируса ранее не встречался в Шотландии и редко описывался в литературе [40].

Опубликованы 2 интересных исследования, целью которых было изучение группы показателей, которые позволили оценить глобальное бремя и динамику смертности от ротавирусной и норовирусной инфекции за 30 лет (с 1990 по 2019 г.). Авторы проанализировали стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от этих инфекций в зависимости от пола, географического региона и социально-демографического индекса. За тридцатилетие стандартизированный коэффициент смертности для ротавирусной инфекции значительно снизился с 11,4 до 3,4 случаев на 100 тыс. населения. Уровень смертности был повсеместно самым высоким среди детей в возрасте до 5 лет. Наибольшее количество летальных исходов регистрировали в странах Африки, Океании и Южной Азии. При этом в странах Северной Америки показатель смертности среди людей в возрасте старше 70 лет оказался выше, чем среди детей первых 5 лет жизни [41].

Аналогичное исследование проведено в отношении норовирусной инфекции. Стандартизованный по возрасту коэффициент смертности значительно снизился (в 2,6 раза): с 5,0 в 1990 г. до 1,9 в 2019 г. Смертность от норовирусной инфекции в 2019 г. по-прежнему была самой высокой в африканском регионе, несмотря на значительное снижение за последние десятилетия. Однако в развитых странах коэффициент смертности имел тенденцию к росту от 0,12 в 1990 г. до 0,24 в 2019 г., в основном среди людей старше 70 лет [42].

Результаты этих исследований подтверждают эпидемическую значимость норовирусной и ротавирусной инфекций и увеличение доли пожилых людей в возрастной структуре летальных исходов.

Вирусные кишечные инфекции у иммунокомпрометированных взрослых пациентов

В современных условиях значительно увеличивается пул пациентов с вторичными иммунодефицитами. В обзоре не затронуты вопросы вирусных кишечных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией, поскольку данная группа характеризуется вторичным специфическим иммунодефицитом, что определяет особенный подход у таких больных в отношении спектра возбудителей и клинико-лабораторных проявлений и требует отдельного рассмотрения проблемы. В свою очередь, терапевтическая иммуносупрессия связана с широким применением при онкологических и аутоиммунных заболеваниях трансплантации органов и тканей, и ряде других состояний широкого спектра препаратов и методов лечения (например, лучевая терапия), подавляющих иммунную систему.

У пациентов с иммунодефицитом заболеваемость вирусными гастроэнтеритами значительно выше, чем у иммунокомпетентных лиц. Демонстративны результаты анализа случаев ротавирусной инфекции в голландском центре высокоспециализированной медицинской помощи за 5-летний период. У 294 пациентов инфекция подтверждена наличием вируса в кале. Пациенты с иммуносупрессией составили 57% (20 чел.) среди взрослых и 12% (32 чел.) среди детей. У взрослых ротавирусная инфекция встречалась в 7,4 раза чаще при наличии иммунодефицита, чем у иммунокомпетентных пациентов [7, 43, 44].

Для изучения клинического и эпидемиологического значения норо- и саповирусной инфекции у взрослых реципиентов почечных трансплантатов проведено ретроспективное исследование 41 госпитализированного пациента с острой или хронической диареей. У 16 из них диагностированы норовирусная (преимущественно) или саповирусная инфекции. По сравнению с бактериальными инфекциями, вирусные диареи приводили к большей потере массы тела на момент госпитализации и отличались в 8,7 раза более продолжительным течением симптомов и более частой необходимостью снижения дозы иммунодепрессанта (микофеноловой кислоты). У 10 из 14 больных, участвовавших в долгосрочном исследовании, обнаружен длительный период вирусовыделения – в среднем 289 дней (107–581 день). У большинства пациентов с вирусной диареей развилась остшая почечная недостаточность, у 5 впоследствии произошло отторжение трансплантата [45].

В другом исследовании среди 985 реципиентов почечного трансплантата в среднем через 46 месяцев после трансплантации было выявлено 72 случая норовирусной диареи. На фоне уменьшения

иммуносупрессии диарея продолжалась в среднем 40 дней. Случай острого отторжения трансплантата были значительно чаще среди пациентов с норовирусной инфекцией – в 13,8% против 4,2% у лиц без инфекции (методом случай – контроль). Авторы установили факторы риска развития норовирусной инфекции: наличие диабета до трансплантации и лимфопения [46].

Следующий клинический случай иллюстрирует длительную вирусную диарею и факторы риска у реципиента трансплантата. Мужчина 47 лет с тяжелым обострением хронической диареи был госпитализирован с повышением уровня креатинина в сыворотке крови. В анамнезе – сахарный диабет 1 типа, осложненный почечной недостаточностью, потребовавшей трансплантации почки и поджелудочной железы. Пациент сообщил о продолжительной диарее с частотой стула 5–8 раз день в течение 25 лет. За последние 3 месяца частота дефекаций увеличилась до 12 раз в день, за 6 месяцев он похудел на 15 кг. Диагностирована тяжелая хроническая саповирусная инфекция у реципиента почки и поджелудочной железы с развитием острого повреждения почек и кахексии. Ранее были описаны случаи саповирусной инфекции, приведшей к тяжелой хронической диарее у пациентов после трансплантации почки [47].

Всё чаще встречаются случаи хронической, преимущественно норовирусной, кишечной инфекции у пациентов после трансплантации почек, сердца, поджелудочной железы, сопровождающейся длительным вирусовыделением. Описан случай норовирусной инфекции, которая длилась 2543 дня у реципиента поджелудочной железы [48].

В онкогематологии широко применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Проблемы реципиентов сходны с пациентами после трансплантации солидных опухолей. В США в многоцентровом ретроспективном исследовании взрослых и детей, получивших трансплантацию солидных опухолей и ТГСК, было выявлено 280 пациентов с норовирусной инфекцией, преимущественно взрослых (74,1%). Первичный диагноз норовирусной инфекции был поставлен в среднем через 36 месяцев после трансплантации, у большинства пациентов инфекция проявлялась продолжительной диареей – в среднем 85,9 дня, максимально до 2100 дней. Нуждались в госпитализации 71,3% пациентов. 4 пациента умерли в течение 30 дней, а ещё 3 – в течение 180 дней после начала норовирусной инфекции [49]. Длительное выделение норовируса (в среднем 61,6 дня) и присутствие РНК норовируса в сыворотке крови (в среднем 33,6 дня) у реципиентов ТГСК сопровождалось гастроэнтеритом. Норовирусная инфекция ассоциировалась с развитием острой реакции «Трансплантат против хозяина» [50].

Описаны случаи гастроэнтеритов астровирусной и саповирусной этиологии у онкологических пациентов, получавших трансплантацию органов или тканей, которые также сопровождались длительной диареей и вирусовыделением [51].

Активно обсуждается длительное течение вирусных гастроэнтеритов у лиц с иммуносупрессией любого происхождения. Первичные врожденные иммунодефициты у взрослых встречаются значительно реже, чем вторичные, так как обычно проявляются или сразу после рождения, или в течение первых 2 лет жизни. Однако менее выраженные генетические дефекты иммунного ответа могут манифестировать позже, например, у взрослых пациентов примером служит общий вариабельный иммунодефицит (ОВИД). Современные возможности эффективной терапии этой группы пациентов значительно увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни.

ОВИД – одно из наиболее распространенных в Европе врожденных иммунодефицитных заболеваний, потенциально серьезным осложнением которого является длительно текущий норовирусный гастроэнтерит. Гистологическая картина поражения кишечной стенки схожа с целиакией. Типичный тяжелый норовирусный энтерит проявляется рецидивирующими диареями, нарушением всасывания в кишечнике, воспалением и атрофией ворсинок [52, 53, 54]. В этой группе пациентов наиболее активно обсуждаются вопросы лечения норовирусного гастроэнтерита с применением различных лекарственных средств.

В обзоре, опубликованном в 2017 г., приводятся данные о результатах лечения тяжелого хронического норовирусного гастроэнтерита у пациентов с ОВИД. Авторы позиционируют рибавирин как единственный препарат, который подавляет норовирус у пациентов с ОВИД. В то же время в работе приведен клинический случай, свидетельствующий о неоднозначности такой терапии. Пациентка 48 лет с ОВИД и хроническим норовирусным гастроэнтеритом не отреагировала на терапию рибавирином, несмотря на оптимизацию дозировки с помощью мониторинга уровня препарата в плазме крови [52, 53].

Опубликованы отчеты по конкретным случаям лечения хронической норовирусной инфекции у пациентов с ОВИД. Так, у пациента с ослабленным иммунитетом и хронической норовирусной инфекцией оценивали результаты последовательного лечения нитазоксанидом, рибавирином, интерфероном альфа-2а и иммуноглобулинами, вводимыми назодуоденально. Кроме того, эти средства также применяли для измерения ингибирования норовируса в культурах кишечных энтероидов *in vitro*. Уровни вирусной РНК определяли в образцах кала и плазмы пациента и секвениро-

вали вирусные геномы. Ни один из препаратов не привёл к снижению уровня вирусной РНК в фекалиях или плазме. Однако во время лечения рибавирином наблюдалось повышенное накопление мутаций в геноме вируса с появлением новых уникальных штаммов [55, 56]. Есть примеры подавления репликации вируса при введении пациентам иммуноглобулинов, вероятно, за счет уменьшения иммунодефицита [55]. Лица с первичным иммунодефицитом выделяют норовирус в течение более длительного времени, чем иммунокомпетентные больные, что способствует развитию мутаций и появлению новых вариантов вируса [57].

Остается еще раз констатировать, что в настоящее время не существует эффективного противовирусного средства или вакцины против норовирусной инфекции.

С момента открытия норовируса исследования по изучению механизма заражения, подавления репликации вируса, созданию противовирусных препаратов были затруднены из-за отсутствия надёжной лабораторной системы культивирования норовируса. Недавний прорыв в разработке такой системы с применением органоидов/энтероидов кишечника человека, полученных из стволовых клеток, позволяет поддерживать воспроизводимую репликацию вируса. Это внушает оптимизм в отношении создания вакцины против норовируса и противовирусных лекарственных средств [58].

В настоящее время различными биотехнологическими компаниями во всем мире ведутся разработки и исследования новых противовирусных препаратов, ингибиторов полимеразы норовируса. К их числу относятся аналоги нуклеозидов, СМХ521 и 20-С-метилцитидин [59], ненуклеозидный ингибитор CX-6258 гидрохлорид гидрат [60]. Помимо этого, изучается активность в отношении норовируса молнуриавира и рупинтривира – препаратов, зарегистрированных для лечения других вирусных инфекций [59, 61].

Также в различных странах, в том числе и в РФ [62], ведутся разработки рекомбинантных вакцин против норовирусной инфекции. Основными кандидатами являются препараты на основе капсидного белка VP1 (проходят клинические исследования 2 и 3 фазы) и субвирусных частиц (P-particles) (на стадии доклинических исследований) [59].

Заключение

Ранее казавшиеся не столь значимыми в эпидемиологическом и клиническом плане острые кишечные инфекции вирусной этиологии приобретают в настоящее время весомое значение в патологии человека. Основными возбудителями являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы и др., при этом лидирующие позиции

в развитии спорадических случаев и вспышек гастроэнтерита занимает норовирусная инфекция.

Острый вирусный гастроэнтерит является наиболее частой клинической формой кишечной инфекции независимо от возраста больных, при этом у взрослых отмечается преимущественно нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение инфекции, что объясняет редкое обращение за медицинской помощью. Поэтому публикации по теме обзора в основном имеют описательный характер, в них представлены характеристики течения острого инфекционного процесса разной этиологии у взрослых пациентов.

Следует отметить, что пациенты с любым иммунодефицитным состоянием представляют особые группы риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода вирусного гастроэнтерита. Учитывая современные достижения медицины и демографические тренды, эта когорта представлена значительным числом пациентов.

Снижение иммунокомпетентности в результате старения населения – физиологическая иммуносупрессия – позволяет отнести пациентов старше 65 лет к группе риска тяжелого течения вирусного гастроэнтерита. Также необходимо учитывать риски вспышек острого гастроэнтерита, чаще норовирусной этиологии, в учреждениях по уходу за пожилыми людьми. Возрастное ослабление иммунитета и/или множественные сопутствующие заболевания могут способствовать распространению инфекции в закрытом коллективе и представлять риск тяжелого течения заболевания, в том числе с неблагоприятным исходом. Следует отметить, что вирусная инфекция может оказывать влияние на течение неинфекционной патологии и терапевтическую тактику у пожилых людей в связи с коморбидностью.

Онкологические заболевания являются одной из серьезных проблем здравоохранения. Применение инновационных методов лечения, совершенствование протоколов химиотерапии, широкое внедрение в практику трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов. Серьезной проблемой терапии этих пациентов остаются различные инфекционные заболевания в условиях инициированного иммунодефицита, в том числе вирусные кишечные инфекции. Вирусный гастроэнтерит, чаще норовирусный, у онкологических пациентов приводит к снижению качества жизни, прерыванию лечения основного заболевания, нарушению функции слизистой оболочки кишки и, как следствие, полноценного питания, вплоть до кахексии. С инфекцией также ассоциируют отторжение трансплантата.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом вследствие проведения химиотерапии, трансплан-

тации органов или костного мозга, так же, как у пациентов с врожденным иммунодефицитом, например ОВИД, норовирусный гастроэнтерит часто приобретает хроническое течение с длительной диареей и вирусово-делением, что нередко сопровождается мутацией в геноме вируса.

Клинические проявления острого гастроэнтерита вирусной этиологии имеют сходство с бактериальными инфекциями и верифицируются исключительно с помощью лабораторных методов. Своевременная верификация вирусной диареи имеет значение для выбора терапевтической тактики и позволяет избежать нерационального назначения антибиотиков [10, 11, 28]. Кроме того, лабораторная диагностика и регистрация случаев вирусных ОКИ важны для понимания эпидемиологической ситуации и планирования профилактических мероприятий.

В настоящее время успешно проводятся поиск и разработка средств противовирусной терапии и специфической профилактики норовирусной инфекции, а также стратегий их применения в различных возрастных группах, что вселяет оптимизм.

Литература

1. Kumate, J. Infectious diseases in the 21st century / J. Kumate // Arch. Med. Res. – 1997. – Vol. 28, №2. – P. 155-161.
2. Cohen, M.L. Changing patterns of infectious disease / M.L. Cohen // Nature. – 2000. – Vol. 406, № 6797. – P. 762-767.
3. Wilhelmi, I. Viruses causing gastroenteritis / I. Wilhelmi, E. Roman, A. Sánchez-Fauquier // Clin. Microbiol. Infect. – 2003. – Vol. 9, №4. – P. 247-262.
4. Farthing, M. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M.A. Salam, G. Lindberg, et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 47, №1. – P. 12-20.
5. 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.
6. Lopman, B.A. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control / B.A. Lopman, D. Steele, C.D. Kirkwood, U.D. Parashar // PLoS Med. – 2016. – Vol. 13, №4. – e1001999.
7. Meier, J.L. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations / J.L. Meier // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2021. – Vol.50, №2. – P. 305-322.
8. Сапега, Е.Ю. Современные особенности эпидемиологических проявлений острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и подростков в Сахалинской области / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко // Журнал инфекционной. – 2024. – Т.16, № 3. – С.123-132.
9. Kajon, A.E. Characterization of Human Adenoviruses of Medical Importance: Isolation of Infectious Virus from Clinical Specimens and Molecular Typing / A.E. Kajon, D.M. Lamson, K.S. George // Curr. Protoc. – 2023. – Vol. 3, №11. – e916.
10. Kang, H.M. The role of rapid syndrome diagnostic testing of gastrointestinal pathogens as a tool to support clinical decision-making in the pediatric emergency department / H.M Kang., I.H. Yu, D.K. Jeong // Ann Klin. Microbiol. Antimicrobial. – 2024. – Vol. 23, №1. – P. 3.

11. Ambrosius-Eichner, J. Comparative evaluation of the detection rate, workflow and associated costs of a multiplex PCR panel versus conventional methods in diagnosis of infectious gastroenteritis / J. Ambrosius-Eichner, M. Hogardt, A. Berger, et al. // J. Med. Microbiol. – 2024. – Vol.73, №2.
12. Mohammad, H.A. Analysis of viral diversity in stool samples from infants and children with acute gastroenteritis in Kuwait using Metagenomics approach / H.A. Mohammad, N.M. Madi, W. Al-Nakib // Virol. J. – 2020. – Vol.17, №1. – P. 10.
13. Babaei, A. Recent Advances in Early Diagnosis of Viruses Associated with Gastroenteritis by Biosensors / A. Babaei, N. Rafiee, B. Taheri, et al. // Biosensors (Basel). – 2022. – Vol.12, №7. – P. 499.
14. Foulongne, V. Le bocavirus humain (HBoV) [Human bocavirus (HBoV)] / V. Foulongne, M. Segondy. // Pathol. Biol. (Paris). – 2009. – Vol.57, №2. – P. 197-202.
15. Grohmann, G.S. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group / G.S. Grohmann, R.I. Glass, H.G. Pereira, et al. // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329, №1. – P. 14-20.
16. Ghosh, S. The True Host/s of Picobirnaviruses / S. Ghosh, Y.S. Malik. // Front Vet. Sci. – 2021- Vol.7. – P. 615293.
17. Glass, R.I. Gastroenteritis viruses: an overview / R.I. Glass, J. Bresee, B. Jiang, et al. // Novartis Found Symp. – 2001. – Vol. 238. – P. 5-19; discussion 19-25.
18. Krenzer, M.E. Viral gastroenteritis in the adult population: the GI peril / M.E. Krenzer // Crit Care Nurs. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 24, №4. – P. 541-553.
19. Малеев, В.В. Новые направления терапии острых инфекционных диарей / В.В. Малеев, А.А. Плоскирева // РМЖ. – 2019. -№ 5. – С.45–48.
20. Eckardt, A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J. Eckardt, D.C. Baumgart. // Recent. Pat. Antiinfect. Drug. Discov. – 2011. – Vol. 6, №1. – P. 54-63.
21. Anderson, E.J. Rotavirus infection in adults / E.J. Anderson, S.G. Weber // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol.4, №2. – P. 91-99.
22. Anderson, E.J. Rotavirus in adults requiring hospitalization / E.J. Anderson, B.Z. Katz, J.A. Polin, et al. // J. Infect. – 2012. – Vol. 64, №1. – P. 89-95.
23. Pazdiora, P. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination / P. Pazdiora, C. Beneš // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 131 – 137.
24. Anderson, E.J. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination / E.J. Anderson, D.B. Shippee, M.H. Weinrobe, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, №6. – P. 755-760.
25. Luchs, A. Rotavirus in adults, Brazil, 2004-2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination / A. Luchs, A. Cilli, S.G. Morillo, et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 18, №1. – P. 53-59.
26. Yandle, Z. Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly / Z. Yandle, S. Coughlan, J. Dean, et al. // J. Clin. Virol. – 2021. – Vol. 137. – P. 104780.
27. Sharma, P.C. Navigating Viral Gastroenteritis: Epidemiological Trends, Pathogen Analysis, and Histopathological Findings / P.C. Sharma, M. McCandless, S.P. Sontakke, et al. // Cureus. – 2024. – Vol. 16, №5. – e61197.
28. Burke, R.M. Norovirus and Other Viral Causes of Medically Attended Acute Gastroenteritis Across the Age Spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States / R.M. Burke, C.P. Mattison, Z. Marsh, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol.73, №4. – e913-e920.
29. Jansen, A. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study / A. Jansen, K. Stark, J. Kunkel, et al. // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 143.
30. Bresee, J.S. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee, R. Marcus, R.A. Venezia, et al. // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, №9. – P. 1374-1381.
31. Любезнова, О.Н. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых / О.Н. Любезнов, Е.О. Утенкова // Медицинский вестник Северного кавказа. – 2017. – Т.12, №1. – С.32 – 35.
32. Краснова, Е.И. Острый норовирусный гастроэнтерит у взрослых. / Е.И. Краснова, Д.В. Капустин, Н.И. Хохлова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 9. – С 25-29.
33. Luchs, A. Outbreak of G2P[4] rotavirus gastroenteritis in a retirement community, Brazil, 2015: An important public health risk? / Luchs A, Madalosso G, Cilli A, et al. // Geriatr. Nurs. – 2017. – Vol. 38, №4. – P. 283-290.
34. Cardemil, C.V. Rotavirus Investigation Team. Two rotavirus outbreaks caused by genotype G2P[4] at large retirement communities: cohort studies / C.V. Cardemil, M.M. Cortese, A. Medina-Marino, et al. // Ann Intern. Med. – 2012. – Vol. 157, №9. – P. 621-631.
35. Edmonson, L.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population / L.M. Edmonson, J.O. Ebbert, J.M. Evans. // J Am Med. Dir. Assoc. – 2000. – Vol.1, №4. – P. 175-179.
36. Lopman, B.A. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000 / B.A. Lopman, M.H. Reacher, Y. Van Duijnhoven, et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, №1. P- 90-96.
37. Lopman B. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli, et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363, №9410. – P. 682-688.
38. Сагалова, О.И. Норовирусная инфекция в многопрофильных стационарах для взрослых / О.И. Сагалова, И.В. Брызгалова, А.Т. Подколзин, В.В. Малеев // Терапевт. арх. – 2009. – Т.81, №4. – С.60 -64.
39. Tsai, H. Norovirus disease among older adults / H. Tsai, P. Yune, M. Rao // Ther Adv. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 14, №9. – P: 20499361221136760.
40. Jarchow-Macdonald, A.A. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing. / A.A. Jarchow-Macdonald, S. Halley, D. Chandler, et al. // J. Clin. Virol. – 2015. – Vol.73. – P. 115-119.
41. Du, Y. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study / Y. Du, C. Chen, X. Zhang, et al. // Virol. J. – 2022. – Vol. 19, №1. – P.166.
42. Zhang, X. Global Burden and Trends of Norovirus-Associated Diseases From 1990 to 2019: An Observational Trend Study / X. Zhang, C. Chen, Y. Du, et al. // Front Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 905172.
43. Bruijning-Verhagen, P. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre / P. Bruijning-Verhagen, M.D. Niphshagen, H. de Graaf, M.J.M. Bonten // J. Infect. – 2017. – Vol.75, №5. – P. 448-454.
44. Хохлова, Н.И. Норовирусная инфекция (обзор литературы) / Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова // Журнал инфектологии. – Т.10, № 1. – 2018. – С.5-14.
45. Roos-Weil, D. Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea / D. Roos-Weil, K. Ambert-Balay, F. Lanternier, et al. // Transplantation. – 2011. – Vol. 92, №1. – P. 61-69.

46. Gras, J. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study / J. Gras, M. Abdel-Nabey, A. Dupont et al. // BMC Infect. Dis. — 2021. — Vol. 21. — P.351.
47. Amin, K. Diarrhea in a Patient With Combined Kidney-Pancreas Transplant / K. Amin, V. Choksi, S.S. Farouk, M.A. Sparks // Am J. Kidney Dis. — 2021. — Vol. 7, №2. — P. A13-A16.
48. Echenique, I.A. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus / I.A. Echenique, V. Stosor, L. Gallon, et al. // Transpl. Infect. Dis. — 2016. — Vol. 18, №1. — P. 98-104.
49. Callegari, M. Presentation, management, and outcomes of norovirus in adult and pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: A multicenter, retrospective study /M. Callegari, L.A. Danziger-Isakov, A. Rose, et al. // Transpl. Infect. Dis. — 2024. — Vol.26, №3. — e14270.
50. Lemes, L.G. Prospective study on Norovirus infection among allogeneic stem cell transplant recipients: prolonged viral excretion and viral RNA in the blood / L.G. Lemes, T.S. Corra, F.S. Fiaccadori, et al. // J. Clin. Virol. — 2014. — Vol. 61, №3. — P. 329-333.
51. Cintron, M. Prevalence of astrovirus and sapovirus among adult oncology patients with acute gastroenteritis using a multiplexed gastrointestinal pathogen PCR panel / M. Cintron, K. Jani, J. Madhavappallil, et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2024. — Vol. 43, №3. — P. 525-531.
52. Woodward, J. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency / J. Woodward, E. Gkrania-Klotsas, D. Kumararatne // Clin. Exp. Immunol. — 2017. — Vol. 188, №3. — P. 363-370.
53. González-Morcillo, G. Ribavirin-resistant chronic norovirus infection-associated enteropathy in common variable immunodeficiency. Case report and review of the literature / G. González-Morcillo, B. Calderón-Hernanz, X. Serrano-López de Las, et al. // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2022. — Vol. 46, №8. — P.101956.
54. Moral Moral, P. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency / P. Moral Moral, D. Cabañero-Navalon, V. García-Bustos, et al. // Rev. Esp. Quimioter. — 2022. — Vol. 3, № 3. — P.63-66.
55. Van Kampen, J.J.A. Clinical and In Vitro Evidence Favoring Immunoglobulin Treatment of a Chronic Norovirus Infection in a Patient With Common Variable Immunodeficiency / J.J.A.van Kampen, V.A.S.H. Dalm, P.L.A. Fraaij, et al. // J. Infect. Dis. — 2022. — Vol. 226, №10. — P.1781-1789.
56. Ottosson, L. Long Term Norovirus Infection in a Patient with Severe Common Variable Immunodeficiency / L. Ottosson, M. Hagbom, R. Svernlöv, et al. // Viruses. — 2022. — Vol. 14, №8. — P. 1708.
57. Kondapi, D.S. Norovirus in Cancer Patients: A Review / D.S. Kondapi, S. Ramani, M.K. Estes, et al. // Open Forum Infect. Dis. — 2021. — Vol. 8, №6. — ofab126.
58. Hayashi, T. Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research / T. Hayashi, S. Kobayashi, J. Hirano, K. Murakami // J. Virol. — 2024. — Vol. 98, №4. — e0166323.
59. Chen, J. Advances in human norovirus research: Vaccines, genotype distribution and antiviral strategies / J. Chen, Z. Cheng, J. Chen, et al. // Virus. Res. — 2024. — Vol. 350. — P.199486.
60. Liu, Y. CX-6258 hydrochloride hydrate: A potential non-nucleoside inhibitor targeting the RNA-dependent RNA polymerase of norovirus / Y. Liu, Q. Li, H. Shao, et al. // Virology. — 2024. — Vol. 595. — P.110088.
61. Santos-Ferreira, N. Molnupiravir inhibits human norovirus and rotavirus replication in 3D human intestinal enteroids / N. Santos-Ferreira, J. Van Dycke, W. Chiu, et al. // Antiviral. Res. — 2024. — Vol. 223. — P.105839.
62. Лапин, В.А. Получение рекомбинантного белка VP1 норовируса и его антигенные и иммуногенные свойства / В.А. Лапин, Д.В. Новиков, Е.В. Мохонова Е.В. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2024. — Т. 101, №5. — С. 661-667.

References

- Kumate, J. Infectious diseases in the 21st century / J. Kumate // Arch. Med. Res. — 1997. — Vol. 28, №2. — P. 155-161.
- Cohen, M.L. Changing patterns of infectious disease / M.L. Cohen // Nature. — 2000. — Vol. 406, № 6797. — P. 762-767.
- Wilhelmi, I. Viruses causing gastroenteritis / I. Wilhelmi, E. Roman, A. Sánchez-Fauquier // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 9, №4. — P. 247-262.
- Farthing, M. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M.A. Salam, G. Lindberg, et al. // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 47, №1. — P. 12-20.
- O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiijskoj Federacii v 2023 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelj i blagopoluchiya cheloveka. — 2024. — 364 s.
- Lopman, B.A. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control / B.A. Lopman, D. Steele, C.D. Kirkwood, U.D. Parashar // PLoS Med. — 2016. — Vol. 13, №4. — e1001999.
- Meier, J.L. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations / J.L. Meier // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2021. — Vol.50, №2. — P. 305-322.
- Sapega, E.YU. Sovremennye osobennosti epidemiologicheskikh proyavlenij ostruy kishechnyj infekcij virusnoj etiologii u detej i podrostkov v Sahalinskoj oblasti / E.YU. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trocenko // Zhurnal infektologii. — 2024. — Т.16, № 3. — S.123-132.
- Kajon, A.E. Characterization of Human Adenoviruses of Medical Importance: Isolation of Infectious Virus from Clinical Specimens and Molecular Typing / A.E. Kajon, D.M. Lamson, K.S. George // Curr. Protoc. — 2023. — Vol. 3, №11. — e916.
- Kang, H.M. The role of rapid syndrome diagnostic testing of gastrointestinal pathogens as a tool to support clinical decision-making in the pediatric emergency department / H.M Kang., I.H. Yu, D.K. Jeong // Ann Klin. Microbiol. Antimicrobial. — 2024. — Vol. 23, №1. — P. 3.
- Ambrosius-Eichner, J. Comparative evaluation of the detection rate, workflow and associated costs of a multiplex PCR panel versus conventional methods in diagnosis of infectious gastroenteritis / J. Ambrosius-Eichner, M. Hogardt, A. Berger, et al. // J. Med. Microbiol. — 2024. — Vol. 73, №2.
- Mohammad, H.A. Analysis of viral diversity in stool samples from infants and children with acute gastroenteritis in Kuwait using Metagenomics approach / H.A. Mohammad, N.M. Madi, W. Al-Nakib // Virol. J. — 2020. — Vol. 17, №1. — P. 10.
- Babaei, A. Recent Advances in Early Diagnosis of Viruses Associated with Gastroenteritis by Biosensors / A. Babaei, N. Rafiee, B. Taheri, et al. // Biosensors (Basel). — 2022. — Vol. 12, №7. — P. 499.
- Foullongne, V. Le bocavirus humain (HBoV) [Human bocavirus (HBoV)] / V. Foullongne, M. Segondy. // Pathol. Biol. (Paris). — 2009. — Vol. 57, №2. — P. 197-202.
- Grohmann, G.S. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group / G.S. Grohmann, R.I. Glass, H.G. Pereira, et al. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, №1. — P. 14-20.

16. Ghosh, S. The True Host/s of Picobirnaviruses / S. Ghosh, Y.S. Malik. // Front Vet. Sci. – 2021- Vol. 7. – P. 615293.
17. Glass, R.I. Gastroenteritis viruses: an overview / R.I. Glass, J. Bresee, B. Jiang, et al. // Novartis Found Symp. – 2001. – Vol. 238. – P. 5-19; discussion 19-25.
18. Krenzer, M.E. Viral gastroenteritis in the adult population: the GI peril / M.E. Krenzer // Crit Care Nurs. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 24, №4. – P. 541-553.
19. Maleev, V.V. Novye napravleniya terapii ostrykh infekcionalnyh diarej / V.V. Maleev, A.A. Ploskireva // RMZH. – 2019. -№ 5. – S.45 – 48.
20. Eckardt, A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J. Eckardt, D.C. Baumgart. // Recent. Pat. Antinfect. Drug. Discov. – 2011. – Vol. 6, №1. – P. 54-63.
21. Anderson, E.J. Rotavirus infection in adults / E.J. Anderson, S.G. Weber // Lancet Infect. Dis. – 2004. – Vol.4, №2. – P. 91-99.
22. Anderson, E.J. Rotavirus in adults requiring hospitalization / E.J. Anderson, B.Z. Katz, J.A. Polin, et al. // J. Infect. – 2012. – Vol. 64, №1. – P. 89-95.
23. Pazdiora, P. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination / P. Pazdiora, C. Bene // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 131 – 137.
24. Anderson, E.J. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination / E.J. Anderson, D.B. Shippee, M.H. Weinrobe, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, №6. – P. 755-760.
25. Luchs, A. Rotavirus in adults, Brazil, 2004-2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination / A. Luchs, A. Cilli, S.G. Morillo, et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 18, №1. – P. 53-59.
26. Yandle, Z. Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly / Z. Yandle, S. Coughlan, J. Dean, et al. // J. Clin. Virol. – 2021. – Vol. 137. – P. 104780.
27. Sharma, P.C. Navigating Viral Gastroenteritis: Epidemiological Trends, Pathogen Analysis, and Histopathological Findings / P.C. Sharma, M. McCandless, S.P. Sontakke, et al. // Cureus. – 2024. – Vol. 16, №5. – e61197.
28. Burke, R.M. Norovirus and Other Viral Causes of Medically Attended Acute Gastroenteritis Across the Age Spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States / R.M. Burke, C.P. Mattison, Z. Marsh, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, №4. – e913-e920.
29. Jansen, A. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study / A. Jansen, K. Stark, J. Kunkel, et al. // BMC Infect. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 143.
30. Bresee, J.S. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee, R. Marcus, R.A. Venezia, et al. // J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 205, №9. – P. 1374-1381.
31. Lyubeznova, O.N. Rotavirusnaya i norovirusnaya infekciu u vzroslyh / O.N. Lyubeznov, E.O. Utenkova // Medicinskij vestnik Severnogo kavkaza. – 2017. – T.12, № 1. – S.32 – 35.
32. Krasnova, E.I. Ostryj norovirusnyj gastroenterit u vzroslyh. / E.I. Krasnova, D.V. Kapustin, N.I. Hohlova i dr. // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2017. – № 9. – S. 25-29.
33. Luchs, A. Outbreak of G2P[4] rotavirus gastroenteritis in a retirement community, Brazil, 2015: An important public health risk? / Luchs A, Madalosso G, Cilli A, et al. // Geriatr. Nurs. – 2017. – Vol. 38, №4. – P. 283-290.
34. Cardemil, C.V. Rotavirus Investigation Team. Two rotavirus outbreaks caused by genotype G2P[4] at large retirement communities: cohort studies / C.V. Cardemil, M.M. Cortese, A. Medina-Marino, et al. // Ann Intern. Med. – 2012. – Vol. 157, №9. – P. 621-631.
35. Edmonson, L.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population / L.M. Edmonson, J.O. Ebbert, J.M. Evans. // J Am Med. Dir. Assoc. – 2000. – Vol. 1, №4. – P. 175-179.
36. Lopman, B.A. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000 / B.A. Lopman, M.H. Reacher, Y. Van Duijnoven, et al. // Emerg. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 9, №1. P- 90-96.
37. Lopman B. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli, et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363, № 9410. – P. 682-688.
38. Sagalova, O.I. Norovirusnaya infekciya v mnogoprofil'nyh stacionarakh dlya vzroslyh / O.I. Sagalova, I.V. Bryzgalova, A.T. Podkolzin, V.V. Maleev // Terapevt. arh. – 2009. – T.81, №4. – S.60 -64.
39. Tsai, H. Norovirus disease among older adults / H. Tsai, P. Yune, M. Rao // Ther Adv. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 14, №9. – P: 20499361221136760.
40. Jarchow-Macdonald, A.A. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing. / A.A. Jarchow-Macdonald, S. Halley, D. Chandler, et al. // J. Clin. Virol. – 2015. – Vol.73. – P. 115-119.
41. Du, Y. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study / Y. Du, C. Chen, X. Zhang, et al. // Virol. J. – 2022. – Vol. 19, №1. – P. 166.
42. Zhang, X. Global Burden and Trends of Norovirus-Associated Diseases From 1990 to 2019: An Observational Trend Study / X. Zhang, C. Chen, Y. Du, et al. // Front Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 905172.
43. Bruijning-Verhagen, P. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre / P. Bruijning-Verhagen, M.D. Niphshagen, H. de Graaf, M.J.M. Bonten // J. Infect. – 2017. – Vol.75, №5. – P. 448-454.
44. Hohlova, N.I. Norovirusnaya infekciya (obzor literatury) / N.I. Hohlova, D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, I.YA. Izvekova // ZHurnal infektologii. – T.10, № 1. – 2018. – S.5-14.
45. Roos-Weil, D. Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea / D. Roos-Weil, K. Ambert-Balay, F. Lanterrier, et al. // Transplantation. – 2011. – Vol. 92, №1. – P. 61-69.
46. Gras, J. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study / J. Gras, M. Abdel-Nabey, A. Dupont et al. // BMC Infect. Dis. – 2021. – Vol. 21. – P. 351.
47. Amin, K. Diarrhea in a Patient With Combined Kidney-Pancreas Transplant / K. Amin, V. Choksi, S.S. Farouk, M.A. Sparks // Am J. Kidney Dis. – 2021. – Vol. 7, №2. – P. A13-A16.
48. Echenique, I.A. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus / I.A. Echenique, V. Stosor, L. Gallon, et al. // Transpl. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 18, №1. – P. 98-104.
49. Callegari, M. Presentation, management, and outcomes of norovirus in adult and pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: A multicenter, retrospective study /M. Callegari, L.A. Danziger-Isakov, A. Rose, et al. // Transpl. Infect. Dis. – 2024. – Vol.26, №3. – e14270.
50. Lemes, L.G. Prospective study on Norovirus infection among allogeneic stem cell transplant recipients: prolonged viral excretion and viral RNA in the blood / L.G. Lemes, T.S. Corrêa, F.S. Fiaccadori, et al. // J. Clin. Virol. – 2014. – Vol. 61, №3. – P. 329-333.

51. Cintron, M. Prevalence of astrovirus and sapovirus among adult oncology patients with acute gastroenteritis using a multiplexed gastrointestinal pathogen PCR panel / M. Cintron, K. Jani, J. Madhavappallil, et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2024. — Vol. 43, №3. — P. 525-531.
52. Woodward, J. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency / J. Woodward, E. Gkrania-Klotsas, D. Kumararatne // Clin. Exp. Immunol. — 2017. — Vol. 188, №3. — P. 363-370.
53. González-Morcillo, G. Ribavirin-resistant chronic norovirus infection-associated enteropathy in common variable immunodeficiency. Case report and review of the literature / G. González-Morcillo, B. Calderón-Hernanz, X. Serrano-López de Las, et al. // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2022. — Vol. 46, №8. — P.101956.
54. Moral Moral, P. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency / P. Moral Moral, D. Cabañero-Navalon, V. Garcia-Bustos, et al. // Rev. Esp. Quimioter. — 2022. — Vol. 3, № 3. — P.63-66.
55. Van Kampen, J.J.A. Clinical and In Vitro Evidence Favoring Immunoglobulin Treatment of a Chronic Norovirus Infection in a Patient With Common Variable Immunodeficiency / J.J.A.van Kampen, V.A.S.H. Dalm, P.L.A. Fraaij, et al. // J. Infect. Dis. — 2022. — Vol. 226, №10. — P.1781-1789.
56. Ottosson, L. Long Term Norovirus Infection in a Patient with Severe Common Variable Immunodeficiency / L. Ottosson, M. Hagbom, R. Svernlöv, et al. // Viruses. — 2022. — Vol. 14, №8. — P. 1708.
57. Kondapi, D.S. Norovirus in Cancer Patients: A Review / D.S. Kondapi, S. Ramani, M.K. Estes, et al. // Open Forum Infect. Dis. — 2021. — Vol. 8, №6. — ofab126.
58. Hayashi, T. Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research / T. Hayashi, S. Kobayashi, J. Hirano, K. Murakami // J. Virol. — 2024. — Vol. 98, №4. — e0166323.
59. Chen, J. Advances in human norovirus research: Vaccines, genotype distribution and antiviral strategies / J. Chen, Z. Cheng, J. Chen, et al. // Virus. Res. — 2024. — Vol. 350. — P.199486.
60. Liu, Y. CX-6258 hydrochloride hydrate: A potential non-nucleoside inhibitor targeting the RNA-dependent RNA polymerase of norovirus / Y. Liu, Q. Li, H. Shao, et al. // Virology. — 2024. — Vol. 595. — P.110088.
61. Santos-Ferreira, N. Molnupiravir inhibits human norovirus and rotavirus replication in 3D human intestinal enteroids / N. Santos-Ferreira, J. Van Dycke, W. Chiu, et al. // Antiviral. Res. — 2024. — Vol. 223. — P.105839.
62. Lapin, V.A. Poluchenie rekombinantnogo belka VP1 norovirusa i ego antigennye i immunogennye svojstva / V.A.Lapin, D.V. Novikov, E.V. Mohonova E.V. i dr. // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2024. — Т. 101, №5. — S. 661-667.

Сведения об авторах:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovatv28@yandex.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail dlioznov@yandex.ru



КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Е.А. Белашов¹, Н.В. Дунаева^{1,2}, М.А. Ващукова^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical characteristics of the course of COVID-19 on the background of HIV infection, depending on the outcome of hospitalization

E.A. Belashov¹, N.V. Dunaeva^{1,2}, M.A. Vashukova^{1,2}, D.A. Gusev^{1,2}

¹ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Сочетанное течение новой коронавирусной инфекции и инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, привлекло внимание исследователей с момента появления новой коронавирусной инфекции ввиду непредсказуемого течения нового заболевания у пациентов с иммуносупрессией.

Цель: изучить клинико-лабораторный профиль пациентов с сочетанной инфекцией вируса иммунодефицита человека и новой коронавирусной инфекцией в зависимости от исхода заболевания

Материалы и методы: ретроспективно изучены истории болезни 310 пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, поступивших для лечения новой коронавирусной инфекции в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2020–2021 гг. Были отобраны первые поступившие в больницу пациенты, чья госпитализация закончилась летальным исходом ($n=147$, 48 %), и первые пациенты, выписанные с выздоровлением от новой коронавирусной инфекции ($n=163$, 52 %).

Результаты: в дебюте пандемии в инфекционный стационар с новой коронавирусной инфекцией попадали пациенты преимущественно молодого возраста ($Me(Q25;Q75) = 41(37;46)$ лет), мужского пола (66 %), в поздних стадиях ВИЧ-инфекции (2Б – 0,4 %, 3 – 4,8 %, 4А – 17,9 %, 4Б – 7,7 %, 4В – 69,2 %), без антиретровирусной терапии (73 %), с низким уровнем CD4+T-лимфоцитов ($Me(Q25;Q75) = 34(7;130)$ кл/мкл), высокой виреемией вируса иммунодефицита человека ($Me(Q25;Q75) = 127\,516$ (1568; 593 661) коп/мл), наличием текущих оппортунистических инфекций (88 %) и вирусных гепатитов (58 %). Умершие пациенты чаще были мужского пола (72 % против 62 %, $\chi^2=4,935$, $p=0,026$), поступали на более поздних сроках заболевания новой коронавирусной инфекцией ($Me(Q25;Q75) = 9$ (2;22) против 2 (1;8) дней, $p<0,001$) с преимущественно тяжелым течением (легкое – 2 %, среднетяжелое – 37 %, тяжелое – 53 %, крайне тяжелое – 8 % против легкое – 21 %, среднетяжелое – 79 %, $p<0,001$) и погибали с медианой в 12 дней ($Me(Q25;Q75) = 12(6;25)$ дней). Среди умерших

Abstract

The combined course of the COVID-19 and the human immunodeficiency virus infection (HIV) has attracted the attention of researchers since the advent of COVID-19 due to the unpredictable course of the new disease in patients with immunosuppression.

Objective: To study the clinical and laboratory profile of patients with co-infection of HIV and COVID-19 based on disease outcomes.

Materials and methods: A retrospective analysis was conducted on the medical records of 310 HIV-infected patients admitted for COVID-19 treatment at the S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital between 2020 and 2021. The first patients admitted to the hospital, whose hospitalization ended in death ($n=147$, 48 %) and the first patients discharged after recovery from COVID-19 ($n=163$, 52 %) were selected.

Results: At the onset of the pandemic, the infectious disease hospital admitted predominantly young patients (median ($Q25; Q75$) – 41 (37; 46) years), male (66 %), with advanced stages of HIV infection (2B – 0.4 %, 3 – 4.8 %, 4A – 17.9 %, 4B – 7.7 %, 4C – 69.2 %), not on antiretroviral therapy (73 %), with low CD4+ T-lymphocyte counts (median ($Q25; Q75$) – 34 (7; 130) cells/mL), high HIV viremia (median ($Q25; Q75$) – 127,516 (1,568; 593,661) copies/mL), and the presence of current opportunistic infections (88 %) and viral hepatitis (58 %). Deceased patients were more frequently male (72 % vs. 62 %, $\chi^2=4.935$, $p=0.026$), admitted at later stages of COVID-19 (median ($Q25; Q75$) – 9 (2; 22) vs. 2 (1; 8) days, $p<0.001$), with predominantly severe disease progression (mild – 2 %, moderate – 37 %, severe – 53 %, critical – 8 % vs. mild – 21 %, moderate – 79 %, $p<0.001$), and died at a median of 12 days (median ($Q25; Q75$) – 12 (6; 25) days). Among deceased patients, substance dependence (35 % vs. 16 %, $p<0.001$) and alcohol abuse (23 % vs. 10 %, $p=0.003$) were more common, as were complications such as pneumonia (62 % vs. 43 %, $p=0.001$), along with neurological, respiratory, cardiovascular, digestive, and genitourinary system involvement. Deceased patients exhibited more pronounced immunological abnormalities, higher HIV viremia, worse liver and kidney function markers, and more severe inflam-

пациентов чаще встречалась зависимость от психоактивных веществ (35 % против 16 %, $p<0,001$) и алкоголя (23 % против 10 %, $p=0,003$), осложнения в виде пневмоний (62 % против 43 %, $p=0,001$), а также со стороны нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем. Умершие пациенты имели более выраженные лабораторные отклонения в иммунограмме, выше вирецию вируса иммунодефицита человека, худшие показатели функции печени и почек, более выраженные воспалительные изменения по лабораторным данным. Тяжесть новой коронавирусной инфекции обратно коррелировала с абсолютным значением CD4+T-лимфоцитов (r Спирмена -0,278, $p<0,001$).

Заключение: пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, с новой коронавирусной инфекцией и летальным исходом госпитализации поступали в стационар в основном в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и отличались неконтролируемым течением вируса иммунодефицита человека на фоне отсутствия антиретровирусной терапии, зависимостью от психологически активных веществ и алкоголя.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, вирус иммунодефицита человека.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция), и новая коронавирусная инфекция (НКИ) являются опасными заболеваниями для жизни и здоровья человека. С момента дебюта НКИ в Китае в декабре 2019 г. особое внимание медицинских работников было приковано к ВИЧ-инфицированным в силу не-предсказуемого течения нового заболевания у данной группы пациентов.

Проведенные исследования показали, что люди, живущие с ВИЧ, составляли в первые годы пандемии около 1% от общего числа госпитализированных случаев НКИ [1–3]. Распространенность инфекции, вызванной вирусом новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) среди людей, живущих с ВИЧ, составляла 0,68–1,8%, что было сопоставимо с распространностью SARS-CoV-2 (0,6–0,8%), зарегистрированной среди населения в целом [4–6]. Согласно мета-анализу зарубежных исследований, в большинстве случаев проявления НКИ у ВИЧ-инфицированных носили легкий и среднетяжелый характер (66,5%), в 21,7% – тяжелый, 11,8% пациентов нуждались в интенсивной терапии [4]. Предикторами тяжелого течения являлись возраст, мужской пол, мультиморбидность, виреция ВИЧ [4, 8]. В Российской Федерации изучению течения НКИ у ВИЧ-инфицированных с момента начала пандемии уделялось недостаточное внимание. Большинство исследований выполнено на крайне ограниченных выборках в 16–96 человек [9–10]. Наиболее презентабельные отечественные работы, отлича-

matory changes in laboratory tests. The severity of COVID-19 was inversely correlated with absolute CD4+ T-lymphocyte counts (Spearman's $r = -0.278$, $p<0.001$).

Conclusion: HIV-infected patients with COVID-19 who died during hospitalization were primarily admitted in severe or critical condition and were characterized by uncontrolled HIV progression due to lack of antiretroviral therapy, as well as substance and alcohol dependence.

Key words: COVID-19, HIV infection, human immunodeficiency virus.

ющиеся от представляемого нами исследования целями и принципом формирования групп, были выполнены на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга [11, 12].

Цель исследования – изучить клинико-лабораторный профиль пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и НКИ в зависимости от исхода заболевания.

Материалы и методы исследования

Выполнено ретроспективное сплошное срезовое исследование с включением 310 ВИЧ-инфицированных пациентов, поступивших для лечения НКИ в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина г. Санкт-Петербурга в 2020–2021 гг.: первые поступившие в больницу пациенты, чья госпитализация закончилась летальным исходом ($n = 147$, 48%), и первые пациенты, выписанные с выздоровлением от НКИ ($n = 163$, 52%). Анализировали следующие данные из медицинской информационной системы «Медиалог» больницы: пол, возраст, день болезни НКИ на момент госпитализации, количество проведенных в стационаре дней (койко-день), зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) и алкоголя, стадия и фаза ВИЧ-инфекции, прием антиретровирусной терапии (АРВТ), ко-инфицирование вирусными гепатитами В/Д/С, наличие вирусной или вирусно-бактериальной пневмонии, наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой (миокардит, перикардит, паренхиматозная дистрофия миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность),

дыхательной (пневмония, трахеобронхит, плеврит, отек легких, острая дыхательная недостаточность), пищеварительной (колит, паренхиматозная дистрофия печени, эрозии и язвы желудка), нервной (отек и набухание головного мозга, энцефалит, менингоэнцефалит, атрофия коры полушарий головного мозга), мочеполовой систем (паренхиматозная дистрофия почек, цистит, почечная недостаточность), лабораторные показатели (уровень гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, отношение нейтрофилы/лимфоциты, количество CD4+Т-лимфоцитов (абсолютное и относительное содержание), количество рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВИЧ в мл плазмы, уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, протромбина по Квику, креатинина, скорость клубочковой фильтрации (СКФ, оцененную по формуле CKD-EPI 2009), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), прокальцитонина, D-димера, ферритина). Обработку полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ SPSS IBM Statistics 27.0. Качественные переменные анализировали критерием χ^2 Пирсона. Количественные переменные характеризовали через медиану и квартили — Me (Q25; Q75). Распределения количественных переменных сравнивали критерием U Манна — Уитни для независимых выборок, т.к. предварительная проверка распределений на соответствие нормальному показала, что хотя бы одно из сравниваемых распределений в паре отличалось от нормального. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Включенные в исследование пациенты были преимущественно молодыми людьми (Me(Q25;Q75) — 41(37;46) лет, минимум 22 — максимум 73 года), в основном мужчинами (66% ($n = 204/310$)), поступившими в первые 2 недели заболевания НКИ (Me(Q25;Q75) — 5 (1;14) дней). Большинство пациентов не получали АРВТ (73%), в результате чего страдали какой-либо текущей оппортунистической инфекцией (88%) и по совокупности клинических данных находились в

стадии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) по классификации В.И. Покровского 1989 г. (2Б — 0,4%, 3 — 4,8%, 4А — 17,9%, 4Б — 7,7%, 4В — 69,2%), фазе прогрессирования ВИЧ-инфекции (86%). Четверть пациентов (25%) были зависимы в настоящем или прошлом от ПАВ и одна пятая (17%) — от алкоголя. Коинфицирование вирусами гепатитов В, D, С и их различным сочетанием отмечено у 58% (табл. 1).

Пациенты, которых не удалось спасти, были статистически незначимо старше выживших (Me(Q25;Q75) — 41 (38;47) год против 40 (35;45) лет, $p = 0,089$), преобладание мужчин среди них было значимо более выраженным (72% против 62%, $\chi^2 = 4,935$, $p = 0,026$). Умершие пациенты поступали в более поздние сроки заболевания НКИ (Me(Q25;Q75) — 9 (2;22) против 2 (1;8) дней, $p < 0,001$), статистически значимо реже получали АРВТ, в связи с чем значимо чаще страдали одной или несколькими текущими оппортунистическими инфекциями и находились в стадии 4В прогрессирования ВИЧ-инфекции. Кроме того, пациенты с летальным исходом госпитализации более чем в 2 раза чаще были зависимы от ПАВ и от алкоголя. Коинфицирование вирусными гепатитами встречалось с практически одинаковой частотой среди умерших и выживших. Сравнение групп по клинико-демографическим показателям представлено в таблице 1.

Клинические показатели течения новой коронавирусной инфекции

Пациенты получали лечение в стационаре от 1 до 166 дней (Me(Q25;Q75) — 14 (8;28) дней). Доминирующей жалобой при поступлении была лихорадка от 37,0°C до 40,0°C (Me(Q25;Q75) — 38 (37;38,5)°C), на которую жаловались 86% больных. Кашель беспокоил 57% пациентов, головная боль — 11%. Заболевание сопровождалось развитием пневмонии по данным инструментальных методов исследования у 52%. Течение НКИ у большинства пациентов было расценено как среднетяжелое: легкое — 12%, среднетяжелое — 59%, тяжелое — 25%, крайне тяжелое — 4% (табл. 2). Наиболее часто осложнения развивались со стороны дыхательной системы (69%), далее по частоте следовали осложнения со стороны нервной (38%),

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, $n=310$

Показатель	Общая группа, $n=310$	Выписанные, $n=163$	Умершие, $n=147$	Сравнение групп
Возраст (годы), Me (Q25;75) Min-max	41 (37;46) 22–73	40 (35;45) 22–68	41 (38;47) 22–73	$U = 13320,5$ $p = 0,089$
Пол (мужчина/ женщина), (%)	66/34	62/38	72/28	$\chi^2 = 4,935,$ $p = 0,026$

Окончание таблицы 1

Показатель	Общая группа, n = 310	Выписанные, n = 163	Умершие, n = 147	Сравнение групп
День болезни НКИ на момент поступления (дни), Me (Q25;75) Min-max	5 (1;14) 1 – 77	2 (1;8) 1 – 60	9 (2;22) 1 – 77	U = 10429,5 p < 0,001
Стадия ВИЧ-инфекции, (%): 2Б 3 4А 4Б 4В	0,4 4,8 17,9 7,7 69,2	1 9 34 15 41	0 1 4 1 94	$\chi^2 = 89,346$, p < 0,001
Фаза ВИЧ-инфекции, (%): Прогрессирования Ремиссии	86 14	71 29	99 1	$\chi^2 = 41,483$, p < 0,001
APBT, (%): Получали Не получали	27 73	38 62	15 85	$\chi^2 = 18,652$, p < 0,001
Зависимость от ПАВ, (%): Зависим Не зависим	25 75	16 84	35 65	$\chi^2 = 15,486$, p < 0,001
Зависимость от алкоголя, (%): Зависим Не зависим	17 83	10 90	23 77	$\chi^2 = 9,070$, p = 0,003
Ко-инфицирование вирусными гепатитами, (%): Ко-инфицирован Нет ко-инфекции	58 42	56 44	59 41	$\chi^2 = 0,286$, p = 0,593
Оппортунистические инфекции текущие, (%): Есть Нет	88 12	81 19	96 4	$\chi^2 = 16,097$, p < 0,001

пищеварительной (20%) и сердечно-сосудистой систем (19%), замыкали список осложнения со стороны мочеполовой системы (10%).

Погибшие пациенты провели в стационаре значимо меньшее количество койко-дней (Me(Q25;Q75) – 12(6;25) против 16(11;20), p < 0,001). При поступлении умершие пациенты реже жало-

вались на лихорадку, по частоте жалоб на кашель и головную боль группы значимо не различались. У пациентов с летальным исходом статистически чаще развивалась пневмония, и только в данной группе встречалось тяжелое и крайне тяжелое течение НКИ. Клиническая характеристика течения НКИ представлена в таблице 2.

Таблица 2

Клиническая характеристика течения новой коронавирусной инфекции, n=310

Показатель	Общая группа, n = 310	Выписанные, n = 163	Умершие, n = 147	Сравнение групп
Койко-день (дни), Me (Q25;75) Min-max	14 (8;28) 1 – 166	16(11;20) 1 – 130	12(6;25) 1 – 166	U = 9087,5 p < 0,001
Пневмония, (%): Есть Нет	52 48	43 57	62 38	$\chi^2 = 10,862$, p = 0,001
Кашель, (%): Есть Нет	57 43	51 49	63 37	$\chi^2 = 3,331$, p = 0,068 88
Головная боль, (%): Есть Нет	11 89	10 90	11 89	$\chi^2 = 0,064$, p = 0,801
Лихорадка, (%): Есть Нет	86 14	94 6	75 25	$\chi^2 = 18,096$, p < 0,001

Окончание таблицы 2

Показатель	Общая группа, n=310	Выписанные, n=163	Умершие, n=147	Сравнение групп
Течение НКИ, (%):				
Легкое	12	21	2	
Среднетяжелое	59	79	37	
Тяжелое	25	0	53	
Крайне тяжелое	4	0	8	
				$\chi^2=122,805$, p<0,001

Осложнения течения заболевания со стороны основных систем организма представлены на рисунке 1. Все осложнения статистически значимо чаще были зафиксированы в группе умерших пациентов. Наиболее часто встречались осложнения со стороны дыхательной (94% против 46%, $2=82,368$, p<0,001) и нервной (74% против 5%, $2=157,710$, p<0,001) систем, наиболее редко мочеполовой (20% против 1%, $\chi^2=32,308$, p<0,001) системы. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой (41%) и пищеварительных систем (42%) встречались только у погибших пациентов ($\chi^2=82,498$, p<0,001 и $\chi^2=84,210$, p<0,001).

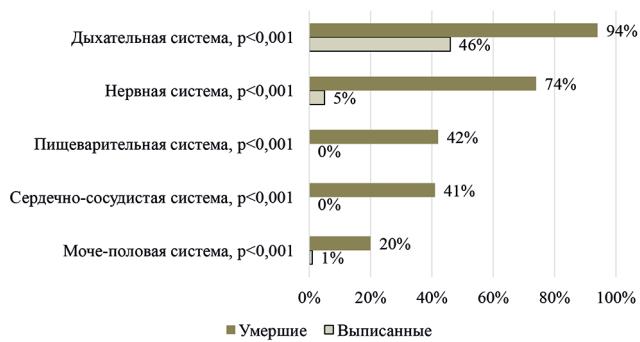


Рис. 1. Доли пациентов с наличием осложнений со стороны систем органов, n=310

Лабораторные данные пациентов

Большинство пациентов, как было указано в разделе «Клинико-демографическая характеристика пациентов», не получали АРВТ и находились в стадии СПИДа, что закономерно сопровождалось низкими значениями CD4+ Т-лимфоцитов (Me(Q25;Q75) абсолютных значений – 34(7;130) кл/мкл; относительного содержания – 7(3;16)%) и выраженной виреемией ВИЧ (Me(Q25;Q75) – 127 516 (1568; 593 661) коп/мл). В группе умерших содержание CD4+ Т-лимфоцитов было значимо ниже, а виреемия ВИЧ выше (табл. 3). Выявлена значимая обратная корреляция между абсолютным количеством CD4+ Т-лимфоцитов и тяжестью течения COVID-19 (коэффициент корреляции Спирмена -0,278, p<0,001).

В клиническом анализе крови выявляли в большинстве случаев анемию различной степени тяжести (минимальное содержание гемоглобина – 35 г/л, максимальное – 172 г/л, Me(Q25;Q75) – 104 (83;126) г/л), снижение уровня тромбоцитов (Me(Q25;Q75) – 157 (91;240) *10(9)л, абсолютную (Me(Q25;Q75) – 0,9 (0,3;1,5) *10(9)/мкл) и относительную лимфопению (Me(Q25;Q75) – 14 (6;25)%), повышение отношения нейтрофилы/лимфоциты (Me(Q25;Q75) – 5,5(2,4;13,2)). Пациенты, умершие в стационаре, имели статистически значимо меньшие

Таблица 3

Количество CD4+Т-лимфоцитов и вирусная нагрузка в исследуемой группе, n=310

Показатель	Общая группа, n=310	Выписанные, n=163	Умершие, n=147	Сравнение групп
Количество CD4+ Т-лимфоцитов (кл/мкл), Me (Q25;75) Min – max	34(7;130) 0,6 – 1149	132 (44;416) 2,8 – 1149	13 (5;68) 0,6 – 884	U=1131,0 p<0,001
Количество CD4+ Т-лимфоцитов (%), Me (Q25;75) Min – max	7(3;16) 0,3 – 74	13 (6;25) 0,8 – 39,8	6 (2;15) 0,3 – 74	U=1325,5 p=0,003
Количество РНК ВИЧ (коп/мл), Me (Q25;75) Min – max	127 516 (1568; 593 661) 40 – 8,6*10(6)	56 700 (44; 285 996) 40 – 3,3*10(6)	179 456 (6527; 695 077) 40 – 8,6*10(6)	U=2437,0 p=0,022

уровни гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и более высокое отношение нейтрофилов к лимфоцитам. Количество лейкоцитов и нейтрофилов статистически не различалось (табл. 4).

Анализ показателей, традиционно используемых для оценки функции печени показал, что Me(Q25;Q75) количества АЛТ составила 32 (18;68) ед/л, АСТ – 52 (28;98) ед/л, общего билирубина – 11 (6;26) мкмоль/л, ПТИ – 88 (63;102)%, коэффициент де Ритиса был положительным у 74% пациентов. Погибшие и выписанные пациенты не различались по уровням АЛАТ, но имели значимо более высокие уровни АСАТ, билирубина, ПТИ и чаще положительный коэффициент де Ритиса (см. табл. 4).

Медиана (Q25;Q75) количества креатинина составила 74 (56;119) мкмоль/л, СКФ CKD-EPI 2009 – 104 (56;117) мл/мин/1,73 м (2). В группе пациентов с летальным исходом креатинин сыворотки был значимо выше, а СКФ значимо ниже (табл. 4).

Исследование иммунологических маркеров воспалительного процесса и тромбообразования показало повышение СРБ у 77% пациентов (Me(Q25;Q75) – 44 (6;110) мг/л), ИЛ-6 у 67% (Me(Q25;Q75) – 19 (6;114) пг/мл), прокальцитонина у 81% (Me(Q25;Q75) – 1,7 (0,3;9,3) нг/мл), D-димера у 72% (Me(Q25;Q75) – 1,1 (0,5;4) нг/мл), ферритина у 78% (Me(Q25;Q75) – 515 (198;1057) мкг/л). Пациенты, умершие в стационаре, значимо чаще имели повышение всех вышеуказанных маркеров (рис. 2), абсолютные значения показателей в группе умерших были значимо выше (табл. 5).

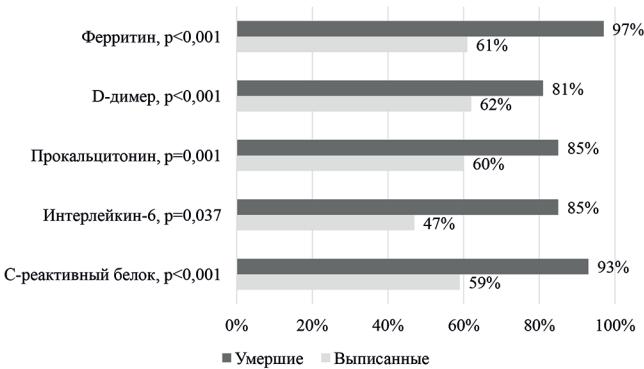


Рис. 2. Доли пациентов с повышенными маркерами воспаления и тромбообразования, n = 310

Заключение

В дебюте пандемии в инфекционный стационар с НКИ попадали пациенты преимущественно молодого возраста, мужского пола в поздних стадиях ВИЧ-инфекции, без АРВТ, с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, высокой виреемией ВИЧ, наличием оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов. Умершие пациенты чаще были мужского пола, поступали на более поздних сроках заболевания НКИ с преимущественно тяжелым течением и погибли с медианой в 12 дней. Среди умерших пациентов чаще встречались зависимость от ГАВ и алкоголя, осложнения в виде пневмоний, а также со стороны нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой систем. Умершие пациенты имели

Таблица 4

Показатели клинического и биохимического анализа крови в исследуемой группе, n=310

Показатель	Общая группа, n = 310	Выписанные, n = 163	Умершие, n = 147	Сравнение групп
Гемоглобин (г/л), Me (Q25;75) Min – max	104 (83;126) 35 – 172	117 (101;130) 51 – 172	95 (73;118) 35 – 162	U = 2693,5 p < 0,001
Эритроциты (*10 ¹² /л), Me (Q25;75) Min – max	3,6 (2,8;4,2) 1 – 6	4 (3,4;4,5) 2 – 6	3,1 (2,6;4,0) 1 – 6	U = 2824,0 p < 0,001
Тромбоциты (*10 ⁹ /л), Me (Q25;75) Min – max	157 (91;240) 4 – 1473	187 (96;255) 24 – 586	116 (62;205) 4 – 1473	U = 2577,0 p < 0,001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л), Me (Q25;75) Min – max	6,2 (3,9;10) 0,1 – 52	6,8 (4,8;12) 1 – 21	6 (4;11) 0,1 – 52	U = 4585,0 p = 0,659
Нейтрофилы (*10 ⁹ /л), Me (Q25;75) Min – max	4,2 (2,5;7,6) 0,1 – 50	4,3 (2,5;7,4) 1 – 19	4,4 (2,5;8,3) 0,1 – 50	U = 2458,5 p = 0,294
Нейтрофилы (%), Me (Q25;75) Min – max	79 (61;88) 8 – 99	65 (46;79) 11 – 92	87 (75;93) 8 – 99	U = 4247,5 p < 0,001
Лимфоциты (*10 ⁹ /л), Me (Q25;75) Min – max	0,9 (0,3;1,5) 0,1 – 49	1,3 (0,8;2) 0,1 – 14	0,3 (0,2;0,8) 0,1 – 49	U = 864 p < 0,001
Лимфоциты (%), Me (Q25;75) Min – max	14 (6;25) 1 – 83	17 (8;28) 2 – 83	8 (4;15) 1 – 72	U = 1229,5 p < 0,001

Окончание таблицы 4

Показатель	Общая группа, n=310	Выписанные, n=163	Умершие, n=147	Сравнение групп
Отношение нейтрофилы/ лимфоциты, Me (Q25;75) Min – max	5,5(2,4;13,2) 0,1 – 164,5	4,3 (1,9;9,2) 0,1 – 44,1	12 (5;28) 0,3 – 164,5	U = 4016,5 p < 0,001
АЛТ (ед/л), Me (Q25;75) Min – max	32 (18;68) 7 – 511	26 (14;56) 8 – 254	33 (21;70) 7 – 511	U = 3298,5 p = 0,531
АСТ (ед/л), Me (Q25;75) Min – max	52 (28;98) 8 – 750	36 (23;67) 14 – 284	56 (36;125) 8 – 750	U = 2914,0 p = 0,004
Коэффициент де Ритиса >1,0,%	74	62	82	χ^2 = 6,001 p = 0,014
Билирубин (мкмоль/л), Me (Q25;75) Min – max	11 (6;26) 1 – 533	8 (5;24) 1 – 176	12 (7;57) 1 – 533	U = 1261,5 p = 0,019
Протромбин (по Квику) (%), Me (Q25;75) Min – max	88 (63;102) 19 – 150	97 (88;110) 47 – 150	66 (50;86) 19 – 115	U = 655,5 p < 0,001
Креатинин (мкмоль/л), Me (Q25;75) Min – max	74 (56;119) 20 – 890	69 (57;89) 29 – 795	81 (56;225) 20 – 890	U = 4708,0 p = 0,001
СКФ CKD-EPI 2009 (мл/мин/1,73 м ²), Me (Q25;75) Min – max	104 (56;117) 5 – 1213	109 (86;118) 5 – 144	93 (27;116) 6 – 1213	U = 2466,0 p = 0,001

Таблица 5

Иммунологические показатели в исследуемой группе, n=310

Показатель	Общая группа, n=310	Выписанные, n=163	Умершие, n=147	Сравнение групп
СРБ (мг/л), Me (Q25;75) Min – max	44 (6;110) 0,3 – 623	18 (3;80) 0,3 – 332	80 (32;197) 0,3 – 623	U = 14890,0 p < 0,001
ИЛ-6 (пг/мл), Me (Q25;75) Min – max	19 (6;114) 0,2 – 579	7 (5;25) 0,2 – 114	55 (12;328) 2 – 579	U = 303,5 p = 0,001
Прокальцитонин (нг/мл), Me (Q25;75) Min – max	1,7 (0,3;9,3) 0,1 – 43	0,5 (0,3;2,2) 0,1 – 1	4,6 (0,4;9,7) 0,1 – 43	U = 103,0 p = 0,040
D-димер (нг/мл), Me (Q25;75) Min – max	1,1 (0,5;4) 0,1 – 9910	0,7 (0,3;2) 0,1 – 9910	2,4 (0,6;1265) 0,1 – 4890	U = 779,0 p = 0,005
Ферритин (мкг/л), Me (Q25;75) Min – max	515 (198;1057) 4 – 2780	196 (32;599) 4 – 1130	999 (515;1370) 91 – 2780	U = 765,0 p < 0,001

более выраженные лабораторные отклонения в иммуниограмме, выше вирецию ВИЧ, худшие показатели функции печени и почек, более выраженные воспалительные изменения по лабораторным данным. Тяжесть НКИ обратно коррелировала с абсолютным значением CD4+ T-лимфоцитов.

Литература

1. Blanco, J.L. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series / J.L. Blanco, J. Ambrosioni, F. Garcia, E. Martinez, A. Soriano, J. Mallolas, J.M. Miro // Lancet HIV. – 2020. – Vol. 7(5). – e314-e316. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9

2. Bhaskaran, K. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform / K. Bhaskaran, C.T. Rentsch, B. MacKenna, A. Schulzze, A. Mehrkar, C.J. Bates, R.M. Eggo, C.E. Morton, S.C.J. Bacon, P. Inglesby, I.J. Douglas, A.J. Walker, H.I. McDonald, J. Cockburn, E.J. Williamson, D. Evans, H.J. Forbes, H.J. Cur-

tis, W.J. Hulme, J. Parry, F. Hester, S. Harper, S.J.W. Evans, L. Smeeth, B. Goldacre // Lancet HIV. – 2021. – Vol. 8(1). – P. 24-32. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2

3. Okoh, AK. Coronavirus disease 19 in minority populations of Newark, New Jersey / A.K. Okoh, C. Sossou, N.S. Dangayach, S. Meledathu, O. Phillips, C. Raczek, M. Patti, N. Kang, S.A. Hirji, C. Cathcart, C. Engell, M. Cohen, S. Nagarakanti, E. Bishburg, H.S. Grewal // Int J Equity Health. – 2020. – Vol. 19(1). – P. 93-103. doi: 10.1186/s12939-020-01208-1

4. Mirzaei, H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review / H. Mirzaei, W. McFarland, M. Karamouzian, H. Sharifi // AIDS Behav. – 2021. – Vol. 25(1). – P. 85-92. doi: 10.1007/s10461-020-02983-2

5. Cooper, T.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / T.J. Cooper, B.L. Woodward, S. Alom, A. Harky // HIV Med. – 2020. – Vol. 21(9). – P. 567-577. doi: 10.1111/hiv.12911

6. Guo, W. A Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan / W. Guo, F. Ming, Y. Dong, Q. Zhang, X. Zhang, P. Mo, Y. Feng, K. Liang // China (3/4/2020). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550029

7. Ambrosioni, J. COVID-19 in HIV Investigators. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV / J. Ambrosioni, J.L. Blanco, J.M. Reyes-Urueña, M.A. Davies, O. Sued, M.A. Marcos, E. Martínez, S. Bertagnolio, J. Alcamí, J.M. Miro // Lancet HIV. - 2021. — Vol. 8(5). — P. 294-305. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00070-9
8. Nomah, D.K. PISCIS study group. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study / D.K. Nomah, J. Reyes-Urueña, Y. Díaz, S. Moreno, J. Aceiton, A. Bruguera, R.M. Vivanco-Hidalgo, J.M. Llibre, P. Domingo, V. Falcó, A. Imaz, C. Cortés, L. Force, E. Letang, I. Vilaró, J. Casabona, J.M. Miro // Lancet HIV. — 2021. — Vol. 8(11). — P. 701-710. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X
9. Степанова, Е.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Т.Н. Виноградова // Журнал инфекциологии. — 2021. — Т. 13, № 2. — С. 61–69. doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69
10. Капустин, Д.В. Течение COVID-19 у больных с ВИЧ-инфекцией и морфологические изменения в легких при сочетанном поражении SARS-CoV-2 и вторичными инфекциями / Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова, О.М. Шишкова, Я.С. Ульянова, А.И. Тырышкин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2022. — Т. 14(1). — С. 107–114. doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114
11. Черноземова, Е.А. Особенности клинического течения COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ / Е.А. Черноземова, Н.В. Мекаева, Л.И. Архипова, И.П. Федуняк, Е.Д. Пшенай-Северин, В.В. Басина, И.В. Андреева, Е.В. Эсауленко, М.Н. Погромская // Журнал инфекциологии. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 114–122. doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-114-122
12. Лиознов, Д.А. Длительность вирусовыделения SARS-CoV-2 у больных COVID-19 с сопутствующей ВИЧ-инфекцией / Д.А. Лиознов, О.Е. Побегалова, Н.В. Сабадаш, Е.Ю. Карнаухова, Т.В. Антонова, Ф.Б. Комиссаров, А.А. Иванова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2024. — Т. 16(4). — С. 99–106. doi: 10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106
- References**
- Blanco, J.L. COVID-19 in HIV Investigators. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series / J.L. Blanco, J. Ambrosioni, F. Garcia, E. Martínez, A. Soriano, J. Mallolas, J.M. Miro // Lancet HIV. — 2020. — Vol. 7(5). — e314-e316. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30111-9
 - Bhaskaran, K. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform / K. Bhaskaran, C.T. Rentsch, B. MacKenna, A. Schulz, A. Mehrkar, C.J. Bates, R.M. Eggo, C.E. Morton, S.C.J. Bacon, P. Inglesby, I.J. Douglas, A.J. Walker, H.I. McDonald, J. Cockburn, E.J. Williamson, D. Evans, H.J. Forbes, H.J. Curtis, W.J. Hulme, J. Parry, F. Hester, S. Harper, S.J.W. Evans, L. Smeeth, B. Goldacre // Lancet HIV. — 2021. — Vol. 8(1). — P. 24-32. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30305-2
 - Okoh, A.K. Coronavirus disease 19 in minority populations of Newark, New Jersey / A.K. Okoh, C. Sossou, N.S. Dan-
 - gayach, S. Meledathu, O. Phillips, C. Raczek, M. Patti, N. Kang, S.A. Hirji, C. Cathcart, C. Engell, M. Cohen, S. Nagarakanti, E. Bishburg, H.S. Grewal // Int J Equity Health. — 2020. — Vol. 19(1). — P. 93-103. doi: 10.1186/s12939-020-01208-1
 - Mirzaei, H. COVID-19 Among People Living with HIV: A Systematic Review / H. Mirzaei, W. McFarland, M. Karamouzian, H. Sharifi // AIDS Behav. — 2021. — Vol. 25(1). — P. 85-92. doi: 10.1007/s10461-020-02983-2
 - Cooper, T.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / T.J. Cooper, B.L. Woodward, S. Alom, A. Harky // HIV Med. — 2020. — Vol. 21(9). — P. 567-577. doi: 10.1111/hiv.12911
 - Guo, W. A Survey for COVID-19 Among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan / W. Guo, F. Ming, Y. Dong, Q. Zhang, X. Zhang, P. Mo, Y. Feng, K. Liang // China (3/4/2020). https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3550029
 - Ambrosioni, J. COVID-19 in HIV Investigators. Overview of SARS-CoV-2 infection in adults living with HIV / J. Ambrosioni, J.L. Blanco, J.M. Reyes-Urueña, M.A. Davies, O. Sued, M.A. Marcos, E. Martínez, S. Bertagnolio, J. Alcamí, J.M. Miro // Lancet HIV. - 2021. — Vol. 8(5). — P. 294-305. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00070-9
 - Nomah, D.K. PISCIS study group. Sociodemographic, clinical, and immunological factors associated with SARS-CoV-2 diagnosis and severe COVID-19 outcomes in people living with HIV: a retrospective cohort study / D.K. Nomah, J. Reyes-Urueña, Y. Díaz, S. Moreno, J. Aceiton, A. Bruguera, R.M. Vivanco-Hidalgo, J.M. Llibre, P. Domingo, V. Falcó, A. Imaz, C. Cortés, L. Force, E. Letang, I. Vilaró, J. Casabona, J.M. Miro // Lancet HIV. — 2021. — Vol. 8(11). — P. 701-710. doi: 10.1016/S2352-3018(21)00240-X
 - Stepanova, E.V. Novel coronavirus infection (COVID-19) in patients with HIV infection / E.V. Stepanova, O.N. Leonova, A.S. Shelomov, T.N. Vinogradova // Journal Infectologii. — 2021. — Vol. 13(2). — P. 61-69 (in Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-61-69
 - Kapustin, D.V. Course of COVID-19 in patients with HIV infection and morphological changes in the lungs with a combined damage SARS-CoV2 and secondary infections / D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, N.I. Khokhlova, O.M. Shishkova, Ya.S. Ulyanova, A.I. Tyryshkin // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2022. — Vol. 14(1). — P. 107-114 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2022-14-1-107-114
 - Chernozemova, E.A. Clinical features of COVID-19 in people living with HIV / E.A. Chernozemova, N.V. Mekaeva, L.I. Arkhipova, I.P. Feduniak, E.D. Pshenai-Severin, V.V. Basina, I.V. Andreeva, E.V. Esaulenko, M.N. Pogromskaya // Journal Infectologii. — 2023. — Vol. 15(2). — P. 114-122. (in Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-2-114-122
 - Lioznov, D.A. Duration of SARS-CoV-2 virus shedding in COVID-19 patients with HIV infection / D.A. Lioznov, O.E. Pobegalova, N.V. Sabadash, E.Yu. Karnaughova, T.V. Antonova, A.B. Komissarov, A.A. Ivanova // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2024. — Vol. 16(4). — P. 99-106 (in Russian). doi: 10.22328/2077-9828-2024-16-4-99-106

Авторский коллектив:

Белашов Егор Алексеевич — студент 6 курса, лаборант кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел. + 7-921-375-76-52, e-mail: belashovegor0911@gmail.com

Дунаева Наталья Викторовна – профессор кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; заведующая Гепатологическим центром Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., доцент; тел.: + 7-921-741-88-20, e-mail: nvch@mail.ru

Вашукова Мария Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; заместитель главного врача по развитию медицинской помощи Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: + 7-921-917-12-12, e-mail: mavashukova@yahoo.com

Гусев Денис Александрович – заведующий кафедрой инфекционных болезней Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: gusevden-70@mail.ru



ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВОЗРАСТА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.И. Токин^{1,2}, М.В. Клур¹, В.В. Цветков², Н.Р. Давтян¹, А.В. Холин³, М.Н. Погромская^{1,3}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

³Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Influence of comorbid pathology and age on the duration of inpatient treatment in adult patients with respiratory syncytial virus infection

I.I. Tokin^{1,2}, M.V. Klur¹, V.V. Tsvetkov², N.R. Davtyan¹, A.V. Kholin³, M.N. Pogromskaya^{1,3}

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

³Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать влияние коморбидной патологии и возраста на длительность стационарного лечения взрослых пациентов с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией.

Материалы и методы: было проведено наблюдательное ретроспективное поперечное исследование 3821 пациентов, находившихся на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с основным диагнозом B97.4 «Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция» за период с января по декабрь 2023 г. Анализировались влияния коморбидной патологии и возраста пациентов на длительность госпитализации.

Результаты: существенное увеличение длительности госпитализации у больных с респираторно-синцитиальным вирусом наблюдалось при сочетании со следующими коморбидными состояниями: J12 «Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках»; J15 «Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках»; G40 «Эпилепсия»; K75 «Другие воспалительные болезни печени»; G62 «Другие полиневропатии»; B27 «Инфекционный мононуклеоз». Во всех случаях $p < 0,001$. Выявлена взаимосвязь длительности госпитализации и возраста пациентов – увеличение возраста в 2,718 раза сопровождалось увеличением длительности госпитализации на 10,60 %.

Заключение: полученные результаты указывают на возраст и коморбидную патологию как на значимые предикторы увеличения длительности стационарного лечения при респираторно-синцитиальной инфекции.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная инфекция, РС-вирус, ОРВИ, коморбидная патология, вирусная пневмония, бактериальная пневмония, эпилепсия, полиневропатии, инфекционный мононуклеоз.

Abstract

Purpose of the study. To analyze the influence of comorbid pathology and age on the duration of inpatient treatment of adult patients with respiratory syncytial virus infection.

Materials and methods. An observational retrospective cross-sectional study was conducted of 3821 patients who were treated at the St. Petersburg State Budgetary Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin" with the main diagnosis B97.4 "Respiratory syncytial virus infection" for the period from January to December 2023. The influence of comorbid pathology and patient age on the duration of hospitalization was analyzed.

Results. A significant increase in the length of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus was observed when combined with the following comorbid conditions: J12 "Viral pneumonia, not elsewhere classified"; J15 "Bacterial pneumonia, not elsewhere classified"; G40 "Epilepsy"; K75 "Other inflammatory diseases of the liver"; G62 "Other polyneuropathies"; B27 "Infectious mononucleosis." In all cases $p < 0,001$. A relationship was found between the duration of hospitalization and the age of the patients – an increase in age by 2.718 times was accompanied by an increase in the duration of hospitalization by 10.60 %.

Conclusion. The results obtained indicate age and comorbid pathology as significant predictors of increasing the duration of hospital treatment for respiratory syncytial infection.

Key words: respiratory syncytial infection, RS virus, ARVI, comorbid pathology, viral pneumonia, bacterial pneumonia, epilepsy, polyneuropathy, infectious mononucleosis.

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-вирусная инфекция) является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей, часто встречается во всех возрастных группах и характеризуется тяжелым течением у пожилых людей [1 – 11]. Как и для большинства острых респираторных вирусных заболеваний, для РС-вирусной инфекции характерна выраженная годовая сезонность. В странах с умеренным климатом подъем заболеваемости обычно приходится на зимний период года с пиком в декабре – январе [10, 12 – 21]. Максимальные показатели годовой заболеваемости РС-вирусной инфекцией наблюдаются среди детей младше 5 лет (17,0 на 1000 человек), среди пожилых людей старше 70 лет (6,3 на 1000 человек), а также среди взрослых с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями и нарушениями работы иммунной системы [3, 7, 11, 16, 22 – 24].

РС-вирусная инфекция отличается широким спектром клинических проявлений – от бессимптомных и легких форм инфекции до тяжелых, требующих обязательной госпитализации и стационарного лечения, в том числе сопровождающихся обострением сопутствующей хронической патологии. Анализ глобального бремени болезней показал, что данное вирусное заболевание является одной из главных причин тяжелых и летальных исходов среди всех инфекций нижних дыхательных путей [1, 24 – 26]. Между тем факторы, ассоциированные с необходимостью госпитализации, длительным тяжелым течением и развитием осложнений РС-вирусной инфекции, на сегодняшний день изучены недостаточно хорошо. Известно, что частота госпитализации взрослых больных РС-вирусной инфекцией увеличивается с возрастом и достигает максимальных значений в группе пациентов старше 70 лет. В свою очередь, у лиц с хроническими заболеваниями легких РС-вирусная инфекция наблюдается чаще и является одним из основных триггеров обострений бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4, 21]. Наличие у пациента таких состояний, как ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца и застойная сердечная недостаточность, резко увеличивает риски развития РС-вирусной инфекцией в 3 – 13, 4 – 7 и 4 – 33 раза соответственно [4, 17, 22]. С другой стороны, наличие у взрослого пациента с РС-вирусной инфекцией таких коморбидных состояний, как ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, инсульт или сахарный диабет, в 2 – 4 раза повышает риск госпитализации [26, 27].

Сегодня в соответствии с национальными клиническими рекомендациями всем госпитализированным пациентам с симптомами острого респираторного заболевания рекомендуется проводить молекулярно-биологическое исследование назофарин-

геальных мазков на наличие респираторно-синцитиального вируса [4]. В свою очередь, большинство случаев РС-инфекции в амбулаторной практике по-прежнему остаются не диагностированными, что не позволяет оценить истинные показатели заболеваемости в различных возрастных группах, а также частоту госпитализации и развития неблагоприятных исходов болезни. В этой связи особого внимания заслуживают госпитализированные пациенты. Высокая частота этиологической расшифровки и стандартизация процедур стационарного обследования и лечения позволяют лучше изучить клинические проявления, особенности течения и факторы риска развития осложнений РС-вирусной инфекции.

Цель исследования – изучение связи инфекционной и неинфекционной коморбидной патологии с длительностью стационарного лечения взрослых больных РС-вирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели в 2023 – 2024 гг. было проведено наблюдательное (обсервационное) ретроспективное поперечное исследование, в которое были включены все взрослые пациенты с основным диагнозом «Респираторно-синцитиальная инфекция» (РС-вирусная инфекция), проходившие стационарное обследование и лечение согласно рутинной клинической практике в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Больнице Боткина) в период с января по декабрь 2023 г. Первичной медицинской документацией исследования служили записи в медицинской карте стационарного больного Больницы Боткина. Все пациенты, включенные в исследование, при первичном обращении добровольно предоставили информирование согласие на обработку персональных данных и проведение медицинских процедур. Диагноз «РС-вирусная инфекция» был лабораторно подтвержден у всех изучаемых больных с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и выявления РНК вируса в назофарингеальном мазке. В исследование не включались лица младше 18 лет, а также пациенты, находившиеся на стационарном лечении менее 2 и более 28 койко-дней.

Очистка, формализация и анализ собранных данных проводились с использованием программной среды «R» (версия 4.4.1 от 14.06.2024). В качестве мер центральной тенденции для описания показателей, измеряемых в номинальной шкале, использовалась мода, для показателей в шкале отношений и абсолютных значений – медиана. В качестве мер изменчивости данных рассчитывались значения первого/нижнего (LQ) и третьего/верхнего (HQ) квартилей, а также медианное абсолютное отклонение (MAD). В тексте статьи групповые номинальные показатели представлены в виде час-

тот встречаемости признака в абсолютных величинах и процентах, а групповые количественные показатели – в виде медианы с указанием интерквантильного размаха. Нормальность распределения показателей, измеряемых в шкале отношений, оценивалась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, а гомогенность их дисперсий – с помощью критерия Бартлетта. Количественные показатели, распределение которых не соответствовало критериям нормального, для последующего анализа были преобразованы с помощью функции натурального логарифма. Уровень значимости был принят $\alpha \leq 0,05$ (5%), мощность критерия – 0,95 (95%).

Многомерный анализ данных

Для оценки влияния коморбидной патологии на длительность стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией с учетом одновременного влияния нескольких факторов использовалась множественная регрессия Пуассона. Зависимой переменной служила длительность стационарного лечения (в днях). Распределение зависимой переменной по своей природе соответствовало распределению Пуассона, что было подтверждено при сравнении со случайным распределением Пуассона, имеющим такое же значение меры средней тенденции, с помощью критерия согласия Пирсона (тест хи-квадрат). Независимыми переменными служили предикаты наличия у пациента той или иной коморбидной патологии с частотой встречаемости в изучаемой группе не менее 0,5% (91 нозология), а также пол и возраст пациента.

На первом этапе анализа из исходного набора данных случайным образом формировались 2 выборки: обучающая и тестовая. Данные обучающей выборки использовались для разработки и валидации модели. В свою очередь, тестовая выборка была контрольной и позволяла подтвердить воспроизводимость полученных результатов анализа на независимом наборе данных. Формирование двух групп пациентов проводилось с помощью функции «createDataPartition» из пакета «caret» с использованием коэффициента 0,8 и стратификации по длительности госпитализации.

На втором этапе проводился отбор наиболее важных для анализа независимых переменных. Для этого на обучающем наборе данных с использованием пакета «glmnet» проводился выбор наиболее оптимальной регрессионной модели Пуассона с регуляризацией L1 (Лассо) и 10-кратной перекрестной проверкой [30]. В качестве функции потерь рассчитывались отклонение Пуассона (deviance) и средняя квадратическая ошибка (MSE). Независимые переменные с нулевыми коэффициентами исключались из последующего анализа.

На третьем этапе с использованием данных обучающей выборки разрабатывалась окончательная

модель регрессии Пуассона, которая учитывала только наиболее важные независимые переменные. Для оценки основных характеристик модели проводился визуальный анализ распределений остатков и проверка на чрезмерную дисперсию путем сравнения остаточного отклонения с числом степеней свободы. Для моделей с чрезмерной дисперсией проводилась корректировка стандартных ошибок и доверительных интервалов (модель квазипуассона). Информативность окончательной модели оценивалась отдельно на данных обучающей и тестовой выборок. Для лучшей интерпретации коэффициенты множественной регрессии с помощью функции экспоненты были преобразованы в скорректированные отношения шансов с расчетом 95% ДИ.

Описание групп больных

Всего в исследование был включен 3821 пациент с основным диагнозом «РС-вирусная инфекция», из них лиц мужского пола – 40,77% ($n=1558$), женского – 59,23% ($n=2263$). Средний возраст пациентов составил по медиане 35,00 лет (24,00 – 55,00 лет), а средняя длительность госпитализации – 6,00 койко-дней (5 – 10 койко-дней) при дисперсии равной 18,13 койко-дней. Абсолютное большинство обследованных пациентов (97,20%, $n=3714$) проходили стационарное лечение на терапевтических отделениях. На отделения акушерского профиля находились 2,41% ($n=92$) больных, на хирургических отделениях – 0,18% ($n=7$), на дневном стационаре – 0,21% ($n=8$) больных. Все пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном лечении не более 28 дней и были выписаны с положительной динамикой. В обучающую выборку случайным образом и с учетом групп стратификации по длительности госпитализации вошли 3059 пациентов, в тестовую выборку – 762 пациента.

На рисунке 1 представлены частоты встречаемости 20 различных групп коморбидных заболеваний в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Наиболее часто у обследованных больных встречались J00-J99 «Болезни органов дыхания» (75,87%, $n=2899$), I00-I99 «Болезни системы кровообращения» (26,77%, $n=1023$), K00-K93 «Болезни органов пищеварения» (13,06%, $n=499$), N00-N99 «Болезни мочеполовой системы» (12,07%, $n=461$) и E00-E90 «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» (10,44%, $n=399$). Всего было изучено 90 различных подгрупп коморбидных состояний. Наиболее часто встречались такие нозологии, как J03 «Острый тонзиллит» (36,51%, $n=1395$), I11 «Гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца» (22,82%, $n=872$), J12 «Вирусная

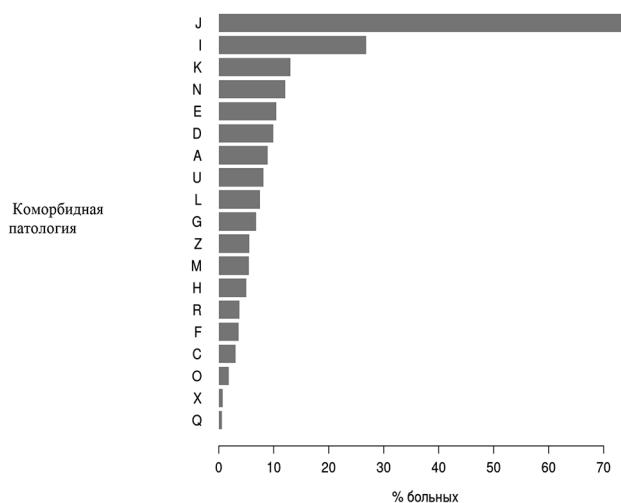


Рис. 1. Частоты встречаемости групп коморбидных заболеваний в соответствии с МКБ-10 у обследованных больных РС-вирусной инфекцией

пневмония, не классифицированная в других рубриках» (21,96%, $n=839$), J36 «Паратонзиллярный абсцесс» (17,43%, $n=666$) и J96 «Дыхательная недостаточность, не классифицированная в других рубриках» (11,75%, $n=449$). Сочетание РС-вирусной инфекции с парагриппом наблюдалось у 10,23% больных ($n=391$), с COVID-19 — у 8,11% больных ($n=310$), а сочетание с риновирусной инфекцией — лишь в 1,44% случаев ($n=55$).

Результаты исследования

Итерационный алгоритм регрессионного анализа Пуассона с регуляризацией L1 и перекрестной валидацией на данных обучающей выборки позволил получить предварительную модель машинного обучения ($MSE = 10,37$ при $= 0,20$). Только 23 из 93 независимых переменных, включенных в анализ, имели ненулевые коэффициенты регрессии. Таким образом, в качестве наиболее важных и значимых предикторов длительности стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией из исходного перечня переменных были выбраны такие показатели, как возраст пациента и 22 предиката коморбидности с кодами МКБ-10: B33.81, J03, I11, J12, J96, I25, U07, I50, D64, B27, G93, A09, B18, J94, I42, A08, F06, J15, G40, K75, G62 и R76.

Модель множественной регрессии Пуассона с использованием 23 независимых переменных характеризовалась наличием чрезмерной дисперсии остатков (остаточное отклонение 3420 при числе степеней свободы 3035). Окончательная модель квазипуассона позволила скорректировать стандартные ошибки и доверительные интервалы коэффициентов регрессии. На данных обучающей выборки метрика информативности окончательной модели составила $MSE = 9,64$, на данных

тестовой выборки — $MSE = 10,39$, что позволило подтвердить высокую воспроизводимость полученных результатов анализа.

На рисунке 2 представлены результаты многофакторного анализа связи возраста и предикаторов коморбидности с длительностью стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией. Установлено, что возраст пациента является значимым предиктором длительности стационарного лечения ($ОШ = 1,106$; 95% ДИ 1,056 — 1,157, $p < 0,001$). Увеличение возраста в 2,718 раза сопровождается увеличением длительности госпитализации на 10,60%. В таблице представлены отношения шансов и границы 95% ДИ, характеризующие связь возраста пациента и различных коморбидных состояний с длительностью госпитализации.

Обратная связь с изучаемым исходом была установлена для 3 коморбидных состояний.

Наличие у пациента J03 «Острый тонзиллит» сопровождалось уменьшением длительности стационарного лечения на 29,47% ($ОШ = 0,705$; 95% ДИ 0,678 — 0,734, $p < 0,001$), A09 «Другой гастроэнтерит и колит инфекционного и неуточненного происхождения» — на 23,31% ($ОШ = 0,705$; 95% ДИ 0,701 — 0,837, $p < 0,001$), A08 «Вирусные и другие уточненные кишечные инфекции» — на 26,94% ($ОШ = 0,705$; 95% ДИ 0,701 — 0,837, $p < 0,001$).

Существенное увеличение длительности госпитализации наблюдалось при наличии у больного J12 «Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках» на 39,02% ($ОШ = 1,390$; 95% ДИ 1,336 — 1,446, $p < 0,001$), J15 «Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках» на 38,88% ($ОШ = 1,388$; 95% ДИ 1,211 — 1,584, $p < 0,001$), G40 «Эпилепсия» на 34,23% ($ОШ = 1,342$; 95% ДИ 1,158 — 1,547, $p < 0,001$), K75 на «Другие воспалительные болезни печени» 54,16% ($ОШ = 1,542$; 95% ДИ 1,324 — 1,783, $p < 0,001$), G62 «Другие полиневропатии» на 31,34% ($ОШ = 1,313$; 95% ДИ 1,130 — 1,517, $p < 0,001$) и B27 «Инфекционный мононуклеоз» на 29,71% ($ОШ = 1,297$; 95% ДИ 1,211 — 1,389, $p < 0,001$).

Отсутствие значимой связи с изучаемым исходом было установлено для таких коморбидных состояний, как I11 «Гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца», I50 «Сердечная недостаточность» и G93 «Другие поражения головного мозга». Между тем эти переменные были отобраны алгоритмом валидации, а их включение в анализ способствовало повышению информативности моделей и их соответствуанию данным обучающей и тестовой выборок.

Обсуждение

Принято считать, что заболеваемость РС-вирусной инфекцией и частота развития тяжелых/осложненных форм болезни гораздо выше среди детей и лиц пожилого возраста старше

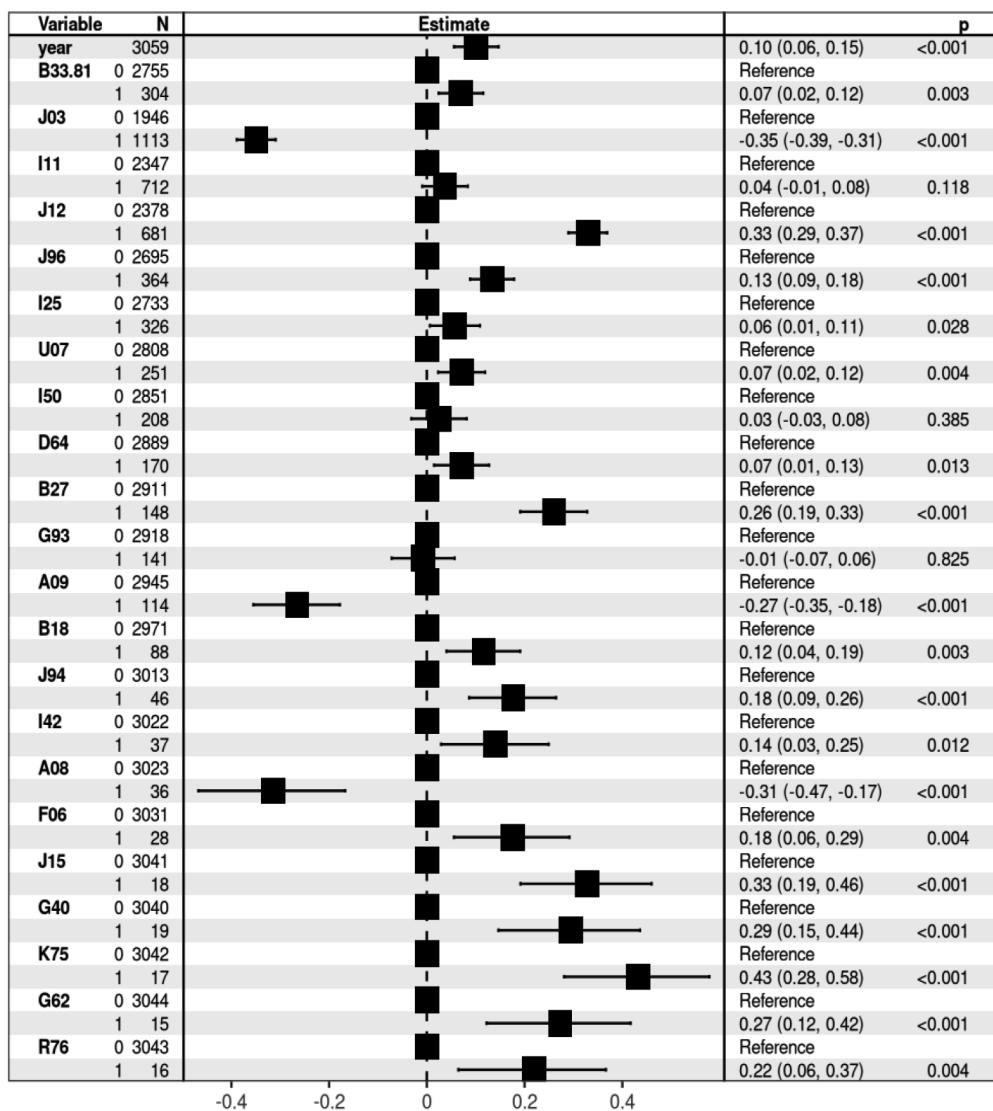


Рис. 2. Результаты многомерного анализа (модель квазипуассона) связи коморбидных состояний с длительностью стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией

65 лет. Однако результаты нашего исследования показывают, что пациенты трудоспособного возраста (от 18 до 44 лет) при развитии у них РС-вирусной инфекции часто нуждаются в госпитализации. Более того, пациенты данной возрастной группы преобладают в возрастной структуре госпитализированных с РС-вирусной инфекцией и вносят существенно больший вклад в экономическое бремя, чем принято считать. В свою очередь, длительность госпитализации позволяет косвенно оценить тяжесть течения болезни и напрямую определяет экономический ущерб, связанный с затратами на оказание медицинской помощи и ростом числа дней нетрудоспособности.

В настоящем исследовании было изучено влияние отдельных коморбидных состояний (групп со-

стояний) на длительность стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией. Установлены группы состояний, как существенно уменьшающих длительность госпитализации, так и существенно увеличивающих её.

Интересно, что наличие у пациента таких проявлений/осложнений, как острый тонзиллит и гастроэнтероколиты, было связано с более быстрым выздоровлением и выпиской из стационара. В свою очередь, пациенты с респираторными осложнениями (вирусная и бактериальная пневмонии), развитием дыхательной недостаточности, а также сопутствующими хроническими заболеваниями печени и неврологической патологией, в том числе эпилепсией, часто требовали более длительного лечения. Существенного влияния сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы на длительность ста-

Таблица

Результаты регрессионного анализа связи различных коморбидных состояний с длительностью стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией

Показатель	Отношение шансов	2.5%	97.5%
Свободный член (Intercept)	4,8249	4,0994	5,6775
Возраст пациента	1,1066	1,0573	1,1582
B33.81 Другие уточненные вирусные болезни (парагрипп)	1,0725	1,0245	1,1223
J03 Острый тонзиллит	0,7053	0,6777	0,7339
I11 Гипертоническая болезнь сердца с преимущественным поражением сердца	1,0380	0,9906	1,0875
J12 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках	1,3902	1,3361	1,4464
J96 Дыхательная недостаточность, не классифицированная в других рубриках	1,1428	1,0925	1,1953
I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца	1,0592	1,0063	1,1149
U07.1 + U07.2 COVID-19	1,0741	1,0234	1,1267
I50 Сердечная недостаточность	1,0254	0,9688	1,0850
D64 Другие анемии	1,0740	1,0149	1,1357
B27 Инфекционный мононуклеоз	1,2971	1,2106	1,3885
G93 Другие поражения головного мозга	0,9928	0,9305	1,0584
A09 Другой гастроэнтерит и колит инфекционного и неуточненного происхождения	0,7669	0,7012	0,8369
B18 Хронический вирусный гепатит	1,1233	1,0410	1,2103
J94 Другие поражения плевры	1,1930	1,0904	1,3026
I42 Кардиомиопатия	1,1513	1,0296	1,2831
A08 Вирусные и другие уточненные кишечные инфекции	0,7306	0,6265	0,8460
F06 Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью	1,1917	1,0570	1,3388
J15 Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках	1,3888	1,2112	1,5840
G40 Эпилепсия	1,3423	1,1577	1,5469
K75 Другие воспалительные болезни печени	1,5416	1,3244	1,7829
G62 Другие полиневропатии	1,3134	1,1301	1,5174
R76 Другие отклонения от нормы, выявленные при иммунологическом исследовании сыворотки	1,2447	1,0666	1,4425

ционарного лечения больных РС-вирусной инфекцией установлено не было. Это может быть частично объяснено относительно молодым возрастом обследованных пациентов, а также ростом своеобразной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и ее эффективным лечением. Слабая положительная связь длительности госпитализации была отмечена в отношении таких конкурирующих заболеваний, как парагрипп и COVID-19. В свою очередь, развитие инфекционного мононуклеоза сопровождалось резким увеличением длительности стационарного лечения больных РС-вирусной инфекцией.

Так как данное исследование является наблюдательным ретроспективным поперечным исследованием, то полностью оценить причинно-следственную связь установленных взаимодействий не представляется возможным. Несомненно, на длительность госпитализации могли влиять непосредственно особенности коморбидной патологии

вне зависимости от характера течения основного заболевания. Кроме того, в настоящем исследовании, ввиду большого количества изучаемых нозологий, не проводилась оценка взаимодействий ковариат и связи их различных комбинаций с исходом. Также представляется целесообразным включать в многомерный анализ влияния коморбидной патологии на тяжесть течения и длительность лечения больных РС-вирусной инфекцией такие показатели, как день болезни, неделя или месяц года, а также день недели, когда пациент поступил в стационар.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования — М.В. Клур, сбор материала — А.В. Холин, Н.Р. Давтян; статистическая обработка материала — И.И. Токин, В.В. Цветков; написание текста — И.И. Токин, М.В. Клур, редактирование — М.Н. Погромская.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность за содействие в проведении исследования руководству Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина.

Литература

1. Безуглая, Е.А. Характеристика этиологической структуры и клинического течения острых респираторных вирусных инфекций в Санкт-Петербурге за 2020-2021 гг / Е. А. Безуглая // Дни науки и инноваций НовГУ : сборник статей студентов и молодых ученых. В 4 ч. — Великий Новгород : Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2023. — Ч. 1. — С. 13-18. — EDN EDRIIVU.
2. Денисова, А.Р. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение / А.Р. Денисова, М.Л. Максимов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. — 2018. — Т. 2, № 1 — 2. — С. 99 — 103.
3. Информационное письмо главного внештатного специалиста МЗ РФ по инфекционным болезням у детей Лобзина Ю. В. по профилактике РС-инфекции у детей. — URL: <http://niidi.ru/news/informatsionnoe-pis-mo-glavnogo-vneshtatnogo-spetsialista-mz-rf-po-infektionnym-boleznym-u-detej-lobzina-yu-v-po-profi/> (дата обращения: 20.04.2022).
4. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых / Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». — 2021. — ID: 724. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 (дата обращения: 01.12.2022).
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. — Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. — 340 с.
6. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) : клинические рекомендации / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Ю. В. Лобзин [и др.] ; Союз педиатров России. — Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. — 42 с. — EDN CNLHRT.
7. Карпова, Л.С. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014-2016 годах / Л.С. Карпова, Е.А. Смородинцева, Т.И. Сысоева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — Т. 17, № 2(99). — С. 16-26. — DOI 10.24411/2073-3046-2018-10002. — EDN XNSXBJ.
8. Пшеничная, Н.Ю. Респираторно-синцитиальная инфекция — современное состояние проблемы / Н.Ю. Пшеничная, А.Ф. Попов, Г.В. Гопаца [и др.] // Инфекционные болезни. — 2023. — Т. 21, № 3. — С. 95-101. — DOI 10.20953/1729-9225-2023-3-95-101. — EDN ITPAPX.
9. Alfano, F. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update / F. Alfano [et al.] // Drugs & Aging. — 2024. — P. 1-19. — DOI: 10.1007/s40266-024-01118-9.
10. Finns, E. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? / E. Finns [et al.] // Pediatr Pulmonol. — 2022. — Vol. 57, № 1. — P. 38-42. — DOI: 10.1002/ppul.25719.
11. Jackson, M. L. Epidemiology of respiratory syncytial virus across five influenza seasons among adults and children one year of age and older — Washington State, 2011/2012–2015/2016 / M. L. Jackson [et al.] // J Infect Dis. — 2021. — Vol. 223. — P. 147 — 156. — DOI: 10.1093/infdis/jiaa331.
12. Климова, Л.Г. Анализ заболеваемости ОРВИ среди населения Курской области за период 2012-2021 годов / Л. Г. Климова, С. В. Гунов, А. В. Выставкина, С.А. Яковлев // Интегративные тенденции в медицине и образовании. — 2022. — Т. 4. — С. 147-153. — EDN FJNWQNQ.
13. Жуманова, А.А. Исследование эпидемиологической динамики ОРВИ за последние десять лет / А.А. Жуманова, М.Ю. Ханттураева // Экономика и социум. — 2024. — № 3-1(118). — С. 631-634. — EDN METJGM.
14. Хунафина, Д.Х. Заболеваемость ОРВИ и гриппом за 2019 год по данным ГБУЗ РБ ИКБ №4 / Д.Х. Хунафина, Г.С. Рахматуллина, О.А. Асадуллина, Г.М. Хасанова // Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии : сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции, Уфа, 13 — 14 ноября 2020 года. — Уфа : Издательство «Социально-гуманистическое знание», 2020. — С. 155-163. — EDN VROOHNZ.
15. Мамошина, М.В. Анализ результатов мониторинга возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у бессимптомных лиц / М.В. Мамошина, С.Б. Яцышина, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2023. — Т. 13, № 2. — С. 63-69. — DOI 10.18565/epidem.2023.13.2.63-9. — EDN INICHD.
16. Нуридинова, Ж.Н. Анализ заболеваемости гриппа, ОРВИ и корона-вирусной инфекции в Кыргызской Республике / Ж.Н. Нуридинова, З.Ш. Нурматов // Alato Academic Studies. — 2023. — № 3. — С. 481-489. — DOI 10.17015/aas.2023.233.48. — EDN URLWUR.
17. Гринченков, Д.В. Обзор и анализ математических методов прогнозирования эпидемиологического процесса на примере гриппа и ОРВИ / Д.В. Гринченков, Д.Н. Кущий, И.А. Спиридовона, Н.И. Химичев // Вестник молодёжной науки России. — 2019. — № 4. — С. 36. — EDN ZGXHKP.
18. Мальчиков, И.А. Проявление эпидемического процесса гриппа и ОРВИ в Свердловской области в сезоны 2016-2019 гг. / И.А. Мальчиков, С.В. Колтунов, А.В. Слободенюк [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2019. — Т. 16, № 4. — С. 457-464. — DOI 10.22138/2500-0918-2019-16-4-457-464.
19. Смирнов, В.С. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко. — Санкт-Петербург : Гиппократ, 2020. — 336 с. — ISBN 978-5-8232-0643-3. — EDN WSTEXE.
20. Яалов, А.А. Современные эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ на территории Астраханской области в 2017-2023 гг. / А.А. Яалов, М.В. Кузменков, А.Е. Спиренкова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. — 2024. — № 7(145). — DOI 10.60797/IRJ.2024.145.186. — EDN XJVNZU.
21. Nam, H. H. Respiratory syncytial virus infection in adults / H. H. Nam, M. G. Ison // BMJ. — 2019. — Vol. 10(366). — P. 15021.
22. Маль, Г.С. Роль плейотропных эффектов статинов при коррекции липидного статуса у больных ишемической болезнью сердца в условиях ОРВИ / Г.С. Маль, М.В. Арефина, И.А. Дородных // Вызовы времени и ведущие мировые научные центры : сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции, Тюмень, 03 октября 2018 года. — Тюмень : Общество с ограниченной ответственностью «Агентство международных исследований», 2018. — С. 13-16. — EDN XZVJRB.

23. Ералиева, Л.Т. Респираторно-синцитиальная инфекция в Республике Казахстан / Л.Т. Ералиева, А.М. Куатбасова, М.А. Смагул [и др.] // Фармация Казахстана. — 2024. — № 1. — С. 63-69. — DOI 10.53511/pharmkaz.2024.43.88.008. — EDN VHOSRJ.
24. Troeger, C. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / C. Troeger [et al.] // Lancet Infect Dis. — 2018. — Vol. 18. — P. 1191–1210. — DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
25. Shi, T. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis / T. Shi [et al.] // J Infect Dis. — 2022. — Vol. 226, Suppl 1. — P. S17–21.
26. Osei-Yeboah, R. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization in Adults with Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study / R. Osei-Yeboah [et al.] // J Infect Dis. — 2024. — Vol. 229, Supplement_1. — P. S70-S77. — DOI: 10.1093/infdis/jiad510.
27. Ситников, И.Г. Лечение гриппа и других ОРВИ у больных сахарным диабетом / И.Г. Ситников, В.Х. Фазылов, Е.В. Силина // Терапевтический архив. — 2019. — Т. 91, № 10. — С. 39-47. — DOI 10.26442/00403660.2019.10.000333. — EDN UWPMVA.
- References**
- Bezuglaya, E. A. Kharakteristika etiologicheskoy strukturny i klinicheskogo techeniya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy v Sankt-Peterburge za 2020-2021 gg [Characteristics of the etiological structure and clinical course of acute respiratory viral infections in St. Petersburg in 2020-2021] / E. A. Bezuglaya // Dni nauki i innovatsiy NovGU : sbornik statey studentov i molodyykh uchenykh. V 4 ch. — Velikiy Novgorod : Novgorodskiy gosudarstvennyy universitet imeni Yaroslava Mudrogo, 2023. — Ch. 1. — S. 13-18. — EDN EDRIU. (In Russian)
 - Denisova, A. R., Maksimov, M. L. Ostryye respiratornyye virusnyye infektsii: etiologiya, diagnostika, sovremennoyye vzglyad na lecheniye [Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, a modern view on treatment] / A. R. Denisova, M. L. Maksimov // Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye. — 2018. — T. 2, No. 1-2. — S. 99-103. (In Russian)
 - Informatsionnoye pis'mo glavnogo vneshtatnogo spetsialista MZ RF po infektsionnym boleznyam u detey Lobzina Yu. V. po profilaktike RS-infektsii u detey [Information letter from the chief freelance specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation on infectious diseases in children Lobzin Yu. V. on the prevention of RS infection in children]. — URL: <http://niidi.ru/news/informatsionnoe-pis-mo-glavnogo-vneshtatnogo-spetsialista-mz-rf-po-infektsionnym-boleznym-u-detey-lobzina-yu-v-po-profi/> (accessed: 20.04.2022). (In Russian)
 - Klinicheskiye rekomendatsii. Ostryye respiratornyye virusnyye infektsii (ORVI) u vzroslykh [Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults] / Nekommercheskoye partnerstvo "Natsional'noye nauchnoye obshchestvo infektsionistov", Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiyskoye nauchnoye meditsinskoye obshchestvo terapevtov". — 2021. — ID: 724. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 (accessed: 01.12.2022). (In Russian)
 - O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2021 godu : gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021 : state report]. — Moskva : Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelyey i blagopoluchiya che-loveka, 2022. — 340 p. (In Russian)
 - Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) : klinicheskiye rekomendatsii [Acute respiratory viral infection (ARVI) : clinical guidelines] / A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, Yu. V. Lobzin [et al.] ; Soyuz pediatrov Rossii. — Moskva : Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, 2021. — 42 p. — EDN CNLHRT. (In Russian)
 - Karpova, L. S. Rasprostranennost' RS-virusnoy infektsii i drugikh ORVI ne grippoznay etiologii u detey i vzroslykh v regionakh Rossii v 2014-2016 godakh [Prevalence of RS-virus infection and other ARVI of non-influenza etiology in children and adults in the regions of Russia in 2014-2016] / L. S. Karpova, Ye. A. Smorodintseva, T. I. Sysoyeva [et al.] // Epidemiologiya i vaktinsoprotivlennye bolezni. — 2018. — T. 17, No. 2(99). — S. 16-26. — DOI 10.24411/2073-3046-2018-10002. — EDN XNSXBJ. (In Russian)
 - Pshenichnaya, N. Yu. Respiratorno-sintitsial'naya infektsiya — sovremennoye sostoyaniye problemy [Respiratory syncytial infection — the current state of the problem] / N. Yu. Pshenichnaya, A. F. Popov, G. V. Gopatsa [et al.] // Infektsionnyye bolezni. — 2023. — T. 21, No. 3. — S. 95-101. — DOI 10.20953/1729-9225-2023-3-95-101. — EDN ITPAPX. (In Russian)
 - Alfano, F. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update / F. Alfano [et al.] // Drugs & Aging. — 2024. — P. 1-19. — DOI: 10.1007/s40266-024-01118-9.
 - Finns, E. Influenza and respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic: Time for a new paradigm? / E. Finns [et al.] // Pediatr Pulmonol. — 2022. — Vol. 57, No. 1. — P. 38-42. — DOI: 10.1002/ppul.25719.
 - Jackson, M. L. Epidemiology of respiratory syncytial virus across five influenza seasons among adults and children one year of age and older — Washington State, 2011/2012–2015/2016 / M. L. Jackson [et al.] // J Infect Dis. — 2021. — Vol. 223. — P. 147–156. — DOI: 10.1093/infdis/jiaaa331.
 - Klimova, L. G. Analiz zabolevayemosti ORVI sredi naseleniya Kurskoy oblasti za period 2012-2021 godov [Analysis of the incidence of ARVI among the population of the Kursk region for the period 2012-2021] / L. G. Klimova, S. V. Gunov, A. V. Vystavkina, S. A. Yakovlev // Integrativnyye tendentsii v meditsine i obrazovanii. — 2022. — T. 4. — S. 147-153. — EDN FJNWNQ. (In Russian)
 - Zhumanova, L. A. Issledovaniye epidemiologicheskoy dinamiki ORVI za posledniye desyat' let [Study of the epidemiological dynamics of ARVI over the past ten years] / L. A. Zhumanova, M. Yu. Khanturayeva // Ekonomika i sotsium. — 2024. — No. 3-1(118). — S. 631-634. — EDN METJGM. (In Russian)
 - Khunafina, D. Kh. Zabolevayemost' ORVI i grippom za 2019 god po dannym GBUZ RB IKB No. 4 [The incidence of ARVI and influenza for 2019 according to the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan IKB No. 4] / D. Kh. Khunafina, G. S. Rakhatullina, O. A. Asadullina, G. M. Khasanova // Fundamental'nyye i prikladnyye aspekty imunologii, genetiki i infeksiologii : sbornik nauchnykh statey uchastnikov Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Ufa, 13–14 noyabrya 2020 goda. — Ufa : Izdatel'stvo "Sotsial'no-gumanitarnoye znaniye", 2020. — S. 155-163. — EDN VROOHZ. (In Russian)
 - Mamoshina, M. V. Analiz rezul'tatov monitoringa vozбудiteley ORVI, grippa i COVID-19 u bessimptomnykh lits [Analysis of the results of monitoring of pathogens of ARVI, influenza and COVID-19 in asymptomatic individuals] / M. V. Mamoshina, S. B. Yatsyshina, V. G. Akimkin // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. — 2023. — T. 13, No. 2. — S. 63-69. — DOI 10.18565/epidem.2023.13.2.63-9. — EDN INICHD. (In Russian)
 - Nuridinova, Zh. N. Analiz zabolevayemosti grippa, ORVI i korona-virusnoy infektsii v Kyrgyzskoy respublike

- [Analysis of the incidence of influenza, ARVI and corona-viral infection in the Kyrgyz Republic] / Zh. N. Nuridinova, Z. Sh. Nurmatov // Alatoo Academic Studies. — 2023. — No. 3. — S. 481-489. — DOI 10.17015/aas.2023.233.48. — EDN URLWUR. (In Russian)
17. Grinchenkov, D. V. Obzor i analiz matematicheskikh metodov prognozirovaniya epidemiologicheskogo protsessa na primere grippa i ORVI [Review and analysis of mathematical methods for forecasting the epidemiological process using the example of influenza and ARVI] / D. V. Grinchenkov, D. N. Kushchii, I. A. Spiridonova, N. I. Khimichev // Vestnik molodozhnoy nauki Rossii. — 2019. — No. 4. — S. 36. — EDN ZXHKP. (In Russian)
18. Mal'chikov, I. A. Proyavleniye epidemicheskogo protsessa grippa i ORVI v Sverdlovskoy oblasti v sezony 2016-2019 gg [Manifestation of the epidemic process of influenza and ARVI in the Sverdlovsk region in the seasons 2016-2019] / I. A. Mal'chikov, S. V. Koltunov, A. V. Slobodenyuk [et al.] // Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. — 2019. — T. 16, No. 4. — S. 457-464. — DOI 10.22138/2500-0918-2019-16-4-457-464. (In Russian)
19. Smirnov, V. S. Biologiya vozбудiteley i kontrol' grippa i ORVI [Biology of pathogens and control of influenza and ARVI] / V. S. Smirnov, V. V. Zarubayev, S. V. Petlenko. — Sankt-Peterburg : Gippokrat, 2020. — 336 p. — ISBN 978-5-8232-0643-3. — EDN WSTEXE. (In Russian)
20. Yalalov, A. A. Sovremennyye epidemiologicheskiye osobennosti grippa i ORVI na territorii Astrakhanskoy oblasti v 2017-2023 gg [Modern epidemiological features of influenza and ARVI in the Astrakhan region in 2017-2023] / A.A. Yalalov, M. V. Kuzmenkov, A. Ye. Spirenkova [et al.] // Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal. — 2024. — No. 7(145). — DOI 10.60797/IRJ.2024.145.186. — EDN XJVNZU. (In Russian)
21. Nam, H. H. Respiratory syncytial virus infection in adults / H. H. Nam, M. G. Ison // BMJ. — 2019. — Vol. 10(366). — P. 15021.
22. Mal', G.S. Rol' pleiotropnykh effektov statinov pri korrektsii lipidnogo statusa u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa v usloviyah ORVI [The role of pleiotropic effects of statins in correcting lipid status in patients with coronary heart disease in conditions of ARVI] / G. S. Mal', M. V. Arefina, I. A. Dorodnykh // Vysshoye vremeni i vedushchiye mirovyye nauchnyye tsentry : sbornik statey po itogam Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Tyumen', 03 oktyabrya 2018 goda. — Tyumen' : Obshchestvo s ogranichennoy otvetstvennost'yu "Agentstvo mezhdunarodnykh issledovaniy", 2018. — S. 13-16. — EDN XZVJRB. (In Russian)
23. Yeraliyeva, L. T. Respiratorno-sintsinital'naya infektsiya v Respublike Kazakhstan [Respiratory syncytial infection in the Republic of Kazakhstan] / L. T. Yeraliyeva, A. M. Kuatbayeva, M. A. Smagul [et al.] // Farmatsiya Kazakhstana. — 2024. — No. 1. — S. 63-69. — DOI 10.53511/pharmkaz.2024.43.88.008. — EDN VHOSRJ.
24. Troeger, C. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / C. Troeger [et al.] // Lancet Infect Dis. — 2018. — Vol. 18. — P. 1191–1210. — DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30310-4.
25. Shi, T. Disease burden estimates of respiratory syncytial virus related acute respiratory infections in adults with comorbidity: a systematic review and meta-analysis / T. Shi [et al.] // J Infect Dis. — 2022. — Vol. 226, Suppl 1. — P. S17–21.
26. Osei-Yeboah, R. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization in Adults with Comorbidities in 2 European Countries: A Modeling Study / R. Osei-Yeboah [et al.] // J Infect Dis. — 2024. — Vol. 229, Supplement_1. — P. S70-S77. — DOI: 10.1093/infdis/jiad510.
27. Sitnikov, I. G. Lecheniye grippa i drugikh ORVI u bol'nykh sakharnym diabetom [Treatment of influenza and other ARVI in patients with diabetes] / I.G. Sitnikov, V.Kh. Fazylov, Ye.V. Silina // Terapevticheskiy arkhiv. — 2019. — T. 91, No. 10. — S. 39-47. — DOI 10.26442/00403660.2019.10.000333. — EDN UWPMVA. (In Russian)

Авторский коллектив:

Токин Иван Иванович — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; заведующий отделом экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н., ведущий научный сотрудник; e-mail: ivan.tokin@influenza.spb.ru

Клур Маргарита Вилленовна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: + 7-911-913-30-78, e-mail: Margarita.Klur@szgmu.ru

Цветков Валерий Владимирович — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; e-mail: suppcolor@gmail.com

Давтян Николай Робертович — аспирант Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечников; тел.: + 7-911-262-70-46, e-mail: davtyannickolay@mail.ru

Холин Александр Валентинович — заведующий отделом медицинской статистики и медицинским архивом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: + 7-911-113-06-09, e-mail: kholin.av@maik.ru

Погромская Маргарита Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач-эксперт Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: + 7-921-773-78-52, e-mail: margopogr@yandex.ru



ВЛИЯЮТ ЛИ ПОВТОРНЫЕ ПРИВИВКИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ?

К.К. Тихомирова^{1,2}, С.М. Харит^{1,2}, О.В. Голева¹

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

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

Do repeated vaccinations affect the incidence of coronavirus infection?

К.К. Tikhomirova^{1,2}, S.M. Kharit^{1,2} O.V. Goleva¹

¹Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, становится одной из сезонных респираторных инфекций, что требует решения вопроса о продолжении вакцинации определенных групп лиц.

Цель: изучить взаимосвязь клинической и иммунологической эффективности вакцинации и ревакцинации против COVID-19 у лиц разного возраста, состояния здоровья и профессионального риска.

Методы: клиническое наблюдение за 258 взрослыми, вакцинированными, ревакцинированными, имеющими гибридный иммунитет, в катамнезе в течение 2 лет после прививки с оценкой частоты и тяжести подтвержденного лабораторно заболевания COVID-19; лабораторное исследование титров антител (IgG к RBD фрагменту S-белка) в сыворотке крови в динамике методом иммуноферментного анализа; статистическая обработка данных.

Результаты: средние уровни антител после вакцинации составили $353,1 \pm 35,9$ BAU/ml, после первой ревакцинации $481,6 \pm 30,1$ BAU/ml и $2471,1 \pm 811,9$ BAU/ml после второй ревакцинации ($p < 0,01$ критерий Стьюдента). У лиц с гибридным иммунитетом после вакцинации – $424,7 \pm 15,9$ BAU/ml, после ревакцинации $457 \pm 99,9$ BAU/ml соответственно. Заболеваемость среди вакцинированных составила 32,9% после первичной вакцинации и 21,9% после ревакцинации. Исходный уровень антител у заболевших был достоверно ниже, чем у тех, кто не заболел ($p < 0,005$). После ревакцинации достоверных отличий в исходном уровне антител у заболевших и не заболевших не отмечалось. Среди людей с гибридным иммунитетом после вакцинации заболели 27,1%, также без достоверных различий в исходных уровнях антител у заболевших и не заболевших. Медицинские работники заболевали достоверно реже, чем немедицинские работники (16,7 и 66,7%, $p < 0,05$). Подтверждена относительно сильная корреляция (коэффициент Пирсона) риска заболевания, несмотря на наличие ревакцинации, у лиц старше 60 лет, по сравнению с группой молодого ($k = 0,418$) и среднего ($k = 0,432$) возраста.

Заключение: люди с гибридным иммунитетом имеют такие же закономерности в предупреждении забо-

Abstract

Coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus is becoming one of the seasonal respiratory infections, which requires a decision on the continuation of vaccination for certain groups of people.

The purpose: To study the relationship between the clinical and immunological efficacy of vaccination and revaccination against COVID-19 in people of different ages, health conditions and occupational risk.

Research methods: Clinical observation of 258 adults who were vaccinated and revaccinated, as well as those with hybrid immunity, in a catamnesis for 2 years after vaccination with an assessment of the frequency and severity of confirmed coronavirus infection; laboratory examination of antibody titers (IgG to RBD fragment of S – protein) in blood serum over time by enzyme immunoassay; statistical data processing.

Results: The average antibody levels after vaccination were 353.1 ± 35.9 BAU/ml, after the first revaccination 481.6 ± 30.1 BAU/ml, and 2471.1 ± 811.9 BAU/ml after the second revaccination ($p < 0.01$ Student's criterion). In individuals with hybrid immunity, after vaccination, 424.7 ± 15.9 BAU/ml, after revaccination, 457 ± 99.9 BAU/ml, respectively. The incidence among those vaccinated was 32.9% after primary vaccination and 21.9% after revaccination. The level of antibodies before the disease in patients was significantly lower than in those who did not get sick ($p < 0.005$). After revaccination, there were no significant differences in the level of antibodies before the disease in those who were ill and those who were not. Among people with hybrid immunity, 27.1% became ill after vaccination, also without significant differences in antibody levels before the disease in those who were ill and those who were not. Medical workers were significantly less likely to get sick than non-medical workers (16.7% and 66.7%, $p < 0.05$). A relatively strong correlation (Pearson coefficient) of disease risk was confirmed, despite the presence of revaccination, in people over 60 years of age, compared with the young ($k = 0.418$) and middle ($k = 0.432$) age groups.

Conclusion: People with hybrid immunity have the same patterns in disease prevention as vaccinated and revaccinated people. The age over 60 determines the need for routine revaccinations. Medical workers are not at increased risk of

левания, как вакцинированные и ревакцинированные. Возраст старше 60 лет определяет необходимость проведения плановых ревакцинаций. Медицинские работники не подвержены повышенному риску заражения, если у них есть вакцинация, ревакцинация или сформировался гибридный иммунитет.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вакцинация, антитела.

infection if they have been vaccinated, revaccinated, or have developed hybrid immunity.

Key words: new coronavirus infection, COVID 19, vaccination, antibodies.

Введение

Возбудитель новой коронавирусной инфекции – SARS-CoV-2, впервые выявленный в городе Ухань китайской провинции Хубэй в 2019 г., продемонстрировал способность быстро формировать новые генетические варианты с разной степенью вирулентности и инвазивности [1]. С ноября 2021 г. доминирует штамм омикрон ви- руса SARS-CoV-2 (B.1.1.529/BA.1) и его потомки с быстрой изменчивостью [2]. Так, если на 12-й неделе 2024 г. преобладал вариант омикрон JN1 (81,8%), то на 42-й неделе 2024 г. – КР 3.1.1. (60,6%) [3], а на начало 2025 г., по данным GISAID, – JN1 [4]. Спайковый белок штамма омикрон содержит большее количество (>30) мутаций по сравнению с предшествующими вариантами вируса, что привело к снижению эффективности нейтрализующих антител, сформировавшихся у людей после ранее перенесенной инфекции или применения вакцин с использованием антигенов исходного Уханьского штамма или даже предшествующих вариантов вируса омикрон. Однако с учетом возможной тяжести течения заболевания у людей групп риска международными экспертами была рекомендована повторная ревакцинация даже вакцинами, включающими «старый» антиген, в надежде на перекрестную защиту [5] до того, как будут разработаны пансарбековирусные вакцины [6]. Как возможная альтернатива в настоящее время предложена рекомбинантная вакцина на основе N-антитела [7]. Однако высказываются предположения, что возможны мутации и этого антигена [8]. Поэтому для обоснованного реше-

ния о том, кому необходимы и необходимы ли ревакцинации, следует оценить их клиническую, а не только иммунологическую эффективность.

Цель исследования – изучить взаимосвязь клинической (по заболеваемости) и иммунологической (по уровню антител) эффективности вакцинации и ревакцинации против коронавирусной инфекции у лиц разного возраста, состояния здоровья и профессионального риска.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись 258 человек в возрасте 24–80 лет (средний возраст $48 \pm 14,28$ лет), жители Санкт-Петербурга, привитые аденоекторными вакцинами. Обследованные были разделены на следующие группы: 144 человека, не болевших до этого коронавирусной инфекцией, вакцинировались, из них 97 были обследованы только после первичной вакцинации, 41 человек был обследован после получения комплекса вакцинации и первой ревакцинации и 6 – после получения вакцинации и 2 ревакцинаций. Отдельную группу составили 114 человек, вакцинированных после документированного заболевания COVID-19, т.е. те, кого в период пандемии называли людьми с гибридным иммунитетом. Из них 106 человек обследованы после перенесенного заболевания и первичной вакцинации и 8 человек после заболевания, вакцинации и ревакцинации (табл. 1). Вакцинацию проводили в 2021 г., а наблюдение за заболеваемостью коронавирусной инфекцией привитых осуществляли на протяжении 2021–2023 гг.

Таблица 1

Характеристика привитых лиц, обследованных на наличие антител к SARS-CoV-2, в зависимости от числа полученных прививок и использованной вакцины (абс./%)

Характер иммунитета	Название вакцины	Вакцинация	1 ревакцинация	2 ревакцинации
Поствакцинальный 144 человека	Спутник	65 / 67,0%	3 / 26,8%	–
	Спутник лайт	32 / 33,0%	38 / 73,2%	6
	Всего	97	41	6
Гибридный 114 человек	Спутник	62 / 58,5%	5 / 62,5%	–
	Спутник лайт	44 / 41,5%	3 / 37,5%	–
	Всего	106	8	–

Среди 258 обследованных 89,5% ($n = 231$) были женщины. Были сформированы 3 возрастные группы: группа молодого возраста (до 39 лет) – 86 (33,4%), среднего возраста (40 – 59 лет) – 113 (43,8%) и группа старшего возраста (60 лет и старше) – 59 (22,8%) человек. По роду занятий 66,2% ($n = 171$) являлись сотрудниками учреждений здравоохранения.

Большая часть обследуемых была относительно здоровья – 191 (74%), 1 хроническое заболевание имели 52 человека (20,2%), более 2 хронических заболеваний – 15 (5,8%).

Уровень антител к новой коронавирусной инфекции определяли через $3,9 \pm 2,6$ мес. после вакцинации, $2,0 \pm 2,1$ мес. после первой ревакцинации и через $5,5 \pm 3,1$ мес. после второй ревакцинации. Оценивали количество IgG антител к RBD (рецептор связывающему домену) фрагмента S-белка в сыворотке крови с использованием тест систем АО «Вектор-Бест», Россия, и указанием средних арифметических значений в разных группах. Защитным титром считали уровень 500 BAU/ml. Клиническое наблюдение в динамике в течение 2 лет включало регистрацию всех случаев подтвержденной коронавирусной инфекции. Данные собирались ретроспективно при изучении карт в поликлиническом отделении и были статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента и χ^2 Пирсона. У всех обследуемых кроме демографических характеристик (пол, возраст) оценивались наличие профессиональных рисков (медицинские работники) и хронических заболеваний в анамнезе. Участники исследования подписывали информированное согласие на вакцинацию и обследование крови на уровень антител.

Результаты исследования

Средняя величина уровня антител у 97 человек, обследованных после вакцинации, составил $353,1 \pm 35,9$ BAU/ml, после 1 ревакцинации отмечался достоверный прирост ($p < 0,01$) среднего титра до

$481,6 \pm 30,1$ BAU/ml (обследован 41 человек), после 2 ревакцинации – $2471,2 \pm 811,9$ BAU/ml (6 человек) ($p < 0,01$, критерий Стьюдента). Оценка уровня антител после вакцинации не выявила достоверных различий в зависимости от состояния здоровья, возраста и профессии (табл. 2).

Средняя величина титров антител у лиц с гибридным иммунитетом после вакцинации составила $468,4 \pm 26,7$ BAU/ml (у 106 человек) и достоверно не отличалась от тех, кто был только привит.

В группе привитых заболели подтвержденной коронавирусной инфекций 32 из 97 человек (32,9%). При сравнении средней величины титров антител после вакцинации у тех, кто в последующие месяцы заболел, с теми, кто не заболел, оказалось, что уровень антител у заболевших был достоверно меньше и составлял $239,9 \pm 34,1$ BAU/ml, а у 65 (67,1%) незаболевших человек – $408,9 \pm 49,59$ BAU/ml ($p < 0,005$, критерий Стьюдента). Число доз вакцины, использованной для первичной вакцинации (1 – Спутник Лайт или 2 – Спутник), не определяло предрасположенность к заболеванию. Среди заболевших были привиты 1 дозой 10 человек (31,3%), 2 – 22 человека (68,7%); среди незаболевших получили вакцинацию 1 дозой вакцины 22 человека (33,8%) и 2 – 43 человека (66,2%). Таким образом, первичное однократное введение аденоvectorной вакцины по клинической эффективности не уступало 2 дозам вакцины.

Достоверных различий в частоте заболевших, несмотря на проведенную вакцинацию в зависимости от возраста, не было выявлено (табл. 3). Для всех 3 возрастных групп сохранялась выявленная зависимость: у заболевших средний уровень антител после вакцинации был меньше, чем у незаболевших.

Анализ влияния факторов риска, таких как наличие хронических заболеваний или профессионального риска, не выявил достоверных различий у заболевших и незаболевших после вакцинации (табл. 4). Отмечается тенденция к большей частоте заболевших в группе с 2 и более хроническими за-

Таблица 2

Клиническая характеристика и средний уровень антител у 97 человек, получивших первичную вакцинацию против новой коронавирусной инфекции

Категории пациентов		Число обследованных	Величина антител ($M \pm m$)
Без коморбидности		69	$315,4 \pm 23,2$
С наличием коморбидности	1 хроническое заболевание	20	$369,1 \pm 64,8$
	2 и более хронических заболеваний	8	$638,4 \pm 381,7$
Возраст пациентов	До 39 лет	27	$312,4 \pm 38,2$
	40 – 59 лет	46	$329,1 \pm 33,4$
	60 лет и старше	24	$464,1 \pm 125,9$
Профессиональная характеристика	Медицинская специальность	55	$350,9 \pm 57,4$
	Немедицинская специальность	42	$380,5 \pm 36,9$

Таблица 3

Возрастная характеристика и средний уровень антител у 97 человек, получивших первичную вакцинацию против новой коронавирусной инфекции, заболевших и не заболевших после вакцинации

Показатели	Возрастные группы		
	До 39 лет; n = 27 (абс./%)	40 – 49 лет; n = 46 (абс./%)	Старше 60 лет; n = 24 (абс./%)
Заболели после вакцинации (n = 32)	11/40,7	13/28,3	8/33,3
Не заболели после вакцинации (n = 65)	16/59,3	33/71,7	16/76,7
Титры антител после вакцинации до заболевания в BAU/мл (M±m)	286,6±57,6	204,7±54,1	232,7±76,9
Титры антител после вакцинации у незаболевших в BAU/мл (M±m)	330,2 ±53,5	378±38,9	551,2 ± 183,3

Таблица 4

Частота заболевших и не заболевших COVID-19 после вакцинации и средний уровень антител в группах с разными факторами риска (наличие хронических заболеваний или медицинская профессия)

Число обследованных в различных группах (n)	Незаболевшие – 65 чел.		Заболевшие – 32 чел.	
	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)
Без коморбидных заболеваний; n = 69	47/72,3	352,8±27,2	22/31,9	235,5±40,4
Имели 1 хроническое заболевание; n = 20	14/70,0	425,9±82,27	6/30,0	236,3±93,7
Имели 2 и более хронических заболеваний; n = 8	4/50,0	1007,5± 810,4	4/50,0	269,2±124,5
Медицинские работники; n = 55	41/74,5	390,4±74,8	14/25,5	235,5±48,2
Немедицинские работники; n = 42	24 (36,9%)	440,4±47,8	18/ 56,2	243,3 ± 48,9

болеваниями в анамнезе, но, видимо, из-за малочисленности группы различия статистически не достоверны.

При применении критерия корреляции Пирсона выявлено наличие слабой связи при сравнении числа заболевших в группе с 2 и более хроническими заболеваниями с группой условно здоровых и с группой с 1 хроническим заболеванием (коэффициент Пирсона 0,164 и 0,262 соответственно). Интересно, что процент заболевших среди группы не относящихся к медицинским работникам был в 2 раза выше, чем у медицинских работников (коэффициент Пирсона 0,255).

По уровню средних значений антител подтверждены установленные ранее тенденции: у тех, кто заболел, несмотря на вакцинацию, титры антител после прививки были ниже. У медицинских работников были выявлены те же закономерности.

После проведения ревакцинации был обследован 41 человек. Из них 39 (95%) были женщины и 35 (85,3%) являлись медицинскими работниками. Средний уровень антител после ревакцинации не отличался достоверно у людей разного возраста и состояния здоровья: в группе до 39 лет (19 чел. –

465,4 ± 18,4 BAU/мл), в группе 40 – 59 лет (13 чел. – 519,2±61,2 BAU/мл), а в группе от 60 лет и старше (9 чел. – 461,7±110,1 BAU/мл).

По состоянию здоровья среди ревакцинированных 27 человек были здоровы, среднее количество антител у них составляло 488,5±32,4 BAU/мл, 12 – имели 1 хроническое заболевание (среднее значение антител – 474,0±77,4 BAU/мл) и 2 имели более 2 заболеваний (среднее значение титров – 435,0±91,9 BAU/мл).

После ревакцинации заболели коронавирусной инфекцией 9 из 41 человека (21,9%), имея средний уровень антител 404,1 ± 62,7 BAU/мл, не заболели 32 человека (средний титр 503,4 ± 34,3 BAU/мл), различия не достоверны. После вакцинации, как ранее обсуждалось, заболело 32,9%, что в 1,5 раза больше.

В группе до 39 лет не заболели 16 человек (средний уровень антител – 461,1±21,8 BAU/мл), заболели 3 с титром антител до ревакцинации 488,3±14,3 BAU/мл. В группе от 40 до 59 лет 11 человек из 13 не болели, средняя величина титров – 523,9±73,3 BAU/мл, а 2 заболели (титр после ревакцинации был 493,5±9,2 BAU/мл). В группе старшего возраста не заболело 5 человек из 9 (среднее

значение титров антител – $594 \pm 160,2$ BAU/мл), а заболело 4 из 9, и среднее значение антител у них было в 2 раза ниже ($296,2 \pm 136,3$ BAU/мл), но различия статистически не достоверны. В то же время отмечается относительно сильная связь по коэффициенту Пирсона возраста и риска заболевания, несмотря на наличие ревакцинации у лиц старшего возраста по сравнению с группой до 39 лет ($0,418$) и от 40 до 59 лет (коэффициент = $0,432$).

Несмотря на наличие профессионального фактора риска, медицинские работники болели достоверно реже, чем люди, не имеющие профессионального риска (табл. 5). Возможно, это является результатом недодиагностики, при легких симптомах медики не обращались для обследования, и болезнь не была верифицирована. Возможно, у них происходила естественная дополнительная бустеризация в ходе профессиональной деятельности (при работе с пациентами).

После получения второй ревакцинации было обследовано всего 6 человек; 4 из них являлись медицинскими работниками, 4 были из группы старшего возраста. 2 из 6 имели хронические заболевания. Никто не заболел новой коронавирусной инфекцией, подтвержденной лабораторно.

Группа пациентов, у которой имелся так называемый гибридный иммунитет, включала 114 человек. В этой группе было 105 (92,1%) лиц женского и 9 (7,9%) лиц мужского пола. Медицинскими работниками являлись 77 человек (67,5%).

Средний уровень антител в группе (90 человек) с гибридным иммунитетом после вакцинации составлял $424,7 \pm 15,9$ BAU/мл. Среди них 65 (72,2%) больше не болели подтвержденной коронавирусной инфекцией, у них среднее значение уровня антител было $420,4 \pm 19,3$ BAU/мл, что не различалось с данными 25 человек (27,8%), заболевших после вакцинации повторно ($425,6 \pm 24,4$ BAU/мл).

По возрастной характеристике в группе до 39 лет заболело 9 из 34 человек (26,5%), среднее значение титров антител – $410,7 \pm 34,1$ BAU/мл, а у 25 не забо-

левших – $414,3 \pm 46,1$ BAU/мл. В группе 40 – 59 лет заболело 11 из 42 (26,2%) с титрами $410,9 \pm 29,8$ BAU/мл, у незаболевших – $458,6 \pm 23,3$ BAU/мл. В группе старшего возраста заболевали в 1,5 раза чаще – 35,7% (5 из 14 человек), и средняя величина титров до заболевания у них составила $373,4 \pm 88,7$ BAU/мл, а у незаболевших – $480 \pm 18,7$ BAU/мл. Таким образом, люди старшего возраста с гибридным иммунитетом, так же, как и не болевшие до прививки и получившие полный комплекс прививок (вакцинация и ревакцинация), остаются в группе риска по повторным заболеваниям.

Уровень антител у лиц разного возраста и состояния здоровья с гибридным иммунитетом, заболевших и незаболевших (табл. 6), не отличался от такого для тех, кто был привит и ревакцинирован (см. табл. 5). Таким образом, комплекс вакцинации и ревакцинации или наличие гибридного иммунитета приводят к формированию идентичного уровня антител, а также практически к одинаковому эффекту по предупреждению заболевания.

Среди лиц с гибридным иммунитетом был ревакцинирован 71 человек. Однако обследовано после ревакцинации на наличие антител только 8 человек. Ни один из них не заболел.

Обсуждение

Исследование показывает, что для появления условно защитного количества антител необходимо провести первичный комплекс вакцинации. Однако это количество антител не гарантирует отсутствие заболевания. Проводившиеся в мире исследования показывали более высокий уровень защитных антител при наличии гибридного иммунитета в сравнении с иммунитетом, полученным после вакцинации и ревакцинации, особенно у людей с иммуннокомпрометирующими заболеваниями [9]. Согласно нашим результатам, среднее количество антител не различалось у лиц с гибридным иммунитетом и среди тех, кто получил вакцинацию и 1 ревакцинацию.

Таблица 5

Наличие факторов риска и средний уровень антител у заболевших и не заболевших новой коронавирусной инфекцией после ревакцинации

Число обследованных в различных группах (n)	Незаболевшие – 32 чел.		Заболевшие – 9 чел.	
	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)
Без коморбидных заболеваний (n=27)	21/77,8	505,7±37,6	6/22,2	428,2±68,4
Имели 1 хроническое заболевание (n= 12)	9/75,0	513,34±92,2	3/25,0	356±176,4
Имели 2 и более хронических заболеваний (n= 2)	2/6,2	435±91,9	–	–
Медицинские работники (n=35)	30/83,3	520,7± 34,1	5/16,7*	413,8±83,3
Немедицинские работники (n = 6)	2/33,3	245± 106,1	4/66,7*	392±124,7

* – p<0,05.

Таблица 6

Клиническая характеристика и средний уровень антител у 90 человек, имеющих гибридный иммунитет к новой коронавирусной инфекции (обследованы после перенесенного заболевания и вакцинации)

Число обследованных в различных группах (n)	Незаболевшие – 65 чел.		Заболевшие – 25 чел.	
	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)	абс./%	Титр антител BAU/мл (M±m)
Без коморбидных заболеваний (n = 73)	53/62,6	420,5±21,2	20/27,4	429,7±27,7
Имели 1 хроническое заболевания (n = 15)	10/66,7	404±60,8	5/33,3	409,4±63,4
Имели 2 и более хронических заболеваний (n = 2)	2	500,0	–	–
Медицинские работники (n = 62)	46/74,2	428,2±21,9	16/25,8	431±29,1
Немедицинские работники (n = 28)	19/67,9	401,3±41,1	9/32,1	416,1±48,6

Сбор и анализ данных для этой работы произведен в разгар четвертой волны COVID-19 в Российской Федерации, в это время основным циркулирующим штаммом вируса был вариант омикрон. Систематический обзор и мета-анализ, проведенные Chenchula et al. (2022), выявили, что риск повторного заражения омикроном был значительно выше, чем у предыдущих штаммов SARS-CoV-2. Кроме того, отмечено снижение общей защиты от новой коронавирусной инфекции среди лиц, получивших 2 дозы вакцинации. Бустерная доза показала значительное усиление нейтрализующего иммунитета и более высокие уровни титров антител, что привело к снижению частоты заболеваний [10].

По данным исследования, проведенного в Норвегии, был обнаружен высокий и умеренный риск заражения SARS-CoV-2 при бытовом и профессиональном контакте соответственно у медработников. Однако выработанные антитела после перенесенного заболевания дольше сохранялись у обследуемых, что повлияло на тактику ревакцинации – в первую очередь ей подлежали те работники здравоохранения, которые не болели COVID-19 [11]. Полученные данные также подтверждают, что медицинские работники после вакцинации и ревакцинации болеют реже: видимо, вакцинация и ревакцинация формируют иммунитет, который бустируется при встрече с инфекционным патогеном без развития клинических симптомов.

Несмотря на небольшую выборку, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания после введения второй ревакцинации, так же, как у лиц с гибридным иммунитетом после ревакцинации. Уровень защитных антител также был выше в этой группе обследуемых. Следовательно, вакцинация и 2 ревакцинации или гибридный иммунитет и ревакцинация являются оптимальным комплексом для предупреждения заболевания. В то же время результаты исследования свидетельствуют, что люди старшего возраста остаются наибольшей группой риска по

заболеванию даже после комплекса прививок и, видимо, несмотря на более легкое течение инфекции, которое сегодня регистрируется, могут рассматриваться как группа, подлежащая плановым ревакцинациям, наряду с профилактикой гриппа, а в мире – и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Выводы

1. После проведенной вакцинации не все привитые формируют защитные титры антител, после ревакцинации уровень титров достоверно увеличивается.

2. В группе заболевших после вакцинации средние значения титров антител были достоверно ниже, чем у лиц, не заболевших COVID-19.

3. Люди с гибридным иммунитетом имеют такую же иммунологическую и клиническую эффективность по предупреждению заболевания, как вакцинированные и ревакцинированные.

4. Люди старшего возраста и имеющие хронические заболевания имеют тенденцию к большей частоте возникновения заболеваний после вакцинации и ревакцинации, что выделяет таких пациентов в группу риска и определяет необходимость введения плановых ревакцинаций.

5. У медицинских работников не выявлено риска более высокой заболеваемости при наличии у них вакцинации и ревакцинации или гибридного иммунитета.

Литература

1. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv*. 2020 Jan;31.929042 doi: 10.1101/2020.01.31.929042

2. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J. Med Virol*. 2022;94:1641 – 1649. doi: 10.1002/jmv.27526.

3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human

- Services, CDC; 2024, November 11. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
4. GISAID hCoV-19 Variants Dashboard [Internet]. Available from <https://gisaid.org/hcov-19-variants-dashboard/>
 5. World Health Organization. SAGE updates COVID-19 vaccination guidance. [updated 2023 March 28; cited 2024 Apr 22] Available from: <https://www.who.int/news-room/28-03-2023-sage-updates-covid-19-vaccination-guidance>
 6. Arshad NF, Nordin FJ, Foong LC, In LLA, Teo MYM. Engineering receptor-binding domain and heptad repeat domains towards the development of multi-epitopes oral vaccines against SARS-CoV-2 variants. *PLoS One.* 2024 Aug 15;19(8):e0306111. doi: 10.1371/journal.pone.0306111. PMID: 39146295; PMCID: PMC11326571.
 7. Rabdano S. O. et al. N-protein vaccine is effective against COVID-19: Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial //Journal of Infection. – 2024. – Т. 89. – №. 5. – С. 106288.
 8. Song W, Fang Z, Ma F, Li J, Huang Z, Zhang Y, Li J and Chen K (2023) The role of SARS-CoV-2 N protein in diagnosis and vaccination in the context of emerging variants: present status and prospects. *Front. Microbiol.* 14:1217567. doi: 10.3389/fmicb.2023.1217567
 9. Nazaruk P., Tkaczyk I., Monticolo M., Jędrzejczak A.M., Krata N., Paćzek L., Foroncewicz B., Mucha K. Hybrid Immunity Provides the Best COVID-19 Humoral Response in Immunocompromised Patients with or without SARS-CoV-2 Infection History. *Vaccines.* 2023;11:1380. doi: 10.3390/vaccines11081380
 10. Chenchula S. Karunakaran P., Sharma S., Chavan M Current Evidence on Efficacy of COVID-19 Booster Dose Vaccination against the Omicron Variant: A Systematic Review // Med. Virol. 2022;94:2969 – 2976. doi: 10.1002/jmv.27697.
 11. Bansal A, Trieu MC, Mohn KGI, Madsen A, Olofsson JS, Sandnes HH, Sævik M, Søyland H, Hansen L, Onyango TB, Tøndel C, Brokstad KA; Bergen COVID-19 research group; Syre H, Riis ÅG, Langeland N, Cox RJ. Risk assessment and antibody responses to SARS-CoV-2 in healthcare workers. *Front Public Health.* 2023 Jul 21;11:1164326. doi: 10.3389/fpubh.2023.1164326. PMID: 37546332; PMCID: PMC10402899.

Авторский коллектив:

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

Харит Сусанна Михайловна – заведующий научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального 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

Голева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: + 7-921-649 05 63, e-mail: golev.ao@mail.ru



ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ СИМПТОМАТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: ДАННЫЕ РАБОТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО КАБИНЕТА КОРОНАВИРУСНОГО ГОСПИТАЛЯ

М.Л. Штейнер^{1,2}, Ю.И. Биктагиров², А.В. Жестков³, Е.В. Макова^{1,3}

¹ Самарская городская больница № 4, Самара, Россия

² Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

³ Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Endobronchial Manifestations of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Data from the Endoscopy Unit of a COVID-19 Hospital

M.L. Shtainer^{1,2}, Yu.I. Biktagirov², A.V. Zhestkov³, E.V. Makova^{1,3}

¹ Samara City Hospital № 4, Samara, Russia

² Samara State Medical University, Samara, Russia

³ Medical University «REAVIZ», Samara, Russia

Резюме

Цель: выявление особенностей эндобронхиальной симптоматики, в том числе наличие (или отсутствие) связи особенностей эндобронхиальной картины с доминированием в определённом временном интервале конкретного штамма вируса COVID-19.

Материалы и методы: проанализированы результаты проведения 668 первичных бронхоскопий (100,000 %) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Бронхоскопии проводились в условиях эндоскопического кабинета или отделения реанимации. Для анализа частот различных событий использовался критерий хи-квадрат (χ^2) для проверки гипотез о равенстве долей. Выбранный уровень значимости p для всех сравнений – 0,05.

Результаты: условно были выделены 1-й и 2-й временной периоды, различающиеся по эндобронхиальной симптоматике. Во время 1-го периода отмечалась преимущественная циркуляция штаммов COVID-19 альфа, бета, гамма и дельта. Начало 2-го периода примерно совпало с доминированием штамма омикрон. В первый временной период (278 первичных бронхоскопий (41,617 %) воспалительные слизистой изменения были умеренными; часто отмечалось наличие геморрагического эндобронхиального синдрома. Отмечены 4 случая выявления эндобронхиальных язв (0,599 %), требующих морфологической и бактериологической верификации. Гнойный компонент эндобронхиального воспаления встречался редко (14 случаев (2,096 %) и исключительно при наличии фонового бронхобструктивного процесса в лёгких. Во второй временной был распространён гнойный компонент эндобронхиального воспаления; геморрагический эндобронхиальный синдром нивелировал. Причиной обструкции в большинстве случаев была непосредственно новая коронавирусная инфекция COVID-19. Все различия достигли уровня статистической значимости.

Заключение: эндобронхиальная картина при новой коронавирусной инфекции COVID-19 неспецифична, не име-

Abstract

Study objective. To identify features of endobronchial symptoms, including whether there is a relationship between the characteristics of endobronchial findings and the predominance of a particular COVID-19 viral strain during specific time intervals.

Materials and methods. This study analyzed the results of 668 (100 %) initial bronchoscopies performed in patients with COVID-19. All procedures were carried out in an endoscopy unit or intensive care setting. To assess the frequency of various events, the chi-square (χ^2) test was used to evaluate the equality of proportions, with a significance level of $p = 0.05$.

Results. Two distinct time periods were provisionally identified, differing in endobronchial symptomatology. During the first period, the predominant circulating strains of COVID-19 were Alpha, Beta, Gamma and Delta. The onset of the second period approximately coincided with the dominance of the Omicron variant. In the first time period (278 primary bronchoscopies, 41.617 %), inflammatory changes of the bronchial mucosa were mild, and hemorrhagic endobronchial syndrome was frequently observed. There were 4 cases (0.599 %) of endobronchial ulcers requiring morphological and bacteriological verification. A purulent component of endobronchial inflammation was rare (14 cases, 2.096 %) and occurred only in the presence of pre-existing bronchial obstructive disease. In the second time period, purulent inflammation became widespread, while hemorrhagic endobronchial syndrome nearly completely resolved. In most cases, bronchial obstruction during this period was directly attributable to COVID-19. All observed differences were statistically significant.

Conclusion. Endobronchial findings in patients with COVID-19 are nonspecific, lack pathognomonic features and generally align with the typical presentation of endobronchitis. Prior to the emergence of the Omicron variant, the endobronchial picture was characterized by mild inflammatory changes and hemorrhagic endobronchial syndrome. During the Omicron-dominant period, inflammatory changes inten-

ет патогномоничных признаков и укладывается в рамках традиционного описания эндобронхита. Для эндобронхиальной картины у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до появления штамма омикрон было характерно наличие невыраженного эндобронхиального воспаления в сочетании с геморрагическим эндобронхиальным синдромом. В период доминирования штамма омикрон отмечается нарастание воспалительных эндобронхиальных изменений на фоне почти полного нивелирования геморрагического эндобронхиального синдрома.

Ключевые слова: бронхоскопия, новая коронавирусная инфекция COVID-19, временные периоды, геморрагический эндобронхиальный синдром, умеренно выраженное эндобронхиальное воспаление, гнойный компонент эндобронхиального воспаления.

Введение

Бронхоскопия, несмотря на определённые эпидемиологические риски в плане генерирования инфекционного аэрозоля [1, 2], была рекрутирована в систему медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией на этапе стационара [3, 4]. Прежде всего это коснулось реанимационного пособия.

Не менее 15% ковидных пациентов нуждались в проведении реанимационных мероприятий, в частности, в проведении особо технологических вариантов респираторной протекции, в том числе классической искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Роль бронхологического пособия в обеспечении респираторной протекции давно определена: успех любой инструментальной респираторной поддержки возможен только при обеспечении проходимости воздухопроводящих путей [5–7].

Отмечались возможности диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19 при исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [8, 9], хотя заведомо массовым и базовым вариантом выбора биоматериала для осуществления метода амплификации аминокислот является полость носа [10]. Особенno это было актуально, когда речь шла о бактериальных или грибковых осложнениях, наславывающихся на основной коронавирусный патологический процесс, в частности, аспергиллозе [11–13].

Относительно небольшое количество публикаций посвящено собственно эндобронхиальной симптоматике при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Отмечено, что в целом воспалительные эндобронхиальные изменения носят неспецифический характер и вполне укладываются в описание эндобронхитов. Кроме того, описаны случаи язвенных поражений слизистой трахеобронхиального дерева, а также наличие вязкого слизистого секрета [14–16]. Мы не встретили работ, где особенности эндобронхиальной картины

sified against the backdrop of an almost complete resolution of hemorrhagic endobronchial syndrome.

Key words: Key words: bronchoscopy, COVID-19, time periods, hemorrhagic endobronchial syndrome, mild endobronchial inflammation, purulent component of endobronchial inflammation.

соотносились с конкретной эпидемиологической ситуацией, а именно преимущественной циркуляцией в определённый временной интервал тех или иных штаммов COVID-19.

Цель исследования — выявление особенностей эндобронхиальной симптоматики, в том числе наличие (или отсутствие) связи особенностей эндобронхиальной картины с доминированием в определённом временном интервале конкретного штамма вируса COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучение эндобронхиальной симптоматики у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. Выявление (исключение) патогномоничных эндобронхиальных признаков новой коронавирусной инфекции COVID-19.

3. Выявление связи особенностей эндобронхиальной картины с конкретной эпидемиологической ситуацией в различные периоды пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты проведения первичной бронхоскопии пациентам госпиталя для лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), развёрнутого на базе стационара Самарской городской больницы № 4 с 17.05.2020. Всего было выполнено 668 первичных бронхоскопий (100,000%) за период с открытия госпиталя и до его закрытия 10.06.2022.

У 384 пациентов новая коронавирусная инфекция COVID-19 была подтверждена методом полимеразной цепной реакции. Кроме того, в исследование было включено 284 пациента, имевших характерную клинико-лучевую картину (по данным компьютерной томографии у этих пациентов был сделан вывод о высокой вероятности новой коронавирусной инфекции COVID-19), историю

заболевания, в ряде случаев типичный эпидемиологический анамнез, но у которых заболевание формально не было подтверждено при проведении полимеразной цепной реакции.

Бронхоскопии выполнялись с помощью фибробронхоскопов BF-TE-2, BF-1T60 («Olympus», Япония), FB-18RBS («Pentax», Япония) и комбинированным бронхоскопом MAF type TM («Olympus», Япония). Эндобронхиальные фотографии выполнены с помощью бронхоскопа MAF type TM.

Обязательной дополнительной эндобронхиальной манипуляцией при проведении первичной бронхоскопии явился диагностический бронхоальвеолярный лаваж с последующим проведением бактериоскопии осадка по методу Циля – Нильсена. В ряде случаев данная методика дополнялась определением в жидкости бронхоальвеолярного лаважа кислотоустойчивых микобактерий методом посева; по показаниям материал ЖБАЛ использовался для определения бактериальной флоры и её чувствительности к антибиотикам.

При выявлении эндобронхиальных язв (4 случая (0,559%)) набор используемых дополнительных диагностических эндобронхиальных манипуляций дополнялся забором браш-биоптата со дна язвенного дефекта, а также для окрашивания этого материала по методу Циля – Нильсена (для этого дублировался забор материала на отдельное предметное стекло).

Для оценки эндобронхиальной картины за основу использовалась классификация, предложенная Lemoine J.M. (1965 г.) в модификации Лукомского Г.И. и Орлова Г.М. (1973 г.) [17]. Для описания геморрагических эндобронхиальных изменений использовался термин «Геморрагический эндобронхиальный синдром», предложенный нами ранее [18]. Было принято решение дополнять в необходимых случаях определение той или иной разновидности эндобронхита упоминанием о наличии геморрагического эндобронхиального синдрома, проявления которого не рубрифицируются в классификации Lemoine J.M. (1965 г.) в модификации Лукомского Г.И. и Орлова Г.М. (1973 г.).

Для анализа частот различных событий, в условно выделенных с эпидемиологических позиций периодах функционирования коронавирусного госпиталя, использовался критерий хи-квадрат (χ^2) для проверки гипотез о равенстве долей. Расчёт проводился по классической формуле

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^2 \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где O_{ij} является наблюдаемым значением, а E_{ij} – ожидаемым значением.

Выбранный уровень значимости p для всех сравнений – 0,05 [19].

Результаты исследования

При анализе проведённых бронхоскопий выявлены существенные различия в превалировании той или иной эндобронхиальной симптоматики в разные периоды функционирования коронавирусного госпиталя. Условно можно выделить 2 временных периода: 1-й – с момента открытия госпиталя (17.05.2020) и, ориентировано, до начала 3-й декады января 2022 г. и 2-й – с 3-й декады января 2022 г. и вплоть до его закрытия 10.06.2022. Во время 1-го периода отмечалась преимущественная циркуляция штаммов COVID-19 альфа, бета, гамма и делта. Начало 2-го периода примерно совпало с началом появления и быстро развивающейся эпидемиологического доминирования штамма омикрон [20].

При этом описание самих эндобронхиальных изменений с использованием упомянутой выше классификации эндобронхитов затруднений не вызывало. Выявлены различия по доминированию той или иной эндобронхиальной симптоматики в разные временные периоды.

В 1-й временной интервал при проведении первичных бронхоскопий очень часто выявлялся геморрагический эндобронхиальный синдром в различных проявлениях (сливная и точечная петехиальная сыпь, ограниченные по длине линейные разрывы слизистой (3–4 мм), геморрагическое прокрашивание бронхиального секрета). Весьма часто у таких пациентов отмечалось кровохарканье (лёгочное кровотечение степени 1A), реже имели место случаи более выраженного лёгочно-гого кровотечения (2A), что и служило показанием к бронхоскопии. При этом умеренный отёк, неяркая гиперемия, небольшая смазанность сосудистого рисунка, слизистый характер легко отделяемого и небольшого по объёму секрета укладывались в I степень интенсивности воспаления по Лемуану (рис. 1).

Гнойный компонент секрета, знаменующий переход к более выраженному эндобронхиальному воспалению (II и III степени интенсивности воспаления), встречалась значительно реже. При проведении первичных бронхоскопий в первый временной период он отмечен в 30 случаях (4,491%). При этом в 28 случаях (4,192%) у пациентов отмечался фоновый хронический обструктивный процесс в лёгких, ранее диагностированный (хроническая обструктивная болезнь лёгких, астма, бронхэкстрактивная болезнь). Вязкость секрета была при этом, как правило, повышена.

В 1-й временной период в 4 случаях (0,559%) были выявлены солитарные язвы бронхов. Они были плоскими, прикрытыми фибринной плёнкой, с плоскими краями. Размеры колебались от 0,4×0,5 см, до 0,6×0,8 см. Использованный набор



Рис. 1. Сливающаяся и точечная петехиальная сыпь в области нижней трети трахеи и левого главного бронха у пациентки с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (1-й временной период)



Рис. 2. На эндофото слизисто-гнойный секрет умеренной вязкости, выполняющий устье левого верхнедолевого бронха у пациентки с подтверждённой новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Фоновый хронический обструктивный процесс в лёгких отсутствует

дополнительных диагностических эндобронхиальных манипуляций позволил исключить туберкулёзный и неопластический генез язвенных эндобронхиальных процессов. На фоне положительной клинико-лабораторной динамики в 2 случаях (0,300%) отмечена полная инверсия язвенных поражений (без каких-либо рубцовых исходов), в 2 случаях (0,300%) была отмечена выраженная положительная динамика, выражаяющаяся в видимом уменьшении площади дефекта.

Во второй временной период проявления геморрагического эндобронхиального синдрома практически исчезли; они отмечены лишь в 12 случаях проведения первичных бронхоскопий (1,797%). На первый план вышли патологические изменения бронхиального секрета, проявляющиеся присоединением гноиного компонента. Секрет чаще всего носил слизисто-гнойный (316 (47,306%)) или гнойный характер (38 (5,689%)). При этом зачастую появление гноиного компонента не приводило автоматически к ощутимому повышению вязкости секрета. Часто эту бронхообструкцию не удавалось разрешить медикаментозно, но при проведении бронхоскопии секрет достаточно легко эвакуировался; для этого хватало небольших объёмов лаважной среды. При этом у большинства пациентов (314 (47,006%)), фоновый обструктивный процесс в лёгких выявлен не был (рис. 2).

Выявленные в процессе первичных лечебно-диагностических бронхоскопий варианты эндобронхитов представлены в таблице 1.

При рассмотрении массива данных, представленных в таблице 1, отмечается превалирование умеренных форм эндобронхиального воспаления (эндобронхиты I степени интенсивности воспаления по Лемуану) в 1-й временной период, по сравнению со 2-м. При этом умеренные формы эндобронхиального воспаления часто сочетались с наличием геморрагического эндобронхиального синдрома. В то же время во 2-й временной период значительно возрастает степень эндобронхиального воспаления, клинически сопровождаемая развитием бронхообструктивного синдрома вследствие обструкции нижних дыхательных путей избыточным количеством патологически изменённого бронхиального секрета. В эндоскопических заключениях эта ситуация отражается II и III степенями интенсивности воспаления по Лемуану).

Для подтверждения (исключения) статистической значимости этих различий использован критерий χ^2 Пирсона. Исходные данные для расчёта коэффициента Пирсона χ^2 применительно к частоте умеренно выраженных форм эндобронхиального воспаления представлены в таблице со-пряженности (табл. 2).

Соответствующие ожидаемые значения, полученные в различные временные периоды, представлены в таблице 3. Для этого все пациенты, которым выполняли первичные бронхоскопии, были разделены на 4 подгруппы.

Итоговые значения критерия χ^2 , рассчитанные по 3 направлениям поиска, представлены в таблице 4.

Таблица 1

Выявленная эндобронхиальная патология, нашедшая отражение в эндоскопическом заключении

Выявленная эндобронхиальная патология, отражённая в эндоскопическом заключении	Общее количество выполненных первичных бронхоскопий (668 (63,619%))	
	Количество первичных бронхоскопий, выполненных в первый временной период (с 17.05.2020 до начала третьей декады января 2022 г.) (278 (41,617%))	Количество первичных бронхоскопий, выполненных во второй временной период (с начала третьей декады января 2022 г. до 10.06.2022) (390 (58,383%))
Общее количество бронхоскопий, вошедшее в исследование: 668 (100,00%)		
Диффузный катаральный эндобронхит I степени интенсивности воспаления по Лемуану	17 (2,545%)	17 (2,545%)
Диффузный частичный эндобронхит I степени интенсивности воспаления по Лемуану	4 (0,599%)	—
Диффузный катаральный эндобронхит I степени интенсивности воспаления по Лемуану с проявлениями геморрагического эндобронхиального синдрома	218 (32,635%)	4 (0,599%)
Локальный правосторонний нижне- и среднедолевой эндобронхит II степени интенсивности воспаления по Лемуану.	2 (0,300%)	1 (0,150%)
Катаральный эндобронхит I степени интенсивности воспаления по Лемуану остальных отделов трахеобронхиального дерева		
Диффузный эндобронхит II степени интенсивности воспаления по Лемуану	13 (1,947%)	309 (46,258%)
Диффузный эндобронхит II степени интенсивности воспаления по Лемуану с проявлениями геморрагического эндобронхиального синдрома	4 (0,599%)	6 (0,899%)
Диффузный эндобронхит III степени интенсивности воспаления по Лемуану	9 (1,348%)	36 (5,390%)
Диффузный эндобронхит III степени интенсивности воспаления по Лемуану с проявлениями геморрагического эндобронхиального синдрома	2 (0,300%)	2 (0,300%)

Таблица 2

Таблица сопряжённости 2×2 для сравнения отличий в эндобронхиальной картине в условно выделенные временные периоды функционирования коронавирусного госпиталя

Выделенные временные периоды	Особенности эндобронхиальной картины		Всего
Отличия в частоте выявления умеренно выраженных форм эндобронхиального воспаления (эндобронхиты I степени интенсивности воспаления по Лемуану)			
1-й временной период	Выявленные эпизоды умеренно выраженного эндобронхиального воспаления (I степени интенсивности воспаления по Лемуану)	Выявленные эпизоды более выраженного эндобронхиального воспаления	
2-й временной период	239	39	278
Всего	21	369	390
	260	408	668
Отличия в частоте выявления геморрагического эндобронхиального синдрома			
1-й временной период	Выявленные эпизоды геморрагического эндобронхиального синдрома	Выявленные эпизоды с отсутствием геморрагического эндобронхиального синдрома	
2-й временной период	224	54	278
Всего	12	378	390
	236	432	668
Отличия в частоте выявления случаев гнойного компонента эндобронхиального воспаления			
1-й временной период	30	248	278
2-й временной период	354	36	390
Всего	384	284	668

Таблица 3

Ожидаемые значения E_{ij} по наличию умеренно выраженного эндобронхиального воспаления, полученные в различные временные периоды

Выделенные подгруппы пациентов	Ожидаемые значения
<i>Ожидаемые значения E_{ij} по наличию умеренно выраженного эндобронхиального воспаления</i>	
Подгруппа пациентов с наличием умеренно выраженных форм эндобронхиального воспаления (I степени интенсивности воспаления по Лемуану), выявленных в 1-й временной период	108,20
Подгруппа пациентов с наличием более выраженных форм эндобронхиального воспаления в 1-й временной период	169,80
Подгруппа пациентов с наличием умеренно выраженных форм эндобронхиального воспаления (I степени интенсивности воспаления по Лемуану), выявленных во 2-й временной период	151,80
Подгруппа пациентов с наличием более выраженных форм эндобронхиального воспаления во 2-й временной период	238,20
<i>Ожидаемые значения E_{ij} по наличию геморрагического эндобронхиального синдрома</i>	
Подгруппа пациентов с наличием геморрагического эндобронхиального синдрома в 1-й временной период	132,12
Подгруппа пациентов без геморрагического эндобронхиального синдрома в 1-й временной период	363,88
Подгруппа пациентов с наличием геморрагического эндобронхиального синдрома во 2-й временной период	103,88
Подгруппа пациентов без геморрагического эндобронхиального синдрома во 2-й временной период	268,12
<i>Ожидаемые значения E_{ij} по наличию гнойного компонента эндобронхиального воспаления</i>	
Подгруппа пациентов с наличием гнойного компонента эндобронхиального воспаления в 1-й временной период	159,81
Подгруппа пациентов без гнойного компонента эндобронхиального воспаления в 1-й временной период	118,19
Подгруппа пациентов с наличием гнойного компонента эндобронхиального воспаления во 2-й временной период	224,19
Подгруппа пациентов без гнойного компонента эндобронхиального воспаления во 2-й временной период	165,81

Таблица 4

Полученные значения критерия χ^2

Оцениваемые различия в эндобронхиальной картине по 2 выделенным временным периодам	Значения критерия χ^2
Превалирование умеренно выраженного эндобронхиального воспаления в 1-м временном периоде	$\chi^2 = 443,38, p < 0,05$
Превалирование проявлений геморрагического эндобронхиального синдрома в 1-м временном периоде	$\chi^2 = 197,88, p < 0,05,$
Превалирование гнойного компонента эндобронхиального воспаления во 2-м временном периоде	$\chi^2 = 424,79, p < 0,05$

Таким образом, все выявленные в процессе проведения первичной бронхоскопии различия эндобронхиальной картины в 2 выделенных временных периодах достигли уровня статистической значимости.

Обсуждение

В первый временной период в эндобронхиальной картине преобладало сочетание геморрагического эндобронхиального синдрома на фоне уме-

рено выраженного эндобронхиального воспаления (эндобронхит I степени интенсивности воспаления по Лемуану). Эта ситуация, в общем, вписывается в концепцию COVID-ассоциированного эндотелиита [21], конвертацией которого применительно к трахеобронхиальному дереву является геморрагический эндобронхиальный синдром. Гнойный компонент бронхиального секрета в 1-м временном периоде имел место, однако почти во всех случаях прослеживался фоновый обструктивный процесс в лёгких, т.е. заражение пациентов новой коронавирусной инфекцией вело к обострению этих хронических заболеваний. В 4 случаях были выявлены эндобронхиальные язвы. Это перекликается с литературными данными, описывающими этот вид эндобронхиальной патологии при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Язвы не имели каких-либо визуальных особенностей по сравнению с язвенным поражением бронхов при других патологических состояниях. Исключение опухолевого или туберкулёзного генеза, а также достаточно быстрое заживление на фоне успешного лечения позволяют считать эти язвы эндобронхиальным проявлением новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вместе с тем, отсутствие визуальных особенностей язвенного процесса, а также редкая встречаемость не позволяют считать этот вид эндобронхиальной патологии па-

тогномоничным. Все язвенные дефекты встречались во время 1-го временного периода, но малое количество наблюдений не позволяет однозначно привязать язвенный процесс к конкретной эпидемиологической ситуации.

Во 2-й временной период на первое место в показаниях выходит обструкция нижних дыхательных путей бронхиальным секретом. Её упорное течение объясняет и высокий процент повторных исследований. В абсолютном большинстве случаев не удалось выявить фоновый обструктивный процесс в лёгких. Представляется очевидным, что данный вариант новой коронавирусной инфекции COVID-19 явился самостоятельной причиной развернутой бронхообструкции. В самом общем плане патогенез этого состояния, а также появление гнойного компонента можно представить следующим образом (рис. 3).



Рис. 3. Возможная общая схема формирования обструкции нижних дыхательных путей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 во второй временной период

При этом нередко бросался в глаза диссонанс между относительно небольшой вязкостью секрета (он удалялся во время бронхоскопии легко и требовал минимального объёма использования лаважной среды) и серьёзным угнетением естественной, в том числе и медикаментозно стимулированной экспекторации. Вероятно, что неэффективность экспекторации связана с поражением скелетной мускулатуры грудной клетки, диафрагмы при новой коронавирусной инфекции COVID-19, в основе которых лежат АПФ₂-зависимый механизм, цитокиновый штурм, острая гипоксемия [22]. Эти механизмы ведут к развитию

воспалительных миопатий, что в функциональном плане ведёт, в свою очередь, к резкому снижению эффективности работы дыхательной мускулатуры и вполне может способствовать стазу секрета в трахеобронхиальном дереве, даже на фоне незначительного увеличения его вязкости.

Однако подобные механизмы, связанные с развитием эндотелиита и поражения мускулатуры, рассматриваются как универсальные, и в рамках настоящего исследования остаётся непонятным: почему при смене штаммов на передний план выступают одни патологические механизмы, определяющие направленность эндобронхиальной симптоматики, а другие остаются в тени.

Заключение

Эндобронхиальная симптоматика носит неспецифический характер, укладывается в бронхоскопическую симптоматику эндобронхита и вполне может описываться в рамках общепринятой классификации по Лемуану в модификации Лукомского Г.И. и Орлова Г.М.

Патогномоничных эндобронхиальных признаков новой коронавирусной инфекции COVID-19 не выявлено; эндобронхиальные язвы, встречающиеся у таких пациентов, не могут претендовать на роль патогномоничной эндобронхиальной патологии.

Для эндобронхиальной картины у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 до появления штамма омикрон было характерно наличие невыраженного эндобронхиального воспаления (I степень интенсивности воспаления по Лемуану) в сочетании с геморрагическим эндобронхиальным синдромом. В период доминирования штамма омикрон отмечается нарастание воспалительных эндобронхиальных изменений (эндобронхиты II и III степени интенсивности воспаления по Лемуану) на фоне почти полного нивелирования геморрагического эндобронхиального синдрома.

Литература

1. Русских, А.А. Оценка факторов риска распространения COVID-19 персоналом в реанимационных отделениях многопрофильного стационара / А.А. Русских, Н.В. Лукьяненко, Н.Я. Лукьяненко, А.А. Петрова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. XL, №2. – С. 92–99. – <https://doi.org/10.17816/rpmj40292%99>.
2. Репичи, А. Коронавирусная инфекция: инфекционная безопасность в эндоскопическом отделении / А. Репичи, Е.Л. Никонов, С.В. Кашин, Р.О. Кубаев, А.А. Резвая // Доказательная гастроэнтерология. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 5–13. – <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090115>.
3. Wahidi M.M., Lamb C., Murgu S., Musani A., Shojaee S., Sachdeva A., Maldonado F., Mahmood K., Kinsey M., Sethi S., Mahajan A., Majid A., Keyes C., Alraiyes A.H., Sung A., Hsia D., Eapen G. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchos-

copy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2020; 27 (4): 52-54. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000681>.

4. Reddy P.D., Nguyen S.A., Deschler D. Bronchoscopy, Laryngoscopy, and Esophagoscopy During the COVID-19 Pandemic. *Head & Neck.* 2020; 10: 1-4. <https://doi.org/10.1002/hed.26221>.

5. Klein U., Karzai W., Zimmerman P., Hanneman U., Koschel U. Changes in pulmonary Mechanics after Fiberoptic Bronchoalveolar Lavage in mechanically ventilated Patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12). 1289-1293. <https://doi.org/10.1007/s001340050764>.

6. Ершов, А.Л. Обеспечение проходимости дыхательных путей при острой дыхательной недостаточности вне стационара / А.Л. Ершов // Скорая медицинская помощь. – 2018. – № 3. – С. 62–69. – <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-3-62-69>.

7. Андреенко, А.А. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (второй пересмотр, 2018 г.) / А.А. Андреенко, Е.А. Долбнева, В.И. Стамов // Вестник интенсивной терапии им. С.А. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 7–31. – <https://doi.org/>. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-7-7-31>.

8. Tomassetti S., Ciani L., Luzzi V., Gori L., Trigiani M., Giuntoli L., Lavorini F., Poletti V., Ravaglia C., Torregg A., Maldonado F., Lentz R., Annunziato F., Maggi L., Rossolini G.M., Pollini S., Para O., Ciurleo G., Casini A., Rasero L., Bartoloni A., Spinicci M., Munavar M., Gasparini S., Comin C., Cerinic M.M., Peired A., Henket M., Ernst B., Louis R., Corhay J-L., C. Nardi, Guiot J. Utility of bronchoalveolar lavage for COVID-19: a perspective from the Dragon consortium. *Front Med (Lausanne).* 2024;11: 1259570. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1259570>.

9. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26 (6): 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.

10. Перевезенцев, О.А. Методы специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции / О.А. Перевезенцев, Т.О. Холодная, А.Э. Самсонов, Д.В. Бурцев // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. 11, №3. – С. 27–33. – <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33>.

11. Яковлев, В.Н. Бронхологические методы диагностики и лечения в практике пульмонолога / В.Н. Яковлев, В.Г. Алексеев. – Москва: Наука, 2013. – 256 с.

12. Черниченко, Н.В. Диагностическая бронхоскопия / Н.В. Черниченко // Руководство по респираторной медицине / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп.). – Москва: Литтера, 2017. – Т. I. – С. 302–314.

13. Dimopoulos G., Almyroudi M.P., Myrianthefs P., Rello J. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *J. Intensive Med.* 2021; 1 (2): 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.07.001>.

14. Терещенко, С.Г. Опыт диагностической и лечебной бронхоскопии у больных с коронавирусной инфекцией / С.Г. Терещенко, А.М. Богданов, Л.В. Мечева // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 4. – С. 23–29. – <https://doi.org/10.17116/endoskop20212704123>.

15. Bruyneel M., Gabrovska M., Rummens P., Roman A., Claus M., Stevens E., Dechamps P., Demey L., Truffaut L., Ninane V. Bronchoscopy in COVID-19 intensive care unit patients. *Respirology.* 2020; 25(12): 1313-1315. <https://doi.org/10.1111 resp.13932>.

16. Омарова, Х.З. Эндоскопическое пособие при санации трахеобронхиального дерева у пациентов в условиях

реанимационного отделения с коронавирусной инфекцией COVIL-19 / Х.З. Омарова., С.А. Магомедова, Г.М. Долгатов, Г.М. Амбегов, С.Д. Исаева // Сборник научных трудов, посвящённых 90-летию со дня образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Махачкала, 2022. – С. 279-281.

17. Лукомский, Г.И. Бронхология / Г.И. Лукомский [и др]. – Москва: Медицина, 1973. – 359 с.

18. Штейнер, М.Л. Геморрагический эндобронхиальный синдром в пульмонологической практике: данные бронхоскопии / М.Л. Штейнер [и др.] // Врач. – 2020. – Т. 31, № 7. – С. 36 – 40. – <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07>.

19. Richardson J.T.E. The analysis of 2 x 2 contingency tables – Yet again. *Stat. Med.* 2011; 30 (8): 890. <https://doi.org/10.1002/sim.4116>.

20. Официальный сайт здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/>

21. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

22. Suh J., Mukerji S.S., Collens S.I., Padera Jr. R.F., Pinkus G.S., Amato A.A., Solomon I.H. Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. *Neurology.* 2021; 97 (8): 849-858. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012344>.

References

1. Russikh A.A., Luk'yanenko N.V., Luk'yanenko N.Y.A., Petrova A.A. Otsenka faktov roiska rasprostraneniya COVID-19 personalom v reanimatsionnykh otdeleniyakh mnogo profil'nogo statsionara. Permskiy meditsinskij zhurnal. 2023; XL (2). 92-99. <https://doi.org/10.17816/pmj40292%99>.

2. Repichi A., Nikonov Ye.L., Kashin S.V., Kuvayev R.O., Rezvaya A.A. Koronavirusnaya infektsiya: infektsionnaya bezopasnost' v endoskopicheskem otdelenii. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2020; 9 (1): С. 5-13. <https://doi.org/10.17116/dokgastro202090115>.

3. Wahidi M.M., Lamb C., Murgu S., Musani A., Shojaee S., Sachdeva A., Maldonado F., Mahmood K., Kinsey M., Sethi S., Mahajan A., Majid A., Keyes C., Alraiyes A.H., Sung A., Hsia D., Eapen G. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2020; 27 (4): 52-54. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000681>.

4. Reddy P.D., Nguyen S.A., Deschler D. Bronchoscopy, Laryngoscopy, and Esophagoscopy During the COVID-19 Pandemic. *Head & Neck.* 2020; 10: 1-4. <https://doi.org/10.1002/hed.26221>.

5. Klein U., Karzai W., Zimmerman P., Hanneman U., Koschel U. Changes in pulmonary Mechanics after Fiberoptic Bronchoalveolar Lavage in mechanically ventilated Patients. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12). 1289-1293. <https://doi.org/10.1007/s001340050764>.

6. Yershov A.L. Obespecheniye prokhodimosti dykhatel'nykh putey pri ostroy dykha-tel'noy nedostatochnosti vne statsionara. Skoraya meditsinskaya pomoshch'. 2018; 3. 62-69. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-3-62-69>.

7. Андреенко А.А., Долбнева Е.А., Стамов В.И. Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей в стационаре. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов (второй пересмотр, 2018 г.). Вестник

ник интенсивной терапии им. С.А. Салтанова. 2019; 2. 7-31. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-7-7-31>.

8. Tomassetti S., Ciani L., Luzzi V., Gori L., Trigiani M., Giuntoli L., Lavorini F., Poletti V., Ravaglia C., Torregio A., Maldonado F., Lentz R., Annunziato F., Maggi L., Rossolini G.M., Pollini S., Para O., Ciurleo G., Casini A., Rasero L., Bartoloni A., Spinicci M., Munavar M., Gasparini S., Comin C., Cerinic M.M., Peired A., Henket M., Ernst B., Louis R., Corhay J.-L., C. Nardi, Guiot J. Utility of bronchoalveolar lavage for COVID-19: a perspective from the Dragon consortium. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1259570. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1259570>.

9. Liao M., Liu Y., Yuan J., Wen Y., Xu G., Zhao J., Cheng L., Li J., Wang X., Wang F., Liu L., Amit I., Zhang S., Zhang Z. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26 (6): 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>.

10. Perevezentsev O.A., Kholodnaya T.O., Samsonov A.E., Burtsev D.V. Metody spetsificheskogo laboratornogo testirovaniya novoy koronavirusnoy infektsii. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2020; 11 (3). 27-33 <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-3-27-33>.

11. Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Bronkhologicheskiye metody diagnostiki i lecheniya v praktike pul'monologa. Moskva: Nauka. 2013. 256.

12. Chernichenko N.V. Diagnosticheskaya bronkhoskopiya (v rukovodstve po respirator-noy meditsine pod red. A.G. Chuchalina (2-ye izdaniye, pererab. i dop.). Moskva: Littera. 2017. I. 302-314.

13. Dimopoulos G., Almyroudi M.P., Myrianthefs P., Rello J. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA). *J. Intensive Med*. 2021; 1 (2): 71-80. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.07.001>.

14. Tereshchenko S.G., Bogdanov A.M., Mecheva L.V. Opyt diagnosticheskoy i lechebnoy bronkhoskopii u bol'nykh s koronavirusnoy infektsiyey. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2021; 27 (4): 23-29. <https://doi.org/10.17116/endoskop20212704123>.

15. Bruyneel M., Gabrovska M., Rummens P., Roman A., Claus M., Stevens E., Dechamps P., Demey L., Truffaut L., Ninane V. Bronchoscopy in COVID-19 intensive care unit patients. *Respirology*. 2020; 25(12): 1313-1315. <https://doi.org/10.1111/resp.13932>.

16. Omarova KH.Z., Magomedova S.A., Dolgatov G.M., Ambegov G.M., Isayeva S.D. Endoskopicheskoye posobiye pri sanitatsii trakheobronkhial'nogo dereva u patsiyentov v usloviyakh reanimatsionnogo otdeleniya s koronavirusnoy infektsiyey SOVIL-19. V sbornike: "Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennykh 90-letiyu so dnya obrazovaniya FGBOU VO "Dages-tanskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet" Minzdrava Rossii". Makhachkala. 2022. 279-281.

17. Lukomskiy G.I., Shulutko M.L., Vinner M.G., Smetnov A.S. Бронхология. Moskva: Meditsina. 1973. 359.

18. Shteyner M.L., Zhestkov A.V., Biktagirov YU.I., Babanov S.A., Korymasov Ye.A., Krivoshchokov Ye.P., Protasov A.D., Kozlova O.S., Kulagina V.V., Khuras'kina T.P. Gemorragicheskij endobronkhial'nyy sindrom v pul'monologicheskoy praktike: dannyye bronkhoskopii. *Vrach*. 2020; 31 (7): 36-40. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07>.

19. Richardson J.T.E. The analysis of 2 x 2 contingency tables — Yet again. *Stat. Med*. 2011; 30 (8): 890. <https://doi.org/10.1002/sim.4116>.

20. Ofitsial'nyy sayt zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. [Elektronnyy resurs] — Rezhim dostup: <https://minzdrav.gov.ru/>

21. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

22. Suh J., Mukerji S.S., Collens S.I., Padera Jr. R.F., Pinkus G.S., Amato A.A., Solomon I.H. Skeletal Muscle and Peripheral Nerve Histopathology in COVID-19. *Neurology*. 2021; 97 (8): 849-858. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012344>.

Авторский коллектив:

Штейнер Михаил Львович — врач-эндоскопист Самарской городской больницы № 4; доцент кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: + 7-927-207-71-18, + 7-917-108-03-99, e-mail: mlshte@yandex.ru

Биктагиров Юрий Исхакович — доцент кафедры хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования Самарского государственного медицинского университета, заведующий курсом эндоскопии, к.м.н., доцент; тел.: + 7-927-713-01-59, e-mail: yura-biktagirov@yandex.ru

Жестиков Александр Викторович — заведующий кафедрой клинической медицины Медицинского университета «Реавиз», д.м.н., профессор; тел.: + 7-987-445-14-90, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Макова Елена Викторовна — врач-пульмонолог Самарской городской больницы № 4; доцент кафедры внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз», к.м.н.; тел.: + 7-902-321-15-67, e-mail: elena.v.makova@gmail.com



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОМАРКЕРОВ GP-73 И AFP В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОКАРЦИНОМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ HCV-ЭТИОЛОГИИ

А.К. Байжанов¹, У.Ю. Исмоилов¹, А.С. Хикматуллаева¹, Х.П. Насирова², Ж.А. Анваров³, Ч.Б. Тураева¹

¹Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

²Международный университет Кимё, Ташкент, Узбекистан

³Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

The use of biomarkers GP-73 and AFP in the early diagnosis of hepatocarcinoma associated with liver cirrhosis of HCV etiology

А.К. Bayjanov¹, U.Yu. Ismoilov¹, A.S. Khikmatullaeva¹, Kh.P. Nasirova², J.A. Anvarov³, Ch.B. Turaeva¹

¹Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Tashkent, Uzbekistan

²Kimyo International University, Tashkent, Uzbekistan

³Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: сравнительное изучение информативности онкомаркеров GP-73 и AFP в ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с циррозом печени HCV-этиологии.

Материалы и методы: в исследовании 71 человек распределены на 4 группы. Группы включали больных с гепатокарциномой, циррозом печени, хроническим вирусным гепатитом С и здоровых людей, которые составили группу сравнения. У всех пациентов в исследование включены изучение значений белков AFP и GP-73. Фибротические изменения печеночной ткани изучались на основании результатов ультразвукового исследования и фибросканирования печени при помощи аппарата Fibroscan (Франция).

Результаты: в верификации фиброза (цирроза) и опухолевого поражения печени пороговые значения для GP-73 и альфа-фетопротеина (AFP) были 529,9 нг/л и 29 нг/мл соответственно. При этом уровень специфичности маркера GP-73 был равен 86%, а чувствительности – 87%. В данном случае уровни чувствительности и специфичности AFP были 71% и 79% соответственно. Уровень отрицательной диагностической значимости маркера GP-73 составил 86,5%, а уровень положительной прогностической значимости GP-73 был 85,2%, в то время как данные показатели AFP были 72,6% и 76% соответственно.

Заключение: маркер – белок в сыворотке крови Гольджи-73 может использоваться в качестве надежного диагностического маркера при ранней верификации гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с циррозом печени HCV-этиологии.

Ключевые слова: гепатокарцинома, цирроз печени, HCV, AFP, GP-73, биомаркеры.

Abstract

Purpose: comparative study of the informativeness of tumor markers GP-73 and AFP in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis of HCV etiology.

Materials and methods: In the study, 71 people were divided into 4 groups. The groups included patients with hepatocarcinoma, liver cirrhosis, chronic viral hepatitis C and healthy people. Healthy people made up the comparison group. In all patients, the study included the study of AFP and GP-7 protein values. Fibrotic changes in the liver tissue were studied based on the results of ultrasound and fibroscanning of the liver using the Fibroscan apparatus (France).

Results. In the verification of fibrosis (cirrhosis) and tumor lesions of the liver, the threshold values for GP-73 and alpha-fetoprotein (AFP) were 529.9 ng/l and 29 ng/ml, respectively. At the same time, the level of specificity of the GP-73 marker was equal to 86%, and sensitivity – 87%. In this case, the sensitivity and specificity rates of AFP were 71% and 79%, respectively. The level of negative diagnostic value of the GP-73 marker was 86.5%, and the level of positive prognostic value of GP-73 was 85.2%, while these AFP indicators were 72.6% and 76%, respectively.

Conclusion: The marker – serum protein Golgi-73 can be used as a reliable diagnostic marker for early verification of hepatocellular carcinoma associated with liver cirrhosis of HCV etiology.

Key words: hepatocarcinoma, liver cirrhosis, HCV, AFP, GP-73, biomarkers.

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее часто встречающаяся злокачественная форма опухоли печени. Ранняя диагностика данной патологии была и остается серьезной задачей для практического здравоохранения. Известно, что одним из основных предрасполагающих факторов формирования гепатокарциномы является цирроз печени различной этиологии, среди которых наиболее важным является хронический вирусный гепатит С (ХВГС) [5, 11].

В последнее время растет число хронических заболеваний, связанных с чрезмерным употреблением алкоголя и ожирением [6]. Проведение скрининга случаев цирроза печени (ЦП) на гепатокарциному и своевременное обнаружение опухолей печени является важной мерой улучшения качества жизни пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы. В клинической практике очень широко применяется определение уровня онкомаркера AFP для верификации диагноза гепатоцеллюлярной карциномы, но оно не всегда имеет высокую прогностическую значимость при данной патологии, так как в определенной степени гепатокарциномы не всегда отмечается высокий уровень АФП. Также высокая секреция АФП наблюдается и при хронических гепатитах или цирротических процессах в печеночной ткани. Поэтому в последнее время предлагаются другие онкомаркеры с более значимой диагностической ценностью (высокой чувствительностью и специфичностью) в ранней диагностике гепатокарциномы. К таким онкомаркерам относятся, например, GP-73, AFP-L3, GP-C3, AFU, DCP, GGT и др. как дополнительные маркеры к определению AFP для выявления ГЦК.

Протеин Гольджи-73 (фосфопротеин Гольджи-2) – это трансмембранный протеин Гольджи типа II, выражен в эпителиальных клетках. Поэтому интенсивность GP-73 обнаружена в основном в эпителиоцитах желчных путей и в гепатоцитах. Тем не менее, у больных с хроническими патологическими процессами в печени активно секретируется GP-73, также существенное увеличение значения

данного маркера отмечается при гепатокарциноме. До сих пор недостаточно исследований, рассматривающих GP-73 как онкомаркер малигнизации патологического процесса в печени [7, 9, 10].

Увеличения показателя маркера протеина Гольджи – GP-73 в гепатоцитах отмечается при поздней стадии хронических заболеваний печени. Он рассматривается как потенциальный онкомаркер обнаружения гепатокарциномы. Однако в последнее время появились и спорные (иногда противоречивые) результаты исследований по отношению к применению в практике GP-73 как онкомаркера выявления первичного рака печени [1, 8, 12, 14].

Цель исследования – сравнительная оценка информативности онкомаркеров GP-73 и AFP в ранней диагностике ГЦК, ассоциированной с циррозом печени НСВ-этиологии.

Материалы и методы исследования

Данная научно-исследовательская работа проводилась в клинике Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Критериями исключения из группы исследования были больные с хроническими вирусными гепатитами В и D, а также опухолевыми процессами другой этиологии. Для проведения данного исследования было получено одобрение этического комитета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан. Больными было подписано информированное согласие для добровольного участия в данном исследовании.

В исследовании принимали участие 71 человек в возрасте 18–65 лет (средний возраст $45,8 \pm 7,5$ лет). Мужчин было 64,8%, а женщин – 35,2% (табл. 1).

Исследование проведено в 2024–2025 гг. Все обследованные были распределены на 4 группы (гепатокарцинома, ЦП, ХВГС и здоровые люди): I группа – 11 здоровых людей с нормальными значениями биохимических исследований печени, отрицательными результатами исследования на

Таблица 1

Общая характеристика групп исследований

Показатели		I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	III группа (n = 20)	IV группа (n = 20)	P
Возраст обследованных (лет)	Среднее и стандартное отклонение (+)	$42,3 \pm 7,1$	$43,1 \pm 5,8$	$43,7 \pm 6,2$	$48,9 \pm 7,0$	$= 0,4$
	Интервал	33–51	36–53	39–59	38–57	
Пол обследованных	Мужчины	6 (54,5%)	13 (65,0%)	12 (60,0%)	15 (75,0%)	$= 0,5$
	Женщины	5 (45,5%)	7 (35,0%)	8 (40,0%)	5 (25,0%)	

маркеры вирусных гепатитов В, С, D и предельно допустимыми данными ультразвукового исследования (УЗИ) печени, а также эластометрии (фибросканирования) печени; II группа – 20 больных хроническим вирусным гепатитом С без признаков ЦП или проявления злокачественной опухоли на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. ХВГС подтвержден выявлением РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); III группа – 20 больных с циррозом печени HCV-этиологии. ЦП верифицирован на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных (ультразвуковое исследование, фибросканирование (эластометрия) печени, КТ – компьютерная томография); IV группа – 20 пациентов с гепатокарциномой, ассоциированной с ЦП HCV-этиологии. ГЦК верифицирована на основании КТ и пункционной биопсии печени.

Материалом исследования явилась венозная кровь.

Всем участникам исследования было проведено клиническое обследование. Также проведены гематологическое (общий анализ крови), биохимическое (общий билирубин, АЛТ и АСТ), иммунологическое (АФП, HBsAg, anti-HCV, anti-HDV) методом иммуноферментного анализа (ИФА), молекулярно-генетическое (РНК HCV методом ПЦР) и инструментальное исследования (УЗИ, эластометрия печени, КТ, пункционная биопсия печени).

Определение АФП и протеина Гольджи (GP-73) проведено с помощью автоматизированного иммунологического анализатора. Нормальное содержание АФП составляло 0–10 нг/мл. Значение GP-73 оценивали при помощи иммуноферментного анализа (количественное определение) с применением тест-систем Glory Science-CoLtd, Китай.

В проведенном иммунологическом исследовании использованы реагенты, предназначенные для оценки белка GP-73 в крови. Антитело выделяют из наборов на микротитровальном планшете, покрытом антителами, специфичными к GP-73 человека. Завершение реакции осуществляется добавлением стоп-реагента; изменение цвета раствора измеряют при длине волны 450 нм. В последующем концентрация GP73 определяется путем сравнения оптической плотности образцов со стандартной кривой.

Все количественные показатели исследований проанализированы с применением SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp). Качественные показатели представлены в виде процентов и частоты. Для сравнения групп использовались точные тесты Фишера и χ^2 . Количественные параметры представлены как среднее и стандартное отклонение. U-критерий Манна – Уитни и критерий Стьюдента использовались для сравнения разницы GP-73 между

2 группами, а критерий Краскала – Уоллиса и ANOVA использовались для сравнения разницы GP-73 между 3 и более группами. Чувствительность и специфичность были рассчитаны с использованием ROC-кривой. Корреляция между лабораторными показателями и показателем GP-73 в крови оценивалась по коэффициенту корреляции Спирмена. Значение p менее 0,05 для всех тестов считалось статистически значимым.

Результаты исследования

Уровень АФП среди 4 групп: статистическая разница была значимой по показателям АФП между группами ($p < 0,05$). Средние значения АФП в I, II, III и IV группах составили $2,6 \pm 0,3$, $3,5 \pm 1,4$, $24,5 \pm 13,2$ и $350,6 \pm 94,4$ нг/мл соответственно (рис. 1).

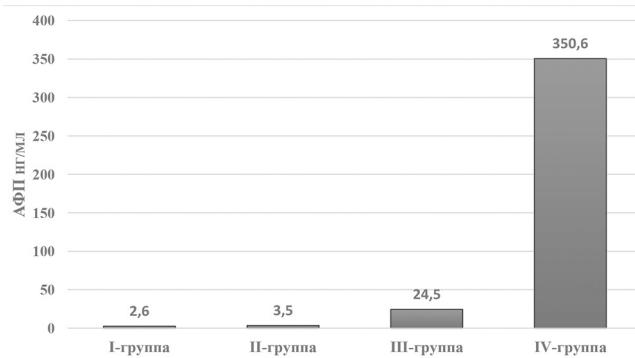


Рис. 1. Уровни альфа-фетопротеина в сыворотке крови в разных группах исследования

Показатели GP-73 среди 4 групп: разница была статистически значимой по значениям GP-73 между группами исследования ($p < 0,01$). Средние показатели GP-73 в I, II, III и IV-группах составляли $448,5 \pm 18,3$, $487,6 \pm 32$, $500,1 \pm 34$ и $555,2 \pm 19,8$ нг/л соответственно (рис. 2).

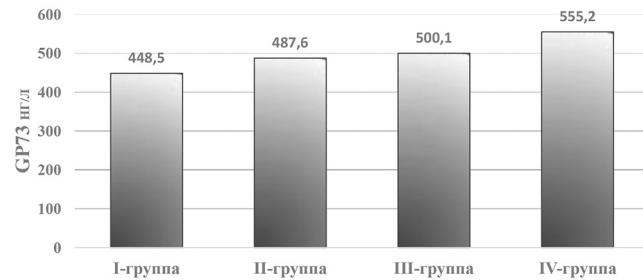


Рис. 2. Уровни белка Гольджи (GP-73) у обследованных разных групп исследования

Средние показатели онкомаркеров ГЦК – АФП и протеина Гольджи-73 (GP-73) у пациентов с гепатокарциномой, ассоциированной с циррозом печени HCV-этиологии (IV-группа больных), статистически достоверно отличались ($p < 0,05$) от средних значений данных маркеров у обследованных лиц из других групп (табл. 2).

Таблица 2

Значения GP-73 и AFP в сыворотке крови обследованных лиц всех групп исследования

Показатели		I группа (n = 11)	II группа (n = 20)	III группа (n = 20)	IV группа (n = 20)	P
AFP (нг/мл)	Среднее и стандартное отклонение (+)	2,6±0,3	3,5±1,4	24,5±13,2	350,6±94,4	<0,05
	Интервал	1 – 2,6	1 – 4,9	4 – 77	7 – 978	
GP-73 (нг/л)	Стандартное отклонение	448,5±18,3	487,6±32	500,1±34	555,2±19,8	<0,05
	Интервал	411,2 – 482,6	432,4 – 540,3	413,6 – 538,9	466,9 – 583,2	

Farag R.A. et al. [12] было проведено научное исследование для оценки роли маркера GP-73 как онкомаркера для верификации ГЦК среди 300 больных из Саудовской Аравии. В заключении приводятся данные, согласно которым средний показатель белка GP-73 был значительно выше при ГЦК, чем в случаях без ГЦК ($P < 0,05$). Чувствительность и специфичность показателей составили 95%. Необходимо сказать, что в данной исследовательской работе анализ AUROC показал, что маркер GP-73 имел больший AUROC (0,924), чем значение AFP (0,764). Это указывает на то, что показатель GP-73 может быть более информативным, чем показатель AFP при диагностике гепатокарциномы и её дифференциальной диагностике с ЦП.

В нашем исследовании для оценки диагностической ценности онкомаркеров AFP и GP-73 для разграничения наличия и отсутствия случаев ГЦК и расчета порогового значения каждого маркера оценены при помощи графика ROC-кривых пороговые значения для биомаркеров GP-73 и AFP, которые составили 529,9 нг/л и 29 нг/мл соответственно. При этом диагностическая чувствительность GP-73 составила 87%, а специфичность 86%, тогда как чувствительность и специфичность биомаркера AFP составили 71% и 79% соответственно (табл. 3).

Отрицательная прогностическая ценность GP-73 составляла 86,5%, а положительная прогностическая ценность данного маркера – 85,2%, в то время как показатели AFP составляли 72,6% и 76% соответственно. ROC-кривая (AUROC) для AFP составляла 0,764 ($SE = 0,0725$, 95% CI = 0,622 – 0,906) по сравнению с GP-73, которая составила 0,924 ($SE = 0,0387$, 95% CI = 0,848 – 1,000) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

Обследованные 71 человек были разделены на 4 группы. Результаты показали статистически значимую разницу в показателях AFP между группой с гепатоцеллюлярной карциномой (IV группа) и другими обследованными группами ($p < 0,05$). Средние показатели AFP составили 2,6±0,3, 3,5±1,4, 24,5±13,2 и 350,6±94,4 нг/мл в I, II, III и IV группах соответственно. Чувствительность и специфичность AFP для обнаружения ГЦК составляли 71,0% и 79,0% соответственно, а пороговое значение было равно 29 нг/мл. В этой работе мы наблюдали разницу в показателях GP-73 в сыворотке между пациентами с гепатокарциномой (IV группа) и другими группами ($p < 0,05$). Средние значения GP-73 в I, II, III и IV группах составили 451,1±20,9, 493,9±29, 497,6±33 и 543,9±20 нг/л соответственно. Чувствительность и специфичность GP-73 составили 87,0% и 86,0% соответственно (пороговое значение 529,9 нг/л).

С момента выявления маркера GP-73 происходило интенсивное накопление и анализ сведений об информативности данного маркера у больных ГЦК, часто вирусной этиологии. Отдельные исследования показывают, что сывороточный GP-73 превосходит AFP в качестве сывороточного маркера, в то время как другие исследования сообщали неоднозначные результаты.

В 2021 г. Yujuan Liu et al. [4] проводили научное исследование по изучению секреции AFP и GP-73 при пролиферации и метастазировании клеток ГЦК. Проведенные исследования показали, что GP-73 увеличивает секрецию AFP посредством прямого связывания с ним, тем самым способствуя пролиферации и метастазированию клеток ГЦК, которые экс-

Таблица 3

Сравнительная характеристика GP-73 и AFP для раннего выявления гепатокарциномы

Показатель	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (глубина площади)	NPV (%)
GP73 ≥ 529,9 (нг/л)	87	86	85,2	86,5
AFP 29 (нг/мл)	71	79	76	72,6

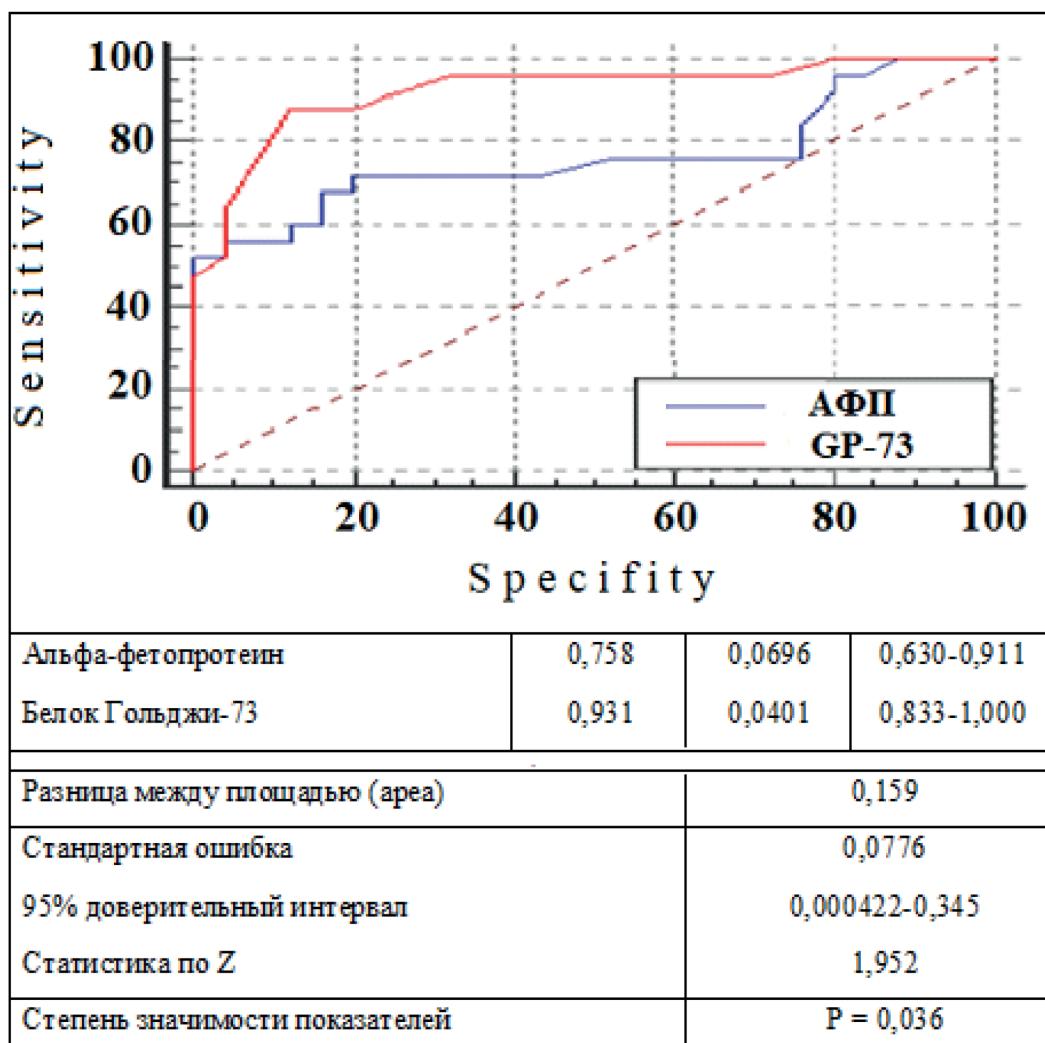


Рис. 3. ROC-кривые онкомеркеров белка Гольджи (GP-73) и альфа-фетопротеина (АФП) с выявлением чувствительности и специфичности данных параметров у обследованных пациентов

прессируют AFP и его рецептор (AFPR). Внеклеточный GP-73 способствовал пролиферации и метастазированию клеток ГЦК независимо от AFP и AFPR. Более того, внеклеточный AFP и GP-73 синергически усиливали злокачественный фенотип клеток ГЦК. Кроме того, внеклеточные GP-73 и AFP ингибировали противоопухолевые эффекты сорафениба и синергически увеличивали лекарственную устойчивость клеток ГЦК. Эти результаты, раскрывающие механизм секреции AFP, опосредованной GP-73, и его влияние на злокачественный фенотип клеток ГЦК, обеспечивают комплексную теоретическую основу для диагностики и лечения ГЦК и определяют потенциальные мишени для лекарственных препаратов. Гиперсекреция GP-73 снижает уровень белка внутриклеточного AFP и повышает уровень внеклеточного AFP. Полученные результаты свидетельствуют о том, что GP-73 опосредует секрецию AFP: повышенная экспрессия GP-73 стимулирует

его секрецию, а также секрецию AFP, а отключение GP-73 ингибитирует его секрецию.

В исследовании, проведенном Rania A. El-Kady et al. [3], образцы крови были собраны у 50 пациентов клиник Специализированного центра Университета Мансуры (Египет) с циррозом печени, связанным с вирусом гепатита C (25 больных с гепатокарциномой и 25 больных – без гепатокарциномы). По полученным данным, среднее значение альфа-фетопротеина-L3 в крови было выше у больных с гепатокарциномой по сравнению с группой больных циррозом печени HCV-этиологии, при этом разница достоверности составила $p=0,05$. Более того, достоверная разница обнаруживалась между показателями GP-73 в крови у больных с гепатокарциномой по сравнению с больными с циррозом печени ($p<0,001$). Анализ ROC-кривых показал, что площадь под ROC-кривой (AUROC) для AFP, AFP-L3 и GP-73 составила 0,88, 0,67 и 0,83 со-

ответственно. Среди изученных 3 маркеров опухолей GP-73 показал самую высокую диагностическую чувствительность – 88%. AUROC при сочетании AFP и AFP-L3 составил 0,85, тогда как для AFP и GP-73 данное значение составило 0,90. В целом, полученные данные показывают, что онкомаркер GP-73 был более чувствителен, чем AFP и AFP-L3 при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Кроме того, сочетанное использование биомаркеров GP-73 и AFP может повысить диагностическую информативность при лабораторной диагностике ГЦК у больных с циррозами печени.

Fudi CH. U. et al. [2] провели исследования, в которых участвовали 125 больных с ГЦК, 60 больных с доброкачественными поражениями печени и 60 здоровых людей (контрольная группа). Результаты показали, что чувствительность и специфичность AFP-L3 при диагностике первичного рака печени составляли 74,2% и 87,5% соответственно. Чувствительность и специфичность GP-73 при диагностике первичного рака печени составляли 84,7% и 81,4% соответственно. Чувствительность и специфичность их комбинированного выявления при диагностике первичного рака печени составляли 98,2% и 97,1% соответственно. Чувствительность и точность комбинированных тестов были значительно выше, чем у AFP-L3 или GP73 в отдельности ($t = 5,026, 4,114, 3,018, 2,776$, все $P < 0,05$). Таким образом, уровни AFP-L3 и GP-73 в сыворотке крови у пациентов с первичным раком печени были выше. Комбинированное обнаружение данных маркеров может повысить чувствительность и специфичность, а тем самым точность диагностики ГЦК.

Заключение

Таким образом, наблюдается активация онкомаркеров GP-73 и AFP при гепатоцеллюлярной карциноме, ассоциированной с вирусным циррозом печени. Совместное использование этих маркеров при верификации данной патологии считается целесообразным, поскольку обеспечивает высокую диагностическую эффективность при высокой чувствительности и специфичности.

Литература

- Мечников, К.В. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития (обзор литературы) / К.В. Мечников, А.В. Султанбаев // Креативная хирургия и онкология. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 139 – 150.
- Fudi CH.U., Yajun M.A. Clinical value of serum AFP-L3 and GP73 in the diagnosis and assessment of primary liver cancer // Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2018;(12):3071-3074.
- Rania A. El-Kady, Mohammed M. El-Naggar, Rehab A. Abd El-Shakour, Monir H. Bahgat. Utility of Alpha-Fetoprotein-L3 and Golgi Protein 73 for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma // Egyptian Journal of Medical Microbiology Volume 29 N 4 October, 2020:9-15/DOI: <https://doi.org/10.51429/EJMM29402>
- Yujuan Liu, Jiyin Wang, Ruixiang Yang, Yuning Cheng, Yue Zhou, Hui Li, Wei Jiang & Xiaowei Zhang GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells // Oncogenesis, 2021;10:69. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00358-3>

29 N 4 October, 2020:9-15/ DOI: <https://doi.org/10.51429/EJMM29402>

4. Yujuan Liu, Jiyin Wang, Ruixiang Yang, Yuning Cheng, Yue Zhou, Hui Li, Wei Jiang & Xiaowei Zhang GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells // Oncogenesis, 2021;10:69. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00358-3>

5. Bayjanov A.K., Nasirova Kh.P. Significance of biomarkers of liver fibrosis and cirrhosis progression in chronic viral hepatitis C in patients with HIV infection // RA Journal of Applied Research Volume: 08 Issue: 07. July-2022 DOI:10.47191/rajar/v8i7.10 <http://www.rajournals.in/index.php/rajar/issue/view/178>.

6. Fujiwara N., Friedman S.L., Goossens N., Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine // J Hepatol. 2018; 68(3):526e549. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.016>.

7. Farag R.A., Ayobi D., Alsaleh K.A., Kwon H.J., Ansary A. Studying the impact of Golgi protein 73 serving as a candidate biomarker in early diagnosis for hepatocellular carcinoma among Saudi patients // Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2019; 20(1):215e220<https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.215>.

8. Jiao C., Cui L., Piao J. Clinical significance and expression of serum Golgi protein 73 in primary hepatocellular carcinoma // J Canc Res Therapeut. 2018 Oct-Dec;14(6):1239e1244. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.199784>. PMID: 30488837.

9. Khalil F.M., Negm S.I., Assal M.A. Serum level of Golgi protein-73 as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma // Benha Med J. 2018; 35:36e41.

10. Kimhofer T., Fye H., Robinson S., Thursz M., Holmes E. Proteomic and metabonomic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review // Br J Canc. 2015; 112(7):1141e1156. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.38>.

11. Kulik L., Serag H. B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma // Gastroenterology, 2019. – N 156 (2): – P. 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.065.471>.

12. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A. Hepatocellular carcinoma // Nat Rev Dis Primers, 2021. – N7(1):6. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3.

13. Zhao S., Long M., Zhang X. The diagnostic value of the combination of Golgi protein 73, glypican-3 and AFP in hepatocellular carcinoma: a diagnostic metaanalysis. Ann Transl Med. 2020. Apr;8(8):536. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.89>. PMID: 32411759. PMCID: PMC7214882.

References

- Menshikov K.V., Sultanbaev A.V. Gepatotsellyulyarnaya karsinoma: etiologicheskie faktory i mehanizmy razvitiya. (obzor literatury) // Kreativnaya xirurgiya i onkologiya, – Tom 12. – № 2, 2022. – P. 139-150. (In Russ.)
- Fudi CH. U., Yajun M.A. Clinical value of serum AFP-L3 and GP73 in the diagnosis and assessment of primary liver cancer // Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2018;(12):3071-3074.
- Rania A. El-Kady, Mohammed M. El-Naggar, Rehab A. Abd El-Shakour, Monir H. Bahgat. Utility of Alpha-Fetoprotein-L3 and Golgi Protein 73 for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma // Egyptian Journal of Medical Microbiology Volume 29 N 4 October, 2020:9-15/DOI: <https://doi.org/10.51429/EJMM29402>
- Yujuan Liu, Jiyin Wang, Ruixiang Yang, Yuning Cheng, Yue Zhou, Hui Li, Wei Jiang & Xiaowei Zhang GP73-mediated secretion of AFP and GP73 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells // Oncogenesis, 2021;10:69. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00358-3>

5. Bayjanov A.K., Nasirova Kh.P. Significance of biomarkers of liver fibrosis and cirrhosis progression in chronic viral hepatitis C in patients with HIV infection / RA Journal of Applied Research Volume: 08 Issue: 07. July-2022 DOI: 10.47191/rajar/v8i7.10 http://www.rajournals.in/index.php/rajar/issue/view/178.
6. Fujiwara N., Friedman S.L., Goossens N., Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine // J Hepatol. 2018; 68(3):526e549. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.016.
7. Farag R.A., Ayobi D., Alsaleh K.A., Kwon H.J., Ansary A. Studying the impact of Golgi protein 73 serving as a candidate biomarker in early diagnosis for hepatocellular carcinoma among Saudi patients // Asian Pac J Cancer Prev APJCP. 2019; 20(1):215e220 https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.1.215.
8. Jiao C, Cui L, Piao J. Clinical significance and expression of serum Golgi protein 73 in primary hepatocellular carcinoma // J Canc Res Therapeut. 2018 Oct-Dec;14(6):1239e1244. https://doi.org/10.4103/0973-1482.199784. PMID: 30488837.
9. Khalil F.M., Negm S.I., Assal M.A. Serum level of Golgi protein-73 as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma // Benha Med J. 2018; 35:36e41.
10. Kimhofer T., Fye H., Robinson S., Thursz M., Holmes E. Proteomic and metabolomic biomarkers for hepatocellular carcinoma: a comprehensive review // Br J Canc. 2015; 112(7):1141e1156. https://doi.org/10.1038/bjc.2015.38.
11. Kulik L., Serag H. B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma // Gastroenterology, 2019. — N 156 (2): — P. 477-491. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065.471.
12. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A. Hepatocellular carcinoma // Nat Rev Dis Primers, 2021. — N7(1):6. DOI:10.1038/s41572-020-00240-3.
13. Zhao S., Long M., Zhang X. The diagnostic value of the combination of Golgi protein 73, glypican-3 and AFP in hepatocellular carcinoma: a diagnostic metaanalysis. Ann Transl Med. 2020. Apr;8(8):536. https://doi.org/10.21037/atm. 2020.02.89. PMID: 32411759. PMCID: PMC7214882.

Авторский коллектив:

Байжанов Аллаберган Кадирович — старший научный сотрудник, руководитель гранта Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н.; e-mail: drbayjanov@mail.ru

Исмоилов Умег Юсупович — руководитель гепатологического центра Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, к.м.н.; e-mail: doc.ismailov5@gmail.com

Хикматуллаева Азиза Саидуллаевна — старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н.; e-mail: aziza9999@rambler.ru

Насирова Хилола Пулатжановна — доцент кафедры клинических дисциплин Международного университета Кимё, PhD; e-mail: nasirova.kh@gmail.com

Анваров Жахонгир Абраголович — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, PhD; e-mail: anvarovjahongir82@gmail.com

Тураева Чарос Бахтиёровна — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; e-mail: turayeva.charos@mail.ru



FORECASTING INFECTION FATALITY RATE OF MPOX IN AFRICA USING A HYBRID APPROACH

Djillali Seba

University of Bejaia, Bejaia, Algeria

Прогнозирование уровня смертности от инфекции Мроя в Африке с использованием гибридного подхода

Djillali Seba

Университет Беджайя, Беджайя, Алжир

Abstract

Objective: The main objective of our work is to forecast the daily Infection Fatality Rate (IFR) index for Mpox, a disease that has posed significant challenges, particularly in African countries. Mpox has become a major public health concern due to its rapid spread and the strain it places on healthcare systems.

Methods: In this paper, we use a hybrid approach to enhance the performance of traditional models. First, we apply the ARIMA model, which is more suitable for the task, and then we implement a noise reduction technique to further improve the results.

Results and discussions: We utilize four performance measures RMSE, MSE, MAE, and MAPE to evaluate the efficiency of our approach. By combining a denoising technique with ARIMA and integrating Singular Spectrum Analysis (SSA) with the ARIMA model, the SSA-ARIMA model demonstrates the best performance.

Conclusion: Forecasting the Infection Fatality Rate with an appropriate model provides a deeper understanding of this phenomenon, enabling authorities to effectively control and manage the risks associated with Mpox.

Key words: IFR, Forecasting, ARIMA, noise reduction, Mpox.

Introduction

Mpox is a viral illness caused by the monkeypox virus, a member of the Orthopoxvirus genus. It is characterized by a painful rash, swollen lymph nodes, fever, headaches, muscle aches, back pain, and fatigue. While most individuals recover completely, some may experience severe illness.

Mpox can spread from person to person through direct contact with infectious skin lesions, it can also be transmitted via respiratory tract and sexual contact. Thorn et al. [20] discussed in details Transmission, risk factors, clinical presentation, and outcomes of infection.

Animal-to-human transmission of Mpox occurs when an infected animal transmits the virus to humans through bites, scratches, or activities like hunting, skinning, cooking. Long et al. [12] provides a focused

Резюме

Цель: прогнозирование индекса ежедневной смертности (IFR) от инфекции Mpox – заболевания, которое создало значительные проблемы, особенно в африканских странах. Mpox стал серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его быстрого распространения и нагрузки, которую он оказывает на системы здравоохранения.

Методы: гибридный подход для повышения эффективности традиционных моделей. Сначала мы применяем модель ARIMA, которая больше подходит для этой задачи, а затем реализуем метод шумоподавления для дальнейшего улучшения результатов.

Результаты: мы используем 4 показателя эффективности (RMSE, MSE, MAE и MAPE) для оценки эффективности нашего подхода. Объединив метод шумоподавления с ARIMA и интегрировав анализ сингуллярного спектра (SSA) с моделью ARIMA, модель SSA-ARIMA демонстрирует наилучшую производительность.

Выводы: прогнозирование уровня смертности от инфекции с помощью соответствующей модели обеспечивает более глубокое понимание этого явления, позволяя властям эффективно контролировать и управлять рисками, связанными с Mpox.

Ключевые слова: IFR, прогнозирование, ARIMA, снижение шума, Mpox.

overview of the epidemiology, presentation, evaluation, and management of monkeypox for emergency clinicians to ensure appropriate diagnosis and treatment of this emerging disease.

On August 13, 2024, the Africa CDC declared Mpox a public health emergency of continental security (PHECS) to address the escalating outbreak. Since 2022, 40,874 cases and 1,512 deaths have been reported across 15 AU member states, with the DRC accounting for 96% of cases and 97% of deaths in 2024. Cases surged by 160% and deaths by 19% in 2024 compared to 2023, highlighting a worsening trend.

For successful prevention and management, Mpox forecasting in Africa is essential. Early forecasting can assist in identifying high-risk regions, allowing for the prompt distribution of resources, including medical

personnel, vaccines, and therapies. It makes it possible to implement focused public health initiatives, like increasing awareness, improving surveillance, and preventing transmission via early detection.

Over the past three years, Mpox forecasting has been a widely studied topic among researchers, who have explored various methods and techniques.

Frank et al. [7], describe the Mpox describing using four models SIR-SIR, SEIR-SIR, SIR-SEIR, and SEIR-SEIR models, Jena et al. [10] implemented a time series modeling in Africa's most affected countries, Priyanka et al. [14] used deep learning approach to forecast Mpox epidemiological situation in the most affected regions Africa, Americas, and Europe, Langat et al. [11] used a Bayesian hierarchical model, Munir et al. [13] Time series analysis and short-term forecasting of monkeypox outbreak trends in the 10 major affected countries outside Africa, a statistical and regression analysis is implemented by Yasmin et al. We can mention also many other research such as the works of Singh et al. [18], Bleichordt et al. [2], Priyadarshini et al. [15], Cuba et al. [5], Chadaga et al. [4], Elshabrawy et al. [6], Rohrer et al. [16], Shishkin et al. [19].

In the present work, we implement a modeling and forecasting time series approach on infection fatality rate (IFR) of Mpox disease, IFR was discussed in infection disease modeling, we note the works of Grewelle et al. [9], Seba et al. [17] and Basu et al. [1] predict and estimate IFR of COVID-19.

We utilize a hybrid approach to forecast the IFR of mpox, employing an enhanced ARIMA model. A denoising technique is applied to minimize the impact of fluctuations on the data before implementing the ARIMA model. This method enhances the accuracy of the forecasting results. The methods section outlines the data, methodology, and forecasting models. In the third section, we present the results both numerically and graphically, accompanied by their interpretation. Finally, we discuss our findings and provide recommendations for managing the risks associated with the disease.

Methods

Descriptive data

Infection fatality rate (IFR) is a measure used to assess the proportion of infected individuals with fatal outcomes. Here is the formula used to calculate IFR for cumulative Mpox

$$\text{Number of daily new confirmed deaths} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Number of daily new confirmed cases}$$

We have dealt with new cases and new deaths in Africa from May, 1st 2022 to November 11th 2024

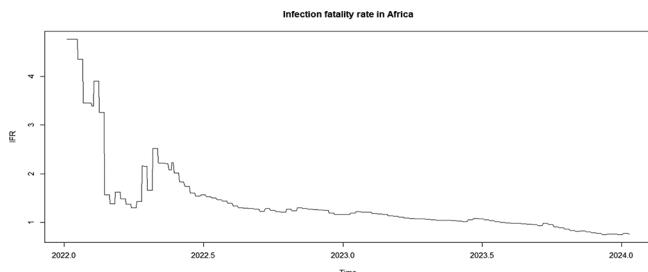


Fig. 1. Daily IFR of Mpox from May, 1st 2022 to November 11th 2024

In 2022, the IFR index exceeded 4 due to a significant Mpox outbreak worldwide, largely driven by the lack of local diagnostic infrastructure, which often left suspected cases unconfirmed. However, IFR values dropped significantly from 2023 onward, thanks to the availability of vaccines and efforts by affected communities, which reduced global infections. Between 2023 and 2024, the IFR remained stable as authorities effectively managed the spread of the disease, followed by a continued decline starting in early 2024 till nowdays. We provide a descriptive statistics in Table 1.

Methodology

Prior to applying any time series forecasting models, we conduct several essential tests to help determine the most appropriate model. adf.test for stationarity test Shapiro wilk test to test normality of data. Teravista's Test for nonlinearity of data.

Tsay's test, Perform the Tsay's test for quadratic nonlinearity in a time series. TAR's test, Perform the Likelihood ratio test for threshold nonlinearity.

The results of tests are presented in Table 2.

Table 2
Test performance results

Tests	Results	Comments
adf.test	0.01	Stationary
Shapiro-Wilk test	2.2e-16	Normally distributed
Teravista's test	0.07748	Linear

After conducting these tests, we have a clear understanding of the model to use. The adf.test confirms the stationarity of the data, indicating that its statistical properties are not influenced by time, as the p-value (0.01) is less than 0.05.

Descriptive Statistics

min	1st Qu	Median	Mean	3rd Qu	max	NA's
0.7536	1.0304	1.1965	1.4068	1.4286	4.7619	0

Teravista's test indicates that the data is linear, while the Shapiro-Wilk test confirms that the data follows a normal distribution.

Therefore, we employ the Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA(p,d,q)) model, which is well-suited due to the normal distribution of the residuals and the data's linearity. Although this model is non-stationary, ARMA(p,q), a special case of ARIMA, could be used. However, considering the p-value (0.01) is less than 0.05, in practical applications, ARIMA(p,1,q) can be applied as it closely aligns with the properties of ARMA(p,q).

To enhance the results, we first reduce the noise in the data before applying the ARIMA(p,d,q) model. We utilize singular spectrum analysis to decompose the data into a linear component, where the ARIMA model is applied, and residuals. we use also another technique, denoising is performed by averaging each vector with its neighboring values.

Forecasting models

ARIMA model

Autoregressive integrated moving average (ARIMA) models predict future values based on past values, it gauges the strength of one dependent variable relative to other changing variables.

A stochastic process $(X_t)_{t \geq 0}$ is said to be an ARIMA(p, d, q) an integrated mixture autoregressive moving average model if it satisfies the following equation

$$\varphi(L)(1-L)^d X_t = \theta(L)\varepsilon_t \quad \forall t \geq 0 \quad (2)$$

Where $d \in \mathbb{N}$, L is lag operator, $\varepsilon_t \sim N(0, \sigma^2)$ i.i.d. errors, with $\sigma^2 < \infty$.

$$\begin{aligned} \varphi(L) &= (1 - \varphi_1 L - \dots - \varphi_p L^p) \text{ with } \varphi_p \neq 0 \\ \theta(L) &= (1 - \theta_1 L - \dots - \theta_q L^q) \text{ with } \theta_q \neq 0 \end{aligned}$$

In the case of $d = 0$, we obtain ARMA(p, q) process
For more details see ([3])

Singular spectrum analysis

A nonparametric spectral estimating technique is singular spectrum analysis (SSA) [8]. It combines aspects of traditional time series analysis. The name "singular spectrum analysis" relates to the spectrum of eigenvalues in a singular value decomposition of a covariance matrix.

The fundamental goal of statistical component analysis (SSA) is to break down time series into their sum of identifiable elements, such as trend, periodic components, and noise, with no a-priori assumptions about the parametric form of these components.

Denoising

This function takes a given time series and denoises it. The denoising is achieved by averaging each Takens' vector with his neighbours (time lag = 1).

Results

We split the data into 80% for training and 20% for testing. The training data is used to fit the appropriate model, which is then improved using noise reduction techniques. The test data length is used as the forecasting horizon, and performance metrics are calculated to numerically evaluate the efficiency of the models employed in our approach.

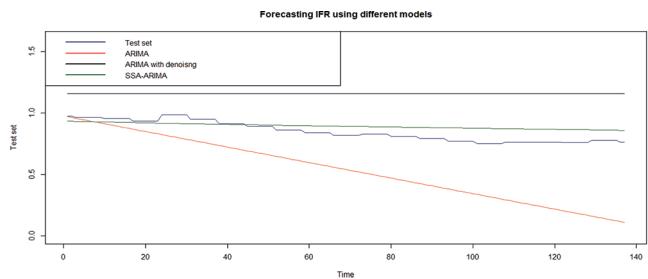


Fig. 2. Forecasting daily IFR using hybrid technique

Table 3

Performance measures

	RMSE	MSE	MAE	MAPE
ARIMA	0.3558	0.1266	0.3092	38.45%
ARIMA with denoising	0.3195	0.1021	0.3095	37.61%
SSA-ARIMA	0.0740	0.0055	0.0651	8.04%

Now, we use RMSE, MSE, MAE, MAPE to measure the performance of our models. As mentioned in the previous section, the improved ARIMA model (SSA-ARIMA) demonstrates the best performance due to its ability to separate the data into linear patterns and non-linear fluctuations. Since the data is predominantly linear, the denoising technique based on averaging is relatively simple and does not significantly enhance the results.

Discussion

In this section, we present the forecasting results for the period from November 11th, 2024, to December 11th, 2024, to observe the future behavior of the daily IFR of Mpox. We observe that the decline is gradual, with a projected decrease of 1.39%. Therefore, authorities must implement strategies to effectively control and manage this epidemic. Strengthening Surveillance and Diagnostics: Establish and expand diagnostic infrastructure for timely case identification. Promote hand hygiene, use of protective equipment, and safe handling of animals. Strengthen infection prevention protocols in healthcare facilities.

Promoting Public Awareness and Education: Educate communities about Mpox symptoms, transmission modes, and prevention measures.

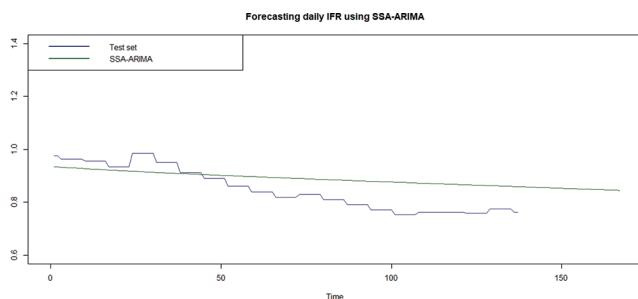


Fig. 3. Forecasting daily IFR using SSA-ARIMA from November, 11th 2024 to December, 11th 2024

Enhancing Vaccination Campaigns: Prioritize high-risk populations for vaccination, including healthcare workers and exposed individuals.

Fostering Regional and Global Collaboration: Coordinate efforts with the Africa CDC, WHO, and other partners to pool resources and expertise.

Conclusion

In summary, this paper examines an important infectious disease over the past three years. We applied a forecasting approach to the Infection Fatality Rate (IFR) of Mpox to gain a better understanding of its behavior. We adopted a hybrid approach, combining ARIMA with a noise reduction technique, and found that SSA yielded the best results in our test case. Finally, we offered recommendations for managing the risks associated with the spread of Mpox.

Acknowledgement

We acknowledge the support of "Direction G'en'era le de la Recherche Scientifique et du D'eveloppement Technologique DGRSDT". MESRS ALGERIA.

References

- Basu, A. (2020). Estimating The Infection Fatality Rate Among Symptomatic COVID-19 Cases In The United States: Study estimates the COVID-19 infection fatality rate at the US county level. *Health Affairs*, 39(7), 1229-1236.
- Bleichrodt, A., Dahal, S., Maloney, K., Casanova, L., Luo, R., Chowell, G. (2023). Real-time forecasting the trajectory of monkeypox outbreaks at the national and global levels, July-October 2022. *BMC medicine*, 21(1), 19.
- Box, G. E., Jenkins, G. M., Reinsel, G. C., Ljung, G. M. (2015). Time series analysis: forecasting and control. John Wiley and Sons.
- Chadaga, K., Prabhu, S., Sampathila, N., Nireshwalya, S., Katta, S. S., Tan, R. S., Acharya, U. R. (2023). Application of artificial intelligence techniques for monkeypox: a systematic review. *Diagnostics*, 13(5), 824.
- Cuba, W. M., Huaman Alfaro, J. C., Iftikhar, H., Lopez-Gonzales, J. L. (2024). Modeling and analysis of monkeypox outbreak using a new time series ensemble technique. *Axioms*, 13(8), 554.
- Elshabrawy, M., Eid, M. M., Abdelhamid, A. A., El-Kenawy, E. S. M., Ibrahim, A. (2023, October). Forecasting of Monkeypox Cases Using Optimized SARIMAX Based Model. In 2023 3rd International Conference on Electronic Engineering (ICEEM) (pp. 1-6). IEEE.
- Frank, T. D. (2024). Mathematical Analysis of Four Fundamental Epidemiological Models for Monkeypox Disease Outbreaks: On the Pivotal Role of Human-Animal Order Parameters-In Memory of Hermann Haken. *Mathematics*, 12(20), 3215.
- Golyandina, N., Nekrutkin, V., Zhigljavsky, A. A. (2001). Analysis of time series structure: SSA and related techniques. CRC press.
- Grewelle, R. E., De Leo, G. A. (2020). Estimating the global infection fatality rate of COVID-19. *MedRxiv*, 2020-05.
- Jena, D., Sridhar, S. B., Shareef, J., Talath, S., Ballal, S., Kumar, S., ... Sah, R. (2024). Time series modelling and forecasting of Monkeypox outbreak trends Africa's in most affected countries. *New Microbes and New Infections*, 62, 101526.
- Langat, A. K., Mwalili, S. M., Kazembe, L. N., Chepkonga, D., Kamwele, J. M. (2024). Modeling the spread of Mpox viral disease in African countries using a Bayesian hierarchical model. *Commun. Math. Biol. Neurosci.*, 2024, Article-ID.
- Long, B., Koyfman, A., Gottlieb, M., Liang, S. Y., Carius, B. M., Chavez, S., Brady, W. J. (2022). Monkeypox: A focused narrative review for emergency medicine clinicians. *The American Journal of Emergency Medicine*, 61, 34-43.
- Munir, T., Khan, M., Cheema, S. A., Khan, F., Usmani, A., Nazir, M. (2024). Time series analysis and short-term forecasting of monkeypox outbreak trends in the 10 major affected countries. *BMC Infectious Diseases*, 24(1), 16.
- Priyanka, T. M. C., Gowrisankar, A., Banerjee, S. (2024). Mpox outbreak: Time series analysis with multifractal and deep learning network. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 34(10).
- Priyadarshini, I., Mohanty, P., Kumar, R., Taniar, D. (2023). Monkeypox outbreak analysis: an extensive study using machine learning models and time series analysis. *Computers*, 12(2), 36.
- Rohrer, R., Wilson, A., Baumgartner, J., Burton, N., Ortiz, R. R., Dorsenville, A., ... Greene, S. K. (2025). Nowcasting to Monitor Real-Time Mpox Trends During the 2022 Outbreak in New York City: Evaluation Using Reportable Disease Data Stratified by Race or Ethnicity. *Online Journal of Public Health Informatics*, 17(1), e56495.
- Seba, D., Belaide, K. (2024). Forecasting infection fatality rate of COVID-19, measuring the efficiency of several hybrid models. *Russian Journal of Infection and Immunity*.
- Singh, V., Khan, S. A., Yadav, S. K., Akhter, Y. (2024). Modeling global monkeypox infection spread data: a comparative study of time series regression and machine learning models. *Current Microbiology*, 81(1), 15.
- Shishkin, A., Bleichrodt, A., Luo, R., Skums, P., Chowell, G., Kirpich, A. (2024). Short-Term Predictions of the Trajectory of Mpox in East Asian Countries, 2022-2023: A Comparative Study of Forecasting Approaches. *Mathematics*, 12(23), 3669.
- Thornhill, J. P., Barkati, S., Walmsley, S., Rockstroh, J., Antinori, A., Harrison, L. B., ... Orkin, C. M. (2022). Monkeypox virus infection in humans across 16 countries- April-June 2022. *New England Journal of Medicine*, 387(8), 679-691.
- Yasmin, F., Hassan, M. M., Zaman, S., Aung, S. T., Karim, A., Azam, S. (2022). A forecasting prognosis of the monkeypox outbreak based on a comprehensive statistical and regression analysis. *Computation*, 10(10), 177.

Author

Djillali Seba – University of Bejaia, Faculty of exact sciences, Applied Mathematics Laboratory, Associate Professor, Algeria. E-mail: d.seba@esi-sba.dz



СОЦИАЛЬНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В+Д

Е.Б. Ястребова^{1,2}, А.Г. Тришина³, С.Ю. Романова³, Т.Н. Виноградова³

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Socio-Epidemiological and Clinical-Laboratory Characteristics of Patients with HIV and Chronic Hepatitis B+D

E.B. Yastrebova^{1,2}, A.G. Trishina³, S.Yu. Romanova³, T.N. Vinogradova³

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вирус гепатита В и вызываемое им заболевание активно изучаются более 50 лет. Последние оценки, предоставленные Всемирной организацией здравоохранения, показали, что примерно 1 из 22 (4,5%) людей с хроническим вирусным гепатитом В имеет антитела к вирусу гепатита D. Точная глобальная распространенность вирусного гепатита D неясна ввиду различий в чувствительности и специфичности применяемых тестов и отсутствия стандартизации тест-систем. В России пациенты с вирусным гепатитом D не подлежат обязательной регистрации, а пути передачи аналогичны таковым при вирусном гепатите В. Заболевание часто диагностируется на поздней стадии (цирроза печени) в связи с отсутствием повсеместного целенаправленного выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-позитивных пациентов; около 2/3 пациентов не осведомлены о своем диагнозе. Представляет научный и практический интерес изучение социально-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом В с дельта-агентом с пациентами без ВИЧ-инфекции.

Цель: провести сравнительный анализ социально-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом В с дельта-агентом с пациентами без ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы: под наблюдением в городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями находились 50 пациентов, из них 24 человека с диагнозом ВИЧ-инфекция и хронический гепатит В+Д (1 группа) и 26 – с диагнозом хронический гепатит В+Д (2 группа). Средний возраст составил 46.7 ± 0.5 лет, мужчин было 34 (68,0%), женщин – 16 (32,0%).

Результаты: «социальный портрет» пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом

Abstract

The hepatitis B virus (HBV) and the disease it causes have been actively studied for over 50 years. Recent estimates provided by the World Health Organization indicate that approximately 1 in 22 (4.5%) individuals with chronic hepatitis B have antibodies to the hepatitis D virus (HDV). The exact global prevalence of hepatitis D remains unclear due to differences in the sensitivity and specificity of diagnostic tests and the lack of standardized testing systems. In Russia, patients with hepatitis D are not subject to mandatory registration, and the routes of transmission are similar to those of hepatitis B. The disease is often diagnosed at a late stage (e.g., liver cirrhosis) due to the lack of widespread targeted screening for HDV antibodies among HBsAg-positive patients; about two-thirds of patients are unaware of their infection status. The study of socio-epidemiological and clinical-laboratory characteristics of HIV-positive patients co-infected with chronic hepatitis B and delta agent is of significant scientific and practical interest.

The aim of this study was to conduct a comparative analysis of socio-epidemiological and clinical-laboratory features of HIV-positive patients with chronic hepatitis B and delta agent compared to patients without HIV infection.

Materials and Methods. The study included 50 patients under observation at the city AIDS center, of whom 24 were diagnosed with HIV infection and chronic hepatitis B+D (Group 1), and 26 had chronic hepatitis B+D without HIV infection (Group 2). The mean age of the patients was 46.7 ± 0.5 years, with 34 males (68.0%) and 16 females (32.0%).

Results and Discussion. The “social profile” of HIV-positive patients with chronic hepatitis B+D is characterized as follows: these individuals are typically intravenous drug users, lack higher education, are unemployed, not in formal marriages, and have an HIV infection duration of more than 8 years, often with stage 4A HIV infection according to the Russian classification. All patients in this group were receiving antiretroviral therapy, and the vast majority were also on antiviral therapy for chronic hepatitis.

B+D выглядит следующим образом: как правило, это люди, употребляющие внутривенные наркотики, без высшего образования, без постоянной работы, не состоящие в официальном браке, со стажем инфицирования ВИЧ более 8 лет уже на фоне вирусных гепатитов B и D, в основном, с 4A стадией ВИЧ-инфекции, при этом в 100% получающих антиретровирусную терапию и в абсолютном большинстве противовирусную терапию по хроническим гепатитам.

Заключение: таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией и хроническими гепатитами B+D достоверно отличаются по путям инфицирования, образованию, брачным отношениям, стажу заболевания, уровню аминотрансфераз, гематологическим нарушениям по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом B+D. В свою очередь, в обеих группах преобладал тяжелый фиброз печени (F3–F4) и составил 70%. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита B с дельта-агентом с применением булевиртида также является перспективным направлением на пути элиминации вирусов гепатитов B и D и требует дальнейшего изучения и анализа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, хронический вирусный гепатит B с дельта-агентом, клинические и социальные особенности.

Введение

Вирус гепатита B и вызываемое им заболевание активно изучаются более 50 лет. За это время разработаны безопасные вакцины, эффективность которых близка к абсолютной, а современные противовирусные препараты позволяют существенно замедлять прогрессирование заболевания, снижать риск формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Несмотря на это, по последним опубликованным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. в мире 254 млн человек инфицированы вирусом гепатита B (ВГВ), новых случаев инфицирования 1,2 млн. Умерли в 2022 г. от цирроза печени и ГЦК, связанных с ВГВ, 1,1 млн [1, 2].

После проникновения ВГВ в гепатоцит его дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) интегрируется в геном человека с выработкой ковалентно-замкнутой кольцевой ДНК, которая является матрицей для последующей сборки вируса. Таким образом, добиться полной элиминации ВГВ в настоящее время не представляется возможным в случае хронизации инфекции, несмотря на многочисленные попытки найти излечение от заболевания.

Вирус гепатита B чрезвычайно устойчив во внешней среде и жизнеспособен, инвазивность ВГВ в 500–1000 раз выше, чем у вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Помимо инфицирования инъекционным и половым путями данным вирусом возможно заразиться и в быту посредством со-

Conclusion. Thus, HIV-positive patients with chronic hepatitis B+D significantly differ from those with chronic hepatitis B+D alone in terms of infection routes, education level, marital status, disease duration, aminotransferase levels, and hematological abnormalities. In both groups, severe liver fibrosis (F3-F4) predominated, accounting for a total of 70%. Antiviral therapy for chronic hepatitis B+D using bulevirtide represents a promising direction for the elimination of HBV and HDV and requires further study and analysis.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, chronic hepatitis B with delta agent, clinical and social characteristics.

вместного использования контаминированных вирусом различных предметов гигиены. В свою очередь, ввиду высокой контагиозности инфицирование ВГВ возможно в медицинских организациях в ходе проведения манипуляций с нарушением целостности кожного покрова или слизистых оболочек. По литературным данным, о наличии хронического гепатита B знают лишь примерно 10% инфицированных людей в мире. Этот факт вызывает большую настороженность, так как лица, живущие с гепатитом B, не имея информации о своем заболевании, представляют собой большую угрозу будучи «скрытым» резервуаром инфекции [3, 4].

В нашей стране достигнуты высокие показатели охвата вакцинацией против гепатита B детей первого года жизни, который к 2024 г. составил 95,0%, но часть детей остается непривитой в результате движения «антипрививочников». Показателем эффективности вакцинации является обнаружение анти-HBs в сыворотке (плазме) крови в концентрации более 10 мМЕ/мл через 1–2 мес. после введения последней дозы первичной серии вакцинации против ВГВ [5, 6].

Данная вакцинация также эффективна против вируса гепатита D (ВГД), так как дельта является вирусом-сателлитом, и для людей, не инфицированных ВГВ, не представляет опасности. Проведение плановой вакцинации против ВГВ в рамках национального календаря профилактических прививок рекомендовано всем гражданам с целью предупреждения развития заболевания [2]. В то же время в календаре профилактических прививок

нет схемы вакцинации лиц старше 55 лет, которые также могут являться группой риска по инфицированию. С этого возраста начинают возникать проблемы, связанные со здоровьем и возможными инвазивными вмешательствами, поэтому возрастную когорту, для которой необходима вакцинация за счет государства, целесообразно пересмотреть [5].

Последние оценки, предоставленные ВОЗ, показали, что примерно 1 из 22 (4,5%) людей с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) имеет антитела к ВГД. Точная глобальная распространенность ВГД инфекции неясна ввиду различий в чувствительности и специфичности применяемых тестов и отсутствия стандартизации тест-систем. В России пациенты с ВГД-инфекцией не подлежат обязательной регистрации, а пути передачи ВГД аналогичны таковым при ВГВ. Заболевание часто диагностируется на поздней стадии (цирроз печени) в связи с отсутствием повсеместного целенаправленного выявления антител к вирусу гепатита D в крови среди HBsAg-позитивных пациентов; около 2/3 пациентов не осведомлены о своем статусе инфицирования. Согласно данным ряда систематизированных обзоров и мета-анализов, распространенность ВГД может быть более высокой (до 11,0 – 14,6% среди HBsAg-позитивных лиц) [1, 7].

Хронический вирусный гепатит D (ХВГД) проявляется наиболее прогрессирующими течением из вирусных гепатитов. Согласно мета-анализу 12 исследований, представляющих 4876 пациентов, виремия гепатита дельта увеличивает риск декомпенсации цирроза печени и смертность почти в 4 раза, долю пациентов с гепатоцеллюлярным раком печени – в 3 раза, необходимость проведения трансплантации печени – в 7 раз. Присоединение ВГД к уже имеющемуся ВГВ (суперинфекция) наиболее часто способствует переходу заболевания в хроническую форму. Фульминантное течение ВГД возможно как при ко-инфекции, так и при суперинфекции [1, 7, 8].

В 2020 г. в России был зарегистрирован первый препарат для лечения ХВГВ с дельта-агентом булевиртид, являющийся представителем нового класса противовирусных средств – ингибиторов проникновения ВГВ и ВГД в клетку. Несмотря на наличие лечения ВГД современным препаратом булевиртид, цена курса остается доступной очень небольшой группе населения. Согласно клиническим рекомендациям, длительность лечения вирусного гепатита дельта булевиртидом составляет от 48 до 144 недель, а также после завершения лечения даже при полученном полном вирусологическом ответе (пВО) не исключен рецидив, и по завершении лечения требуется контроль ПЦР ВГД 2 раза в год для оценки поддерживаемого пВО в течение не менее 96 недель [7].

Среди людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, 2 млн 700 тыс. человек инфицированы также ВГВ. Наибольшее количество пациентов имеют схемы АРТ с тенофовиром дезоксипроксил фумаратом/тенофовиром алафенамидом (TDF/TAF), которые профилактируют заражение пациентов ВГВ, а в группе пациентов с ВГД дают возможность отследить воздействие нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) на течение ВГД. Применение НИОТ у пациентов с ХВГД рекомендуется только с целью лечения ХВГВ при наличии показаний к лечению (ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, наличие декомпенсированного цирроза печени), в других же случаях для лечения ХВГД не назначается [7].

Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ и ВГВ с дельта-агентом являются интересной группой для мониторинга влияния НИОТ на течение ВГД в сравнении с пациентами с ХВГВ с дельта-агентом без ВИЧ-инфекции. Швейцарские исследователи проанализировали воздействие TDF на репликацию вируса гепатита D у 21 пациента с ВИЧ. В ходе исследования было обнаружено, что у большинства пациентов с активной репликацией HDV при начале лечения TDF снижение уровня вирусной нагрузки (ВН) по ВГД было минимальным, и только у 3 пациентов наблюдалось полное подавление репликации, но все же наблюдалось. Эти результаты схожи с данными французской когорты из 17 пациентов, но противоречивы с исследованиями испанской когорты, где значительное снижение вирусной нагрузки дельта-агента было отмечено у всех 19 участников [10].

По данным других авторов, сформировалось мнение, что нуклеотидные аналоги не эффективны против HDV, а их применение оправдано лишь при наличии активной репликации HBV у больных хроническим гепатитом дельта. Однако следует отметить, что эти исследования ограничивались наблюдением в течение 2 лет [11 – 14]. Кроме того, доказано, что нуклеотидные аналоги при длительном применении способны снижать уровень cccDNA и HBsAg, что лишает HDV субстрата для экспрессии и таким образом может опосредованно ингибировать репликацию вируса. Наглядно продемонстрировать этот механизм позволило наблюдение 16 больных с хроническим гепатитом D и коинфекцией ВИЧ, которым проводилась антиретровирусная терапия (ламивудин в сочетании с тенофовиром и/или эмтрицитабином в отношении ВГВ) в течение 6 лет [15].

В связи с вышеперечисленным представляется научный и практический интерес изучение социально-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ с дельта-агентом.

Цель исследования – провести сравнительный анализ социально-эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ с дельта-агентом с пациентами без ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в городском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями находились 50 пациентов, из них 24 человека с диагнозом ВИЧ-инфекция и хронический гепатит В + D (1 группа) и 26 – с диагнозом хронический гепатит В + D (2 группа). Средний возраст составил $46,7 \pm 0,5$ лет, мужчин было 34 (68,0%), женщин – 16 (32,0%). Критериями включения в исследование были: возраст пациентов – 18 лет и старше, наличие хронического гепатита В + D, ВИЧ-инфекция. Критериями исключения стали: возраст младше 18 лет, беременность, наличие хронического гепатита С.

Оценивались: путь инфицирования, образование, семейное положение, трудовая занятость, стаж инфицирования (в данном исследовании – это временной интервал от момента инфицирования) ВИЧ и хроническими гепатитами В и D, стадия ВИЧ-инфекции (Российская классификация, 2006), схемы АРТ, клинический анализ крови, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), результаты эластометрии печени, ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) и фиброгастродуоденоскопии (ФГДС). Исследование выполнялось в рамках рутинной клинической практики. Статистическая обработка полученных результатов, с применением методов описательной и аналитической статистики, производилась с использованием пакета статистических программ SPSS 22.0.

Результаты исследования и обсуждение

При сравнении 2 групп оказалось, что в 1-й группе инъекционные наркотические вещества употребляли 22 человека (91,7%), во 2-й – 3 пациента (11,5%). По уровню образования 2 группы также различались: в 1-й группе имели высшее образование только 2 пациента (8,3%), во 2-й – 4 (15,4%), ($p < 0,05$). В браке состояли 7 человек (29,2%) из 1-й и 10 (38,4%) из 2-й группы, ($p < 0,05$). По трудовой занятости группы оказались почти сопоставимы, а именно: работают постоянно 11 человек (45,8%) и 10 (38,5%) соответственно в 1-й и 2-й группах.

Стаж инфицирования ВИЧ в 1-й группе колебался от 5 до 25 лет, в среднем составил 15,5 лет. Стаж инфицирования ВГВ в 1-й группе был в диапазоне от 1 до 33 лет и в среднем составил $18,4 \pm 0,5$ лет, во 2-й группе – от 4 до 47 лет и в среднем $9,6 \pm 0,3$ лет. По стажу инфицирования ВГД – $7,4 \pm 0,3$ и $8,9 \pm 0,4$ лет соответственно в 1-й и 2-й группах.

По стадиям ВИЧ-инфекции пациенты распределились следующим образом: 4А – 18 (75,0%), 4Б – 4 (16,7%) и 4В – 2 (8,3%). Все пациенты с ВИЧ-инфекцией получают постоянно АРТ по схемам: 2НИОТ + ННИОТ – 4 (16,7%), 2НИОТ + ИП – 5 (20,8%), 2НИОТ + ИИ – 15 (62,5%). Все пациенты получают тенофовир (TDF) в качестве 1 из НИОТ. По уровню АЛТ на старте противовирусной терапии (ПВТ) хронических гепатитов в 1-й группе показатель был в пределах нормы у 10 пациентов (41,7%), во 2-й – у 6 (23,0%). Противовирусную терапию (ПВТ) по ВГВ получали все пациенты первой группы и 21 пациент из 2-й группы (80,7%), по ВГД – 12 (50,0%) и 20 (76,9 %) соответственно. Итого 32 пациента получали булевиртид.

Результаты эластометрии печени (METAVIR) представлены на рисунке 1. По данным рисунка 1, стадии фиброза следующие: F0 – 1 (3,9%), F2 – 5 (19,2%), F3 – 7 (26,9%), F4 – 13 (50%) в 1-й группе и F0 – 4 (16,7%), F1 – 3 (12,5%), F2 – 2 (8,3%), F3 – 5 (20,8%), F4 – 10 (41,7%) во 2-й группе. Таким образом, тяжелый фиброз печени (F3 – F4) преобладает и составляет 35 чел. (70%).

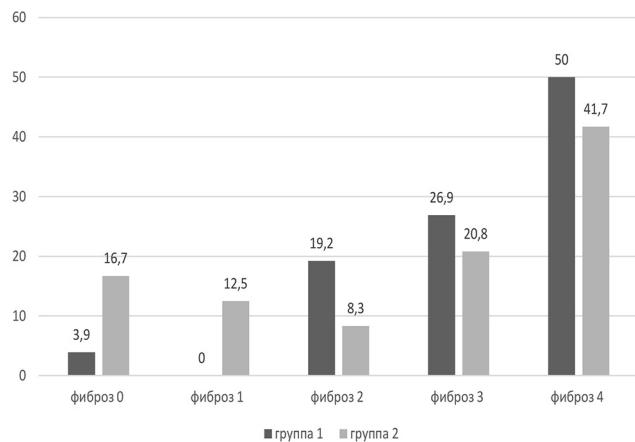


Рис. 1. Результаты эластометрии печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ + D и с моноинфекцией ХВГВ + D, (%)

Никто из пациентов обеих групп не был вакцинирован против ВГВ и не обследован на наличие вирусного гепатита А (ВГА) и не вакцинирован против ВГА.

По данным УЗИ ОБП (рис. 2) очаговых образований печени с подозрением на ГЦК не было выявлено в обеих группах. Кроме того, в первой группе у 8 чел. (33,3%) обнаружена спленомегалия, из них у 4 (16,7%) расширение селезеночной вены, у 3 (12,5%) расширение portalной вены. Во второй группе 6 чел. (23,1%) имеют увеличение селезенки, 4 (15,4%) – расширение селезеночной вены и 3 чел. (11,5%) – расширение воротной вены. По 1 пациенту было с расширением обеих вен (3,8%) и паразитарной кистой печени (эхинококк).

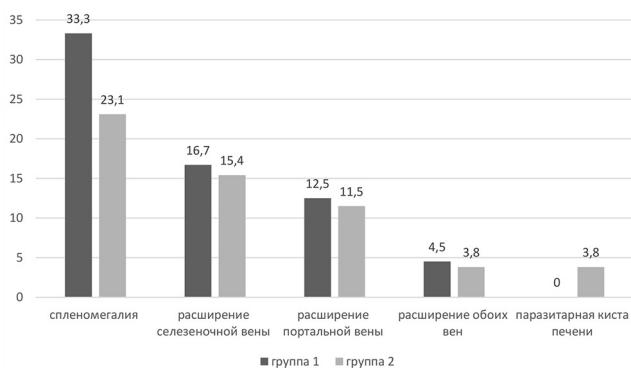


Рис. 2. Результаты УЗИ ОБП у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ + D и с моноинфекцией ХВГВ + D (%)

При проведении ФГДС в первой группе варикозное расширение вен пищевода 1–2 ст. было выявлено у 7 чел. (29,2%), во второй группе – у 8 чел. (30,8%).

Также были выявлены в клиническом анализе крови гематологические нарушения (рис. 3). Анемия в 1-й группе диагностирована у 6 чел. (25,0%), во 2-й группе – у 15 чел. (57,7%), ($p < 0,05$). В 1-й группе лейкопения определялась у 4 чел. (16,7%), во 2-й группе – у 7 чел. (26,9%), ($p < 0,05$). В 1-й группе тромбоцитопения диагностирована у 12 чел. (50%), во 2-й группе – у 16 пациентов (61,5%), ($p < 0,05$).

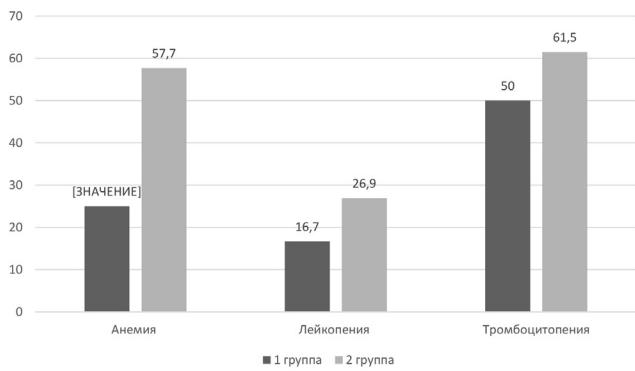


Рис. 3. Гематологические нарушения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ + D и с моноинфекцией ХВГВ + D (%)

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода отмечалось в первой и второй группах. Ни у одного пациента в обеих группах не было гепаторенального, кардиопульмонального синдрома и спонтанного бактериального перитонита. Желчнокаменная болезнь отмечалась у 5 пациентов (20,8%) из 1-й группы и у 7 чел. (26,9%) во 2-й группе, у 1 пациента выполнена холецистэктомия.

На основании выше изложенного «социальный портрет» пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом В + D выглядит следую-

щим образом: как правило, это люди, употребляющие внутривенные наркотики, без высшего образования, без постоянной работы, не состоящие в официальном браке, со стажем инфицирования ВИЧ более 8 лет уже на фоне ВГВ и ВГД, в основном, с 4А стадией ВИЧ-инфекции, при этом в 100% получающих АРТ и в абсолютном большинстве ПВТ по хроническим гепатитам. В обеих группах, как с ВИЧ-инфекцией, так и с моно-ХВГВ + D, преобладал тяжелый фиброз печени (F3 – F4) и составил суммарно 70%.

Учитывая 100% терапию TDF пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХВГВ + D, в этой группе отмечались более благоприятные показатели аминотрансфераз (АЛТ в норме в 41,7% случаев) и гемограммы (анемия у 25,0%, лейкопения у 16,7% и тромбоцитопения у 50,0%), что свидетельствует о положительном влиянии на течение гепатитов АРТ.

Заключение

Таким образом, пациенты с ВИЧ-инфекцией и хроническими гепатитами В + D достоверно отличаются по путям инфицирования, образованию, брачным отношениям, стажу заболевания, уровню аминотрансфераз, гематологическим нарушениям по сравнению с пациентами с хроническим гепатитом В + D. В свою очередь, в обеих группах преобладал тяжелый фиброз печени (F3 – F4) и составил суммарно 70%. ПВТ ХВГВ + D с применением булевиртида также является перспективным направлением на пути элиминации ВГВ и ВГД и требует дальнейшего изучения и анализа.

Литература

- Бацких, С.Н. Гепатит В: знакомый и неизвестный / С.Н. Бацких. – Москва, 2024. – 7 с. – ISBN 978-5-9704-8427-2.
- Всемирная организация здравоохранения. Гепатит В [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения: 20.03.2025).
- Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ОГВ) у детей [Электронный ресурс]. – 2022. – Версия 1.2. – URL: https://cr.minsdrav.gov.ru/schema/488_2 (дата обращения: 20.03.2025).
- Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ГВ) у взрослых [Электронный ресурс]. – 2024. – Версия 1.2. – URL: https://cr.minsdrav.gov.ru/schema/672_2 (дата обращения: 20.03.2025).
- Костиков, М.П. Вакцинация взрослых: персонифицированный подход / М.П. Костиков. – Москва, 2024. Версия 3.1.2 – ISBN 978-5-9704-7962-9.
- Постановление от 28.01.2021 г. №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». – С. 698, 710, 711, 761, 762, 767.
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» [Электронный

ресурс]. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402913720/> (дата обращения: 20.03.2025).

8. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит D (ХВГД) у взрослых [Электронный ресурс]. – 2024. – Версия 1.1; 1.2; 3. – URL: https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/673_1 (дата обращения: 20.03.2025).

9. Gish R.G., Wong R.J., Di Tanna G.L., Kaushik A., Kim C., Smith N.J., Kennedy P.T.F. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis // Hepatology. – 2024. – Vol. 79, № 5. – Р. 1129-1140. – DOI: 10.1097/HEP.0000000000000642.

10. Покровский В.В. Национальное руководство: ВИЧ-инфекция и СПИД. – Москва, 2021. – С. 238-239. – ISBN 978-5-9704-5421-3.

11. Béguelin C., Froilet N., Moradpour D., Sahli R., Suter-Riniker F., Lüthi A., Cavassini M., Günthard H.F., Battegay M., Bernasconi E., Schmid P., Calmy A., Atkinson A., Rauch A., Wandeler G. Impact of Tenovovir on Hepatitis Delta Virus Replication in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study // Clin Infect Dis. – 2017. – Vol. 64, № 9. – Р. 1275-1278. – DOI: 10.1093/cid/cix125.

12. Yurdaydin C., Bozkaya H., Gürel S., Tillmann H.L., Aslan N., Okçu-Heper A., Erden E., Yalçın K., Iliman N., Uzunalımoğlu O., Manns M.P., Bozdayı A.M. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis // J Hepatol. – 2002. – Vol. 37, № 2. – Р. 266-271. – DOI: 10.1016/s0168-8278(02)00162-9.

13. Niro G.A., Ciancio A., Gaeta G.B., Smedile A., Marrone A., Olivero A., Stanzione M., David E., Brancaccio G., Fontana R., Perri F., Andriulli A., Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta // Hepatology. – 2006. – Vol. 44, № 3. – Р. 713-720. – DOI: 10.1002/hep.21296.

14. Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos G.N., Erhardt A., Çakaloglu Y., Değertekin H., Gürel S., Zeuzem S., Zachou K., Bozkaya H., Koch A., Bock T., Dienes H.P., Manns M.P. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 4. – Р. 322-331. – DOI: 10.1056/NEJMoa0912696.

15. Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H., Bozdayı A.M. Natural history and treatment of delta hepatitis // J Viral Hepat. – 2010. – Vol. 17, № 11. – Р. 749-756. – DOI: 10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x.

16. Sheldon J., Ramos B., Toro C., Ríos P., Martínez-Alarcón J., Bottechia M., Romero M., García-Samaniego J., Soriano V. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? // Antivir Ther. – 2008. – Vol. 13, № 1. – Р. 97-102.

References

- Batskikh S.N. Hepatitis B: familiar and unknown [Гепатит В: знакомый и неизвестный]. Moscow; 2024. 7 p. ISBN 978-5-9704-8427-2. (In Russian)
- World Health Organization. Hepatitis B [Electronic resource]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> [Accessed: March 20, 2025]. (In Russian)
- Clinical guidelines. Acute hepatitis B (AHB) in children [Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ОГВ) у детей] [Electronic resource]. 2022. Version 1.2. Available from: https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/488_2 [Accessed: March 20, 2025]. (In Russian)
- Clinical guidelines. Acute hepatitis B (HBV) in adults [Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ГВ) у взрослых] [Electronic resource]. 2024. Version 1.2. Available from: https://cr.menzdrav.gov.ru/schema/672_2 [Accessed: March 20, 2025]. (In Russian)
- Kostikov M.P. Adult vaccination: personalized approach [Вакцинация взрослых: персонализированный подход]. Moscow; 2024. Version 3.1.2. ISBN 978-5-9704-7962-9. (In Russian)
- Decree of January 28, 2021 No. 4 "On approval of sanitary rules and regulations SanPiN 3.3686-21 'Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases'" [Постановление от 28.01.2021 г. №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21»]. p. 698, 710, 711, 761, 762, 767. (In Russian)
- Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 6, 2021 No. 1122n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for carrying out preventive vaccinations" [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н] [Electronic resource]. Available from: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402913720/> [Accessed: March 20, 2025]. (In Russian)
- Clinical guidelines. Chronic viral hepatitis D (CHD) in adults [Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит D (KhVGD) у взрослых] [Electronic resource]. 2024. Version 1.1; 1.2; 3. Available from: https://cr.menzdrav.gov.ru/recomend/673_1 [Accessed: March 20, 2025]. (In Russian)
- Gish RG, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, Kennedy PTF. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. Hepatology. 2024;79(5):1129-1140. doi: 10.1097/HEP.0000000000000642.
- Pokrovsky V.V. National guidelines: HIV infection and AIDS [Национальное руководство: ВИЧ-инфекция и СПИД]. Moscow; 2021. p. 238-239. ISBN 978-5-9704-5421-3. (In Russian)
- Béguelin C., Froilet N., Moradpour D., et al. Impact of Tenovovir on Hepatitis Delta Virus Replication in the Swiss Human Immunodeficiency Virus Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017;64(9):1275-1278. doi: 10.1093/cid/cix125.
- Yurdaydin C., Bozkaya H., Gürel S., et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. J Hepatol. 2002;37(2):266-271. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00162-9.
- Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. Hepatology. 2006;44(3):713-720. doi: 10.1002/hep.21296.
- Wedemeyer H., Yurdaydin C., Dalekos GN, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. N Engl J Med. 2011;364(4):322-331. doi: 10.1056/NEJMoa0912696.
- Yurdaydin C., Idilman R., Bozkaya H., Bozdayı A.M. Natural history and treatment of delta hepatitis. J Viral Hepat. 2010;17(11):749-756. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x.
- Sheldon J., Ramos B., Toro C., et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? Antivir Ther. 2008;13(1):97-102.

Авторский коллектив:

Ястrebова Елена Борисовна – профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: + 7-911-937-25-49, e-mail: elena_yastrebova@inbox.ru

Тришина Алла Геннадьевна – врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: + 7-981-131-75-12, e-mail: alla.trishina@gmail.com

Романова Светлана Юрьевна – заведующая отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: + 7-921-919-82-57, e-mail: romanova_su@mail.ru

Виноградова Татьяна Николаевна – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: + 7-931-261-93-39, e-mail: vino75@mail.ru



О ГРИППЕ И ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА: МНЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО КОЛЛЕДЖА

В.В. Бальжиева, Л.А. Хлебникова
Городская больница № 5, Улан-Удэ, Россия

About influenza and flu vaccination: opinion the students' medical school

V.V. Balzhieva, L.A. Khlebnikova
City Hospital № 5, Ulan-Ude, Russia

Резюме

Уровень вакцинации действующих и будущих медицинских работников (студентов) недостаточен. Вакцинация против гриппа – мероприятие, направленное на профилактику самого заболевания, уменьшение вероятности неблагоприятных последствий для здоровья населения, минимизацию риска вовлечения в пандемию. Прошедшие иммунизацию медицинские работники прерывают пути распространения инфекций, менее подвержены заражению и дальнейшей передаче инфекции ближайшему окружению. В ряде случаев личная убеждённость медицинского работника в малой эффективности вакцины против гриппа может найти отражение в низкой приверженности к иммунизации у пациентов и коллег-единомышленников. На этапе обучения студенты медицинских колледжей должны быть мотивированы и убеждены в важности, эффективности и безопасности вакцинации.

Цель: проанализировать текущий уровень осведомлённости о гриппе и вакцинации против гриппа у студентов старших курсов медицинского колледжа.

Методы: проведён социологический опрос студентов старших курсов медицинского колледжа для анализа текущего уровня знаний о гриппе, отношения к вакцинации против гриппа и оценке мнения респондентов об эффективности вакцинопрофилактики.

Результаты: более 60 % студентов считают вакцинацию против гриппа профессиональной обязанностью. 5 % ответивших уверены, что вакцинация опаснее заболевания и сопряжена с побочными действиями. Большинство респондентов (36 %) указывают, что поствакцинальный период не вызывает беспокойства. Вакцинировались в последние 5 лет 312 студентов (64,19 %). Кратность вакцинации среди студентов-медиков составила: 5 раз – 175 (36,01 %), 4 раза – 38 (7,82 %), 3 раза – 37 (7,61 %), 2 раза – 36 (7,41 %), 1 раз – 26 (5,35 %), не вакцинировались – 24 (4,94 %).

Также важно отметить данный результат опроса: 269 студентов считают, что заражались гриппом (55,35 %). В отношении вопросов эпидемиологии гриппа студенты продемонстрировали средний уровень знаний.

Заключение: социологический опрос показывает средний уровень осведомлённости о гриппе и вакцинации среди студентов медицинского колледжа.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика гриппа, приверженность вакцинации, грипп.

Abstract

The level of vaccination of current and future health workers (students) is insufficient. Influenza vaccination is a measure aimed at preventing the disease itself, reducing the likelihood of adverse public health consequences, and minimizing the risk of involvement in a pandemic. Immunized health care workers interrupt the pathways of infection, are less susceptible to infection and further transmission to their immediate environment. In some cases, a health worker's personal belief in the low effectiveness of the influenza vaccine may be reflected in low adherence to immunization among patients and like-minded colleagues. During the training phase, medical students should be motivated and convinced of the importance, efficacy and safety of vaccination.

Aim of the study: to analyze the current level of knowledge about influenza and influenza vaccination among undergraduate medical college students

Materials and methods. A sociological survey of undergraduate students of medical college conducted to analyze the current level of knowledge about influenza, attitudes towards influenza vaccination and to assess the respondents' opinion about the effectiveness of vaccine prevention.

Results. More than 60 % of students consider influenza vaccination to be a professional obligation. Five % of respondents believe that vaccination is more dangerous than the disease and is associated with side effects. The majority of respondents (36 %) indicate that the post-vaccination period is not a cause for concern. 312 students (64.19 %) vaccinated in the last 5 years. The multiplicity of vaccination among medical students amounted to: five cases – 175 (36.01 %), 4 – 38 (7.82 %), 3 – 37 (7.61 %), 2 – 36 (7.41 %), 1 – 26 (5.35 %), not vaccinated – 24 (4.94 %). It is also important to note this result of the survey: 269 students believe that they infected with influenza (55, 35 %). Regarding the issues of influenza epidemiology, students demonstrated an average level of knowledge.

Conclusion. A sociological survey shows an average level of knowledge about influenza and vaccination among medical college students.

Key words: Influenza vaccine prevention, vaccination compliance, influenza.

Введение

Распространение искаженной информации в СМИ и в социальных сетях привело к снижению охвата вакцинацией среди медицинских работников [1]. Таким образом, наметилась негативная общемировая тенденция, несмотря на различные инициативы, продвигаемые на национальном и международном уровнях.

Широкое распространение феномена недоверия к вакцинам подчеркивает необходимость обратить внимание на сложность коммуникационных процессов, которые необходимы для надлежащей организации и проведения вакцинации [2].

Коммуникационные стратегии, в том числе информирование о преимуществах вакцинации от гриппа, могут повысить осведомлённость и заинтересованность будущих медицинских работников перед началом самостоятельной практической деятельности и последующим проведением кампаний по вакцинации [3].

Во всем мире охват вакцинацией медицинских работников варьирует от 10% до 88% [4, 5].

Факторами, влияющими на приверженность к вакцинации медицинских работников, являются знания о более высокой восприимчивости к заболеванию и о том, что вакцина защищает самих работников, других людей, в том числе пациента и его окружение. Факторы, предрасполагающие к отказу от вакцинации и низкому охвату вакцинацией медицинских работников, аналогичны факторам, влияющим на другие группы населения: опасения по поводу безопасности вакцины, недостаток информации о вакцинах против гриппа, недооценка рисков, связанных с гриппом, ограничение доступности вакцинопрофилактики [3].

В условиях дефицита укомплектование населенных пунктов медицинскими кадрами осуществляется за счет фельдшеров. Зачастую фельдшер – единственный представитель медицинского персонала в сельской местности, и на него возложена ответственность по вакцинальной кампании против сезонного гриппа.

Подготовка к работе – это первый этап формирования квалифицированной рабочей силы для проведения иммунизации с помощью комплексной учебной программы, включающей рекомендуемые компетенции в области иммунизации, которая подкрепляется возможностями для прохождения практики [6]. Тимошкова С.Д. акцентирует внимание на отсутствии преподавания вакцинопрофилактики как отдельной дисциплины для врачей всех специальностей [7–9]. В учебные планы подготовки средних медицинских работников вакцинопрофилактика входит модуль «Профилактическая деятельность», но он не имеет направленности на формирование положительного мнения

об эффективности и безопасности вакцин. Учитывая будущую важную роль студентов, они должны быть осведомлены о вакцинации против гриппа и мотивированы на её личное прохождение и пропаганду [10]. Некоторые исследования показывают связь между повышением знаний и снижением нерешительности в данном вопросе [11]. Влияние на представителей медицинских профессий на ранних этапах их карьеры может быть эффективной стратегией для развенчивания мифов о вакцинации и обеспечения постоянной вовлеченности в процесс вакцинации [12].

Цель исследования – проанализировать текущий уровень осведомлённости о гриппе и вакцинации против гриппа у студентов старших курсов медицинского колледжа.

Материалы и методы исследования

Социологический опрос включал ответы студентов 3 и 4 курсов Республиканского базового медицинского колледжа им. Э.Р. Раднаева г. Улан-Удэ и Байкальского базового медицинского колледжа Министерства здравоохранения Республики Бурятия п.г.т. Селенгинск для анализа текущего уровня знаний о гриппе, отношения к вакцинации против гриппа и оценке мнения респондентов об эффективности вакцинопрофилактики. Участие респондентов добровольное. Опрос проведен с 01.10.2024 по 01.11.2024. Период выбран исходя из сроков реализации вакцинальной кампании против гриппа в регионе.

Анкета представляет собой модифицированный нами опросник Arghittu A. et al. 2020 (Flu Vaccination Attitudes, Behaviours, and Knowledge among Health Workers. Int J Environ Res Public Health). Условно анкета содержит 2 блока вопросов, оценивающих индивидуальное отношение к вакцинации против гриппа и уровень осведомлённости в общих вопросах эпидемиологии гриппа.

Статистические методы

Данные были введены в Excel (Microsoft Office, Microsoft Corporation, Редмонд, Вашингтон, США) и проанализированы с помощью программного обеспечения MedCalc (MedCalc Software Ltd., Остенде, Бельгия). Качественные переменные были обобщены с помощью абсолютных и относительных (в процентах) частот.

Формирование выборки исследования представлено на рисунке 1.

Характеристика группы исследования

В анкетировании приняло участие 486 студентов старших курсов. Подавляющее большинство составили девушки, $n = 411$ (84,57%), юноши $n = 75$ (15,43%).

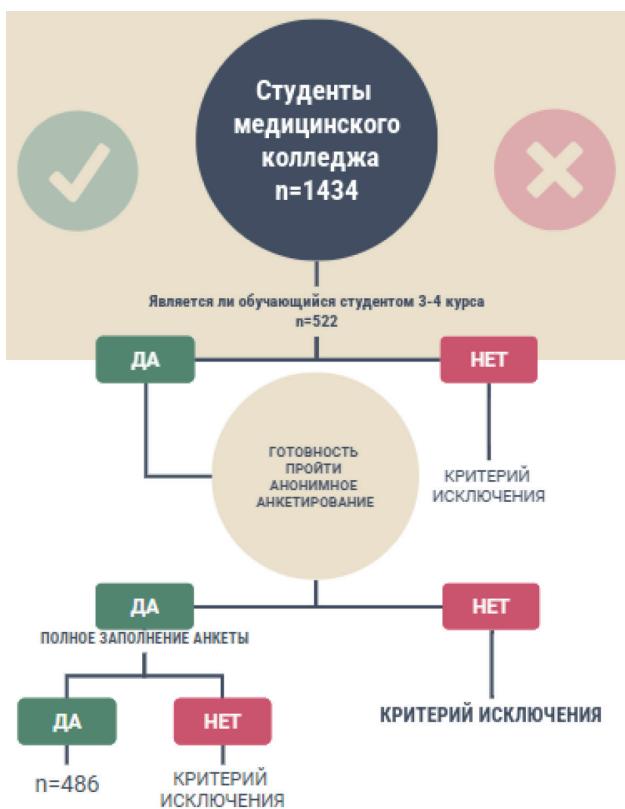


Рис. 1. Последовательность формирования выборки исследования

Далее респонденты были распределены по возрастным группам: наибольшее количество респондентов в возрастной группе до 24 лет – $n = 325$ (66,87%); в возрасте 25–34 лет – 60 студентов (12,34%), 35–44 лет – 78 обучающихся (16,04%), 45–54 лет – 19 (3,9%) и старше 55 лет – 4 студента (0,82%).

В зависимости от стажа работы в сфере здравоохранения получены следующие результаты: не имеют стажа или имеют минимальный стаж 430 респондентов (88,48%), 10 лет и более – 47 студентов (9,67%), 20 и более лет – 6 человек (1,23%), более 30 лет – 3 студента (0,62%). Респонденты со стажем свыше 10 лет – работники сферы здравоохранения, пожелавшие изменить свою специализацию и/или повысить профессиональные компетенции (ранее работавшие в сфере здравоохранения младшим медицинским персоналом, медицинскими сестрами). 56 человек со стажем работы более 10 лет также являются студентами 3–4 курса. Результат их ответов по приверженности к ежегодной вакцинации против гриппа не отличался от ответов студентов, не имеющих стажа или имеющих минимальный стаж работы в сфере здравоохранения. Градация следующая: 5 раз за 5 лет ($p=0,512$), 4 раза ($p=0,084$), 3 раза ($p=0,526$), 2 раза ($p=0,357$), единожды ($p=0,237$). Различий между непривитыми участниками опро-

са также не выявлено ($p=0,527$). Внутри группы в зависимости от стажа не получено достоверных различий по кратности вакцинации против гриппа, поэтому анализ проведен без разбивки. Данная характеристика важна для представления о сформированности профессионального мнения и возможности влияния на него.

Результаты исследования

Считают вакцинацию против гриппа профессиональной обязанностью 293 студента (60,28%). В то же время признают, что возможность заражения гриппом у медицинского работника выше, чем у остального населения, 330 студентов (67,90%). Наиболее эффективной стратегией успешной вакцинации против гриппа студенты-медики считают: сделать вакцинацию обязательной – 226 (46,50%), проводить специальное обучение – 151 (31,06%), внедрить поощрения сотрудников – 130 (26,75%), демонстрировать наглядность кампании вакцинации – 74 (15,23%).

Указывают на важность вакцинации для снижения или ликвидации серьезных инфекционных заболеваний 381 респондент (78,39%). Тем не менее, 65 студентов (13,37%) считают, что вакцины часто связаны с побочными эффектами; подчеркивают неизвестность последствий проведенной вакцинации 54 участника опроса (11,11%); считают вакцинацию опаснее, чем заболевание гриппом, 27 респондентов (5,55%); 25 опрошенных (5,14%) делятся мнением, что потенциальные риски пре-вышают потенциальную выгоду вакцинации. Вакцина против гриппа неэффективна в профилактике сезонного гриппа по мнению 146 студентов (30,04%).

Социологический опрос выявил 3 основные причины неуверенности в эффективности вакцинации против гриппа и последующего отказа от ее проведения: изначальное недоверие к вакцинации (27,36%), недостаточность информирования (29,62%), другие виды влияния, снижающие доступность (29,42%). Результаты представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Причины отказа от вакцинации против гриппа (мнение студентов-медиков)

Студенты осведомлены, что вакцинация против гриппа служит для: защиты себя – 435 (89,50%), защиты членов семьи – 231 (47,53%), защиты пациентов – 224 (46,09%).

Среди побочных эффектов участники опроса выделяли следующее (табл. 1).

Таблица 2

Мероприятия первичной профилактики гриппа

Мероприятие	Абс. значение, п	% респондентов
Вакцинация	311	63,99%
Мытье рук	270	55,55%
Использование масок пациентами	283	58,23%

Таблица 1

Побочные эффекты вакцинации против гриппа

Побочный эффект	Абс. значение, п	% опрошенных
Боль в месте инъекции	128	26,34
Лихорадка	153	31,48
Чувство усталости	162	33,33
Заболевание периферической нервной системы	54	11,11
Аллергические проявления	126	25,92
Отсутствуют	175	36,01

Большинство респондентов указывают, что поствакцинальный период не вызывает беспокойства, реакции преходящи, незначительны и очень редки в 36% ответов.

Вакцинировались последние 5 лет – 312 студентов (64,19%). Кратность вакцинации среди студентов-медиков составила: 5 раз – 175 (36,01%), 4 раза – 38 (7,82%), 3 раза – 37 (7,61%), 2 раза – 36 (7,41%), 1 раз – 26 (5,35%), не вакцинировались – 24 (4,94%).

Также важно отметить данный результат опроса: 269 студентов считают, что заражались гриппом (55,35%).

В отношении источника гриппозной инфекции названы: здоровые носители – 139 (20,60%), хронические носители 169 (34,77%), бессимптомные носители – 283 (58,23%), лица без клинических проявлений гриппа – 102 (20,98%).

Опрос по осведомленности в вопросах эпидемиологии гриппа демонстрирует следующий уровень знаний. 41,97% студентов верно указывают длительность инкубационного периода при гриппе. Наибольшая частота заболеваемости гриппом в возрастной группе 15–64 года выбрана в 61,52% ответов. На вопрос «Какое наиболее частое осложнение гриппа?» студентами даны следующие ответы: пневмония – 433 (89,09%), миокардит 45 (9,26%), миозит – 18 (3,7%), синдром Рея – 10 (2,05%), энцефалит – 17 (3,49%), летальный исход – 45 (9,26%).

Свыше 50% студентов ориентированы в методах первичной профилактики (табл. 2).

Знают, что используемые противогриппозные вакцины защищают от вирусов типа А и В 267 участников опроса (54,94%). По мнению студентов, вакцинация против гриппа рекомендуется при следующих категориях риска: лицам старше 65 лет – 231 (47,53%), беременным – 127 (26,13%), с заболеваниями крови – 145 (29,83%), имеющим сахарный диабет 97 (19,95%), лицам с первичными и вторичными иммунодефицитами – 169 (34,77%). Считают целесообразным вакцинирование окружения группы риска более половины респондентов, n=278 (57,20%). Указали в анкете название хотя бы одной вакцины против гриппа 98 студентов (20,16%).

Обсуждение

В целом студенты-медики осознают важность вакцинации, однако между теоретическими знаниями и реальной практической деятельностью наблюдаются существенные различия [13].

Тема обязательной вакцинации от гриппа среди медицинских работников дискуссионна, имеет множество этических и правовых нюансов (аспект неконституционности). Одни авторы утверждают, что медицинские организации и их работники обязаны защищать своих пациентов, соответственно, вакцинация от гриппа должна быть обязательной [14], другие указывают на отсутствие научных доказательств необходимости обязательной вакцинации. Введение обязательной вакцинации от гриппа среди медицинских работников остаётся сложной и нерешенной проблемой [15].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности применяемых вакцин, их иммуногенности [16]. Акцент на безопасность вакцин в процессе обучения будет способствовать повышению приверженности. Наиболее значимыми факторами, формирующими мнение студентов-медиков о вакцинации, были научные факты (60,1%) и мнение врачей или профессоров (15%). Участники, которые назвали социальные сети фактором, повлиявшим на их мнение, были менее позитивно настроены

ены в отношении безопасности и эффективности вакцин, чем те, на кого повлияли научные факты или мнение старших коллег. Студенты называли основным препятствием для вакцинации против гриппа нехватку времени. Эти наблюдения подчёркивают необходимость предоставления студентам-медикам достоверной информации об эффективности вакцин и их доступности [13].

Отказ от вакцинации против гриппа среди медицинских работников также связан с другими факторами: низкая оценка риска заражения, отрицание социальной пользы вакцинации против гриппа, низкий уровень социального давления, отсутствие воспринимаемого поведенческого контроля, негативное отношение к вакцинам, отсутствие вакцинации против гриппа в прошлом, отсутствие перенесённого в прошлом гриппа, недостаточная осведомлённость о гриппе, отсутствие доступа к пунктам вакцинации и социально-демографические факторы. Несоответствие между реальной опасностью и воспринимаемым риском может привести к неадекватному поведению, так как в восприятии риска ключевую роль играет эмоциональная составляющая, связанная с событием [14, 17].

Интересные результаты получены отечественными исследователями Будниковой Е.А., Харит С.М. (2019). Информацию о необходимости вакцинации и рисках ее проведения, соотношении пользы и риска инфекции и вакцинации пациенты или их законные представители должны получать от медицинских работников, которые не уверены в важности вакцинации, недостаточно информированы в вопросах инфекционной патологии и мерах ее специфической профилактики. Это определяет необходимость совершенствования системы обучения медицинских работников вакцинопрофилактике, как в вузах и медицинских училищах, так и при последипломном повышении квалификации. Вопросы вакцинации должны быть освещены абсолютно идентично и в равном максимально возможном объеме для всех специальностей, а также быть включены в перечень знаний и навыков, оцениваемых при аттестации, получении сертификатов, категорий [18].

Почти половина участников опроса, проводимого в рамках исследования на Кипре, назвали основной причиной отказа от прививок страх перед побочными эффектами. На этот страх могла повлиять недостоверная информация о побочных эффектах вакцин от COVID-19, которая совпала по времени с проведением исследования [19]. Kim DeLuca E. et al (2023) приводят данные наблюдения, в котором количество побочных эффектов, связанных с вакцинацией, будет самым высоким у детей из групп риска в возрасте 6–23 месяцев (34 случая из 1000 вакцинированных) и самым

низким у подростков из групп риска в возрасте 12–17 лет (3 случая из 1000 вакцинированных) [20]. Соответственно, представления о частоте побочных явлений при вакцинации против гриппа у студентов медицинского колледжа искажены и требуют корректного позитивного влияния.

Согласно открытым данным Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, лабораторными методами на 52-й неделе 2023 г. при исследовании материалов от 12 743 больных гриппом и ОРВИ в 42 городах зарегистрировано 2537 (19,9%) случаев гриппа, в том числе 51 (0,4%) случай гриппа A(H1N1) в 3 городах; 1473 (11,6%) – гриппа A(H3N2) в 38 городах; 1008 (7,9%) – несубтипованный гриппа A в 13 городах и 5 (0,04%) – гриппа B в 2 городах. Лабораторными методами на 51-й неделе 2024 г. при исследовании материалов от 11 789 больных гриппом и ОРВИ в 46 городах зарегистрировано 147 (1,2%) случаев гриппа, в том числе 48 (0,4%) случаев несубтипованный гриппа A в 8 городах; 68 (0,6%) случаев гриппа A (H1N1) в 24 городах, 2 (0,02%) случая гриппа A (H3N2) в 2 городах и 29 (0,2%) случаев гриппа B в 10 городах [21]. Мнение студентов о более 50% заболевших гриппом связано с неверной интерпретацией симптомов и гипердиагностикой при ОРВИ.

Обобщив результаты анализа влияния программ по изменению поведения (модели убеждений о здоровье, теории запланированного поведения, теории восприятия риска и модели межличностного поведения Триандиса), на повышение охвата вакцинацией против гриппа среди медицинских работников, Corace K.M. et al. пришли к выводу, что основными факторами, влияющими на вакцинацию против гриппа, являются положительное отношение к эффективности и безопасности вакцинации против гриппа, восприятие риска и пользы для себя и других, самоэффективность, побуждающие к действию факторы и социально-профессиональные нормы. Схемы изменения поведения успешно предсказывают 85–95% случаев вакцинации медработников от гриппа [22].

Таким образом, опрос указывает на необходимость планирования образовательных и информационных мероприятий, направленных на изменение отношения, поведения и знаний будущих медицинских работников в области вакцинации от гриппа с целью защиты здоровья медицинского персонала и пациентов.

Заключение

В целом, студенты-медики продемонстрировали средний уровень знаний о гриппе и вакцинации. Целесообразно проводить кампании по наглядности вакцинации для повышения осведомлённости и улучшения знаний об эффективности вакцинации против гриппа. Для обеспечения за-

щиты будущих медицинских работников и пациентов от гриппа важно внедрять комплексные стратегии, основанные на фактических данных. Обучение студентов-медиков активной иммунизации должно стать важным шагом в продвижении вакцинации среди населения. Участие студентов-медиков в кампаниях по вакцинации от гриппа также поможет повысить приверженность и будет способствовать уверенности в знаниях о гриппе и вакцинации, в том числе для убеждения сомневающихся пациентов. Студентов относительно легко убедить в важности вакцинации, предоставив факты доказательной медицины. При минимальных затратах можно реализовывать образовательные программы, чтобы повысить приверженность к вакцинации и привить будущим медицинским работникам положительное отношение к профилактике гриппа.

Ограничения исследования

Данный анализ отражает мнение исключительно студентов-медиков 2 медицинских колледжей Республики Бурятия. Оценить репрезентативность выборки не представляется возможным. Возможно расширение исследования с включением студентов из других регионов или продолжение исследования после начала трудовой деятельности студентами – участниками данного опроса.

Благодарность

Авторы выражают благодарность администрации и преподавателям Республиканского базового медицинского колледжа им. Э.Р. Раднаева г. Улан-Удэ и Байкальского базового медицинского колледжа Министерства здравоохранения Республики Бурятия п.г.т. Селенгинск за оказанное содействие в проведении социологического опроса.

Литература

- Dube E., Gagnon D., Nickels E., Jeram S., Schuster M. Mapping vaccine hesitancy-country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014;32:6649–6654.
- Carducci A.L., Fiore M., Azara A., Bonaccorsi G., Bortolotto M., Caggiano G., Calamusa A., De Donno A., De Giglio O., Dettori M., et al. Environment and health: Risk perception and its determinants among Italian university students. *Sci. Total Environ.* 2019.
- Coulibaly D., Douba A., N'Guessan K., N'Gattia AK., Kadjo H., Ebama MS., McCarron M., Bresee J. Intent to receive flu vaccine and influenza vaccination coverage among health professionals during 2019, 2020 and 2021 campaigns in Côte d'Ivoire. *Vaccine*. 2024 Oct 24;42 Suppl 4(Suppl 4):126076.
- Guillari A., Polito F., Pucciarelli G., Serra N., Gargiulo G., Esposito MR., et al. Influenza vaccination and healthcare workers: barriers and predisposing factors: A literature review. *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2021; 92:e2021004.
- Morales KF., Brown DW., Dumolard L., Steulet C., Vilajeliu A., Alvarez AMR., et al. Seasonal influenza vaccination policies in the 194 WHO Member States: The evolution of global influenza pandemic preparedness and the challenge of sustaining equitable vaccine access. *Vaccine* 2021;8:100097.
- Tchoualeu DD., Fleming M., Traicoff DA. A systematic review of pre-service training on vaccination and immunization. *Vaccine*. 2023 May 11;41(20):3156-3170.
- Тимошкова, С.Д. Оценка приверженности вакцинацией врачей амбулаторно-поликлинического звена / С.Д. Тимошкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2024. – № 21(1). – С.15 – 23.
- Намазова-Баранова, Л.С. Место дисциплины «вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями» в учебном плане подготовки специалиста по направлению «педиатрия» / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 48 – 51.
- Галина, Н.П. Отношение к иммунопрофилактике врачей различных специальностей / Н.П. Галина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 74 – 79.
- Afonso N., Kavanagh M., Swanberg S. Improvement in attitudes toward influenza vaccination in medical students following an integrated curricular intervention. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):502-6.
- White P., Alberti H., Rowlands G., Tang E., Gagnon D., Dubé É. Vaccine hesitancy educational interventions for medical students: A systematic narrative review in western countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2397875.
- de Koning R., Gonzalez Utrilla M., Spanaus E., Moore M., Lomazzi M. Strategies used to improve vaccine uptake among healthcare providers: A systematic review. *Vaccine X*. 2024 Jul 2;19:100519.
- Mohamed Shawqi M., El-Said YM., Behery MB., Abdelaziz A., Ibrahim ES., ElBoraie A., Khattab MA., Ghattas AS., Naeem A., Madany M., Elboraay T., Naguib MM., Allam AR., Allam AH., Bahbah AA., Ewiss MI., Elsayed MA., Sherief L., KhalafAllah MT., Gouda MA., Aboshady OA. Knowledge, attitude, and practice of Egyptian medical students towards healthcare workers' recommended vaccines: a nationwide cross-sectional survey. *BMC Med Educ*. 2024 Aug 14;24(1):876.
- Dini G., Toletone A., Sticchi L., Orsi A., Bragazzi NL., Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):772-789.
- Hulo S., Nuvoli A., Sobaszek A., Salembier-Trichard A. Knowledge and attitudes towards influenza vaccination of health care workers in emergency services. *Vaccine* 2017; 35(2):205-207.
- Шурыгина, А.-П.С. Формирование В-клеточного ответа при иммунизации инактивированными гриппозными вакцинами "Гриппол плюс", "Совигрипп" и "Ультрикс"/ А.-П.С. Шурыгина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26. – № 1. – С. 191 – 202.
- Schmid P., Rauber D., Betsch C., Lidolt G., Denker ML. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior – A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170550.
- 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.
- Strouthou E., Karageorgos SA., Christaki E., Agouridis AP., Tsiotis C. Medical students' attitudes and perceptions of influenza and SARS-CoV-2 vaccination in Cyprus. *Germs*. 2022;12(2):180 – 94.
- Kim DeLuca E., Gebremariam A., Rose A., Biggerstaff M., Meltzer MI., Prosser LA. Cost-effectiveness of routine annual influenza vaccination by age and risk status. *Vaccine*. 2023 Jun 29;41(29):4239-4248.

21. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/

22. Corace K.M, Srigley J.A, Hargadon D.P, Yu D, MacDonald T.K, Fabrigar L.R, Garber G.E. Using behavior change frameworks to improve healthcare worker influenza vaccination rates: A systematic review. *Vaccine* 2016; 34(28):3235-42.

References

1. Dube E., Gagnon D., Nickels E., Jeram S., Schuster M. Mapping vaccine hesitancy-country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014;32:6649 – 6654. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.039.
2. Carducci A.L, Fiore M, Azara A., Bonaccorsi G., Bortolotto M., Caggiano G., Calamusso A., De Donno A., De Giglio O., Dettori M., et al. Environment and health: Risk perception and its determinants among Italian university students. *Sci. Total Environ.* 2019 doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.07.201.
3. Coulibaly D, Douba A, N'Guessan K, N'Gattia AK, Kadjo H, Ebama MS, McCarron M, Bresee J. Intent to receive flu vaccine and influenza vaccination coverage among health professionals during 2019, 2020 and 2021 campaigns in Côte d'Ivoire. *Vaccine*. 2024 Oct 24;42 Suppl 4(Suppl 4):126076. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.06.043.
4. Guillari A, Polito F, Pucciarelli G, Serra N, Gargiulo G, Esposito MR, et al. Influenza vaccination and healthcare workers: barriers and predisposing factors: A literature review. *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2021; 92:e2021004. doi: 10.23750/abm.v92iS2.11106.
5. Morales KF, Brown DW, Dumolard L, Steulet C, Vilajeliu A, Alvarez AMR et al. Seasonal influenza vaccination policies in the 194 WHO Member States: The evolution of global influenza pandemic preparedness and the challenge of sustaining equitable vaccine access. *Vaccine* 2021;8:100097. doi: 10.1016/j.jvacx.2021.100097.
6. Tchoualeu DD, Fleming M, Traicoff DA. A systematic review of pre-service training on vaccination and immunization. *Vaccine*. 2023 May 11;41(20):3156-3170. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.062.
7. Timoshkova, S.D. Ocenna priverzhennosti vakcinacii vrachej ambulatorno-poliklinicheskogo zvena / S.D. Timoshkova [i dr.] // Pediatriceskaja farmakologija. — 2024.- №21(1).- С.15 – 23.
8. Namazova-Baranova, L.S. Mesto disciplinyy «vakcinoprofilaktika zdorovyy detej i detej s hronicheskimi zabolevanijami» v uchebnom plane podgotovki specialista po napravleniju «pediatrija» / L.S. Namazova-Baranova [i dr.] // Pediatriceskaja farmakologija. — 2021. — Т. 18. — № 1. — С. 48 – 51.
9. Galina, N.P. Otnoshenie k immunoprofilaktike vrachej razlichnyh special'nostej / N.P. Galina [i dr.] // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2018. — Т. 17. — № 3. — С. 74 – 79.
10. Afonso N, Kavanagh M, Swanberg S. Improvement in attitudes toward influenza vaccination in medical students following an integrated curricular intervention. *Vaccine*. 2014 Jan 16;32(4):502-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.043.
11. White P, Alberti H, Rowlands G, Tang E, Gagnon D, Dubé È. Vaccine hesitancy educational interventions for medical students: A systematic narrative review in western countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2397875. doi: 10.1080/21645515.2024.2397875.
12. de Koning R, Gonzalez Utrilla M, Spanaus E, Moore M, Lomazzi M. Strategies used to improve vaccine uptake among healthcare providers: A systematic review. *Vaccine X*. 2024 Jul 2;19:100519. doi: 10.1016/j.jvacx.2024.100519.
13. Mohamed Shawqi M, El-Said YM, Beherey MB, Abdelaziz A, Ibrahim ES, ElBoraie A, Khattab MA, Ghattas AS, Naeem A, Madany M, Elboraay T, Naguib MM, Allam AR, Allam AH, Bahbah AA, Ewiss MI, Elsayed MA, Sherief L, KhalafAllah MT, Gouda MA, Aboshady OA. Knowledge, attitude, and practice of Egyptian medical students towards healthcare workers' recommended vaccines: a nationwide cross-sectional survey. *BMC Med Educ*. 2024 Aug 14;24(1):876. doi: 10.1186/s12909-024-05712-8.
14. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):772-789. doi:10.1080/21645515.2017.1348442
15. Hulo S, Nuvoli A, Sobaszek A, Salembier-Trichard A. Knowledge and attitudes towards influenza vaccination of health care workers in emergency services. *Vaccine* 2017; 35(2):205-207; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.086>
16. Shurygina, A.-P.S. Formirovanie V-kletochnogo otveta pri immunizacii inaktivirovannymi grippoznymi vakcinami "Grippol pljus", "Sovigripp" i "Ul'triks"/ A.-P.S. Shurygina [i dr.] // Medicinskaja immunologija.- 2024.- T. 26.- № 1.- С. 191-202.
17. Schmid P, Rauber D, Betsch C, Lidolt G, Denker ML. Barriers of Influenza Vaccination Intention and Behavior — A Systematic Review of Influenza Vaccine Hesitancy, 2005 – 2016. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170550; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170550>
18. Budnikova. E.A. Otnoshenie medicinskih rabotnikov k vakcinoprofilaktike / E.A. Budnikova, S. M. Harit, I.V. Fridman // Medicina jekstremal'nyh situacij. — 2019.- № 21(4).- С. 491-498.
19. Strouthou E, Karageorgos SA, Christaki E, Agouridis AP, Tsiotis C. Medical students' attitudes and perceptions of influenza and SARS-CoV-2 vaccination in Cyprus. *Germs*. 2022;12(2):180 – 94. doi:10.18683/germs.2022.1321.
20. Kim DeLuca E, Gebremariam A, Rose A, Biggerstaff M, Meltzer MI, Prosser LA. Cost-effectiveness of routine annual influenza vaccination by age and risk status. *Vaccine*. 2023 Jun 29;41(29):4239-4248. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.04.069.
21. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/
22. Corace K.M, Srigley J.A, Hargadon D.P, Yu D, MacDonald T.K, Fabrigar L.R, Garber G.E. Using behavior change frameworks to improve healthcare worker influenza vaccination rates: A systematic review. *Vaccine* 2016; 34(28):3235-42; <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.07>

Авторский коллектив:

Бальжиева Варвара Васильевна — заместитель главного врача по оказанию медицинской помощи детскому населению Городской больницы № 5; тел.: +7-964-409-29-06, e-mail: varvara.balzheva@yandex.ru

Хлебникова Лидия Александровна — врач педиатр участковый Городской больницы № 5; e-mail: hla_100@mail.ru



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СКАРЛАТИНЫ У ДЕТЕЙ

Т.М. Чернова¹, Д.О. Иванов¹, Т.В. Косенкова², В.Н. Тимченко¹, В.Ф. Суховецкая¹, О.В. Булина¹, И.Ю. Базунова³, А.А. Жеребцова³

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

³Городская поликлиника № 27, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of scarlet fever in children

Т.М. Chernova¹, D.O. Ivanov¹, T.V. Kosenkova², V.N. Timchenko¹, V.F. Sukhovetskaya¹, O.V. Bulina¹, I.Yu. Bazunova³, A.A. Zhrebtssova³

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

³ City Polyclinic № 27, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В последние годы в мире отмечается рост заболеваемости скарлатиной, особенно в городских районах с большей плотностью населения и более развитой транспортной инфраструктурой.

Цель: изучить клинико-эпидемиологические особенности современной скарлатины у детей в г. Санкт-Петербурге для оценки тенденции развития эпидемического процесса и эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинской документации детской поликлиники за 2015–2023 гг. Диагноз устанавливали на основании клинических данных и результатов лабораторного обследования: посев отделяемого из зева на стрептококк группы А, определение группоспецифических антигенов стрептококка группы А в отделяемом из зева с помощью коммерческой тест-системы.

Результаты: до 2018 г. ситуация по заболеваемости скарлатиной у наблюдавшихся детей оставалась стабильной с тенденцией к снижению. В 2019 г. начался очередной подъем заболеваемости. Пандемия COVID-19 прервала негативную тенденцию, но после снятия ограничительных мероприятий в 2023 г. рост заболеваемости продолжился. За весь многолетний период число заболевших в очагах ограничивалась 1–3 случаями, а длительность вспышек не превышала 1–2 мес. Даже в период пандемии сохранялась характерная зимне-весенняя сезонность скарлатины. Однако в 2023 г. отмечен внеsezонный пик заболеваемости (март – май) с формированием на территории обслуживания детской поликлиники 23 очагов, 18 из которых наблюдались в дошкольных организациях. 91,2 %, амбулаторных детей перенесли скарлатину легкой степени тяжести, 8,8 % – в среднетяжелой форме.

Заключение: эпидемиология скарлатины в последнее десятилетие существенно не изменилась. Однако, как показал опыт пандемии COVID-19, строгие ограничи-

Abstract

In recent years, there has been an increase in the incidence of scarlet fever in the world, especially in urban areas with higher population density and more developed transport infrastructure.

Objective: to study the clinical and epidemiological features of modern scarlet fever in children in St. Petersburg to assess the development trends of the epidemic process and the effectiveness of anti-epidemic measures.

Materials and methods: a retrospective analysis of the medical records of a children's clinic for 2015–2023 was carried out. The diagnosis was established on the basis of clinical data and laboratory examination results: sowing of discharge from the pharynx for group A streptococcus (GAS), determination of group-specific antigens of GAS in discharge from the pharynx using a commercial test system.

Results: until 2018, the situation with the incidence of scarlet fever in the observed children remained stable with a downward trend. In 2019, another increase in the incidence began. The COVID-19 pandemic interrupted the negative trend, but after the lifting of restrictive measures in 2023, the incidence rate continued to increase. Over the entire multi-year period, the number of cases in foci was limited to 1–3 cases, and the duration of outbreaks did not exceed 1–2 months. Even during the lockdown, the characteristic winter-spring seasonality of scarlet fever remained. However, in 2023, an off-season peak in incidence was noted (March-May) with the formation of 23 foci in the service area of the children's clinic, 18 of which were observed in preschool organizations. 91.2 % of outpatient children suffered from mild scarlet fever, 8.8 % – in a moderate form.

Conclusion: the epidemiology of scarlet fever has not changed significantly in the last decade. However, as the experience of the COVID-19 pandemic has shown, strict restrictive measures can significantly affect the incidence rate.

тельные мероприятия способны значительно повлиять на заболеваемость.

Ключевые слова: скарлатина, дети, заболеваемость, очаги, клиника, лечение.

Key words: scarlet fever, children, morbidity, outbreak, clinical picture, treatment

Введение

До середины XX в. скарлатина была чрезвычайно распространена среди населения во всем мире и ассоциировалась с высоким уровнем смертности. Открытие антибиотиков в 1940-е гг. привело к практически полному ее исчезновению. Однако в XX в. вновь стали регистрироваться вспышки в Азии (Китае, Гонконге, Вьетнаме, Южной Корее, Сингапуре), а также Соединенном Королевстве, США и Канаде [1–4]. С 2014 г. начался рост заболеваемости скарлатиной и в странах Европы (Англия, Франция, Ирландия, Нидерланды, Швеция и др.) [5,6]. При этом более высокая заболеваемость скарлатиной наблюдалась в городских районах с большей плотностью населения и более развитой транспортной инфраструктурой по сравнению с сельскими регионами [7].

Высказывались различные мнения относительно причин повторного всплеска скарлатины — от появления новых комбинаций в бактериальном геноме и новых вирулентных линий [8, 9], до снижения восприимчивости *Streptococcus pyogenes* к β-лактамным антибиотикам из-за мутаций в гене *rpr2x*, кодирующем пенициллин-связывающий белок 2Х [10]. Однако по результатам серотипирования в Англии, основанного на определении последовательности ДНК гена, кодирующего поверхностный М-белок стрептококка группы А (СГА) (emm-типирование), оказалось, что продолжающаяся вспышка скарлатины носит мультилональный характер и связана с несколькими различными emm-типами стрептококка [11]. Сравнение с более ранними образцами показало, что это не новые варианты, а штаммы, представляющие устоявшиеся клоны в популяции возбудителя [12]. С другой стороны, при изучении клинических изолятов *S. pyogenes* из межконтинентальных источников установлено, что выявленные мутации, связанные с полиморфизмом аминокислот РВР2Х, существенно не влияют на резистентность к β-лактамным антибиотикам [10], а результаты рутинного лабораторного наблюдения не показали увеличения устойчивости к антибактериальным препаратам у циркулирующих штаммов СГА. Тем не менее, нарастающая резистентность к альтернативным препаратам первой линии лечения стрептококковой инфекции (макролидным и линкозамидным антибиотикам) часто приводит к рецидивирующей инфекции, неэффективности лечения и неблагоприятному исходу [13].

С сентября 2022 г. новая вспышка скарлатиныхватила, в основном, страны Европы. В отличие от предыдущих, она началась вне типичной сезонности и сопровождалась более высокими показателями смертности, чем обычно. По мнению ВОЗ, это произошло на фоне активной социализации населения после периода пониженной циркуляции СГА во время пандемии COVID-19 [14].

В России в многолетней динамике отмечалось стабильное снижение заболеваемости скарлатиной вплоть до 2021 г., когда был зафиксирован исторический минимум — 6,16 на 100 тыс. населения, что может быть связано с мероприятиями по борьбе с пандемией COVID-19. Однако, как и в европейском регионе, уже в 2022 г. отмечен трехкратный рост заболеваемости до 18,7 на 100 тыс. населения [15].

В настоящее время скарлатина отличается более легким течением. Тем не менее, она может прогрессировать до инвазивных форм (некротизирующий фасциит, синдром токсического шока) или стать причиной аутоиммунных болезней (стрептококковый гломерулонефрит, острая ревматическая лихорадка, ревматическая болезнь сердца).

Цель исследования — изучить клинико-эпидемиологические особенности современной скарлатины у детей в г. Санкт-Петербурге для оценки тенденции развития эпидемического процесса и эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Проведено многолетнее ретроспективное сплошное эпидемиологическое исследование скарлатины с уточнением гендерно-возрастной структуры пациентов и сезонности на базе детской поликлиники. Описана и проанализирована вспышечная заболеваемость и проведена оценка эффективности противоэпидемических мероприятий. Проанализированы данные медицинской документации за 2015–2023 гг. — «Протокол сверки инфекционной заболеваемости с поликлиникой», журнал учета инфекционной заболеваемости (форма 060/у), медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у).

Диагноз скарлатины устанавливали на основании характерных клинических проявлений и результатов лабораторного обследования: посев отделяемого из зева на стрептококк группы А (СГА),

определение группоспецифических антигенов СГА в отделяемом из зева с помощью коммерческой тест-системы, по показаниям – уровень антистрептолизина О (АСЛО).

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу – Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2). Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

За 2015–2023 гг. среди прикрепленных к поликлинике детей было зарегистрировано 352 случая скарлатины, с одинаковой частотой среди мальчиков (54,0%, 190 чел., ДИ: 48,6%–59,3%) и девочек (46,0%, 162 чел., ДИ: 40,7%–51,4%). Проведенный анализ показал, что в 2015–2018 гг. ситуация оставалась стабильной, и даже отмечалась некоторая тенденция к снижению количества заболевших (рис. 1). Однако в 2019 г. начался неожиданный рост заболеваемости (57 чел.), который продолжился в январе – марте 2020 г., в этот период заболел 31 ребенок, что составило 79,4% от всех случаев за год. Введенные с апреля 2020 г. жесткие ограничительные мероприятия, связанные с пандемией COVID-19, позволили не только снизить общую инфекционную заболеваемость среди детского населения [16], но и прервать негативную тенденцию по скарлатине. Однако уже в 2023 г. произошел резкий скачок в сторону увеличения числа заболевших – отмечалось 4-кратное нарастание зарегистрированных случаев скарлатины (17 чел. в 2022 г. и 68 чел. в 2023 г.). Это может быть связано с так называемым «иммунным долгом» – в условиях изоляции замедлилось естественное наращивание уровня иммунитета к стрептококку, что привело к появлению большей доли восприимчивых детей [17].

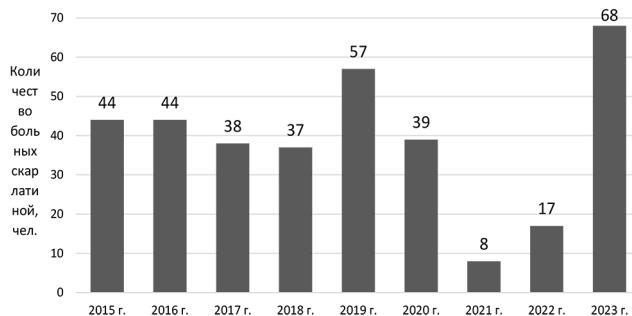


Рис. 1. Количество больных скарлатиной детей в 2015–2023 гг.

Таким образом, выявленная динамика, возможно, обусловлена свойственными скарлатине периодическими подъемами и спадами заболеваемости с интервалом в 5–7 лет. В этом случае 2019 г. можно рассматривать как начало очередного подъема, в естественное течение которого вмешался COVID-19.

За весь период наблюдения в структуре больных скарлатиной, как и в других регионах [18], преобладали дети в возрасте 3–6 лет ($\chi^2 = 37,1$, $p = 0,04$). В разные годы их доля составляла от 48,7% до 70,5%. Значительно меньше болели школьники 7–14 лет (18,2%–38,5%) и дети 1–2 лет (2,6%–18,2%), редко в эпидемический процесс вовлекались подростки 15–17 лет (2,6%–5,9%). Совсем не восприимчивы оказались дети первого года жизни, вероятно, находясь под эффективной защитой материнских антитоксических антител и в условиях ограниченных контактов. Однако в период пандемии COVID-19 в 2020–2022 гг. ситуация несколько изменилась – на фоне снижения заболеваемости в возрастных группах 1–2 года и 3–6 лет возрос удельный вес школьников 7–14 лет (39,0%) и подростков 15–17 лет (3,1%) ($\chi^2 = 11,03$, $p = 0,087$) (рис. 2), что может быть связано с более жесткими условиями изоляции детей младшего возраста.

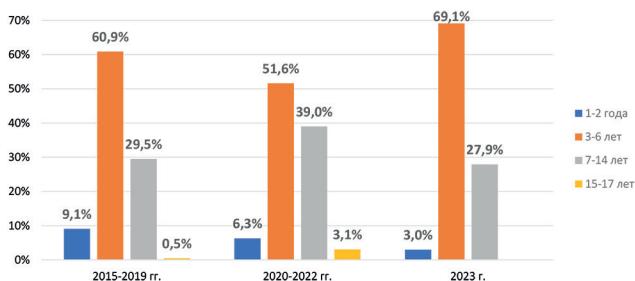


Рис. 2. Возрастная структура больных скарлатиной детей в 2015–2023 гг.

Нередко в детских коллективах возникают групповые вспышки скарлатины, причиной которых могут являться больные другими формами стрептококковой инфекции (тонзиллит, ринит, стрептодермия, носительство СГА). Продолжительность вспышки зависит от своевременности противоэпидемических мероприятий, направленных на раннее выявление источника и распространение стрептококковой инфекции в очаге [19]. Как показал проведенный анализ, число заболевших в наблюдаемых очагах (группа, класс) ограничивалась 1–3 случаями, а длительность вспышек во всех детских организациях не превышала 1–2 мес. Быстрая локализация и ликвидация очагов стрептококковой инфекции являлась результатом своевременно выполненного комплекса первичных противоэпидемических мероприятий

(карантины ограничения на 7 дней, изоляция лиц с симптомами острого респираторного заболевания, всем контактным — осмотр зева и кожи с термометрией не менее 2 раз в день, санация носоглотки).

Обычно рост числа случаев скарлатины отмечается в зимний период. Это связано со снижением иммунитета на фоне высокой заболеваемости населения в осенний сезон респираторными инфекциями, а также более длительным пребыванием и скученностью детей в помещении [20]. Проведенный анализ многолетней заболеваемости подтвердил существующую тенденцию (рис. 3). Даже ограничительные мероприятия во время пандемии COVID-19 в 2020–2022 гг. не оказали влияния на характерную сезонность скарлатины — как и в прежние годы, наибольшее количество случаев было зарегистрировано в январе — марте. Однако в 2023 г. после полной отмены мер по профилактике распространения новой коронавирусной инфекции произошел сдвиг пика заболеваемости на весенние месяцы (март — май) — 57,3% (39 чел.) всех случаев за год. В этот период очаги скарлатины сформировались в 18 дошкольных организациях, 4 школах, а также наблюдался 1 семейный очаг.

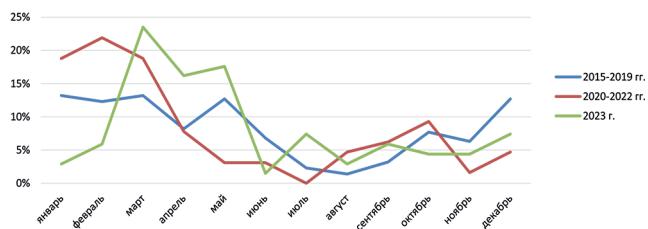


Рис. 3. Сезонность скарлатины у наблюдавшихся детей в 2015–2023 гг.

Скарлатина у всех наблюдавшихся детей протекала типично. Заболевание начиналось остро с лихорадки, симптомов интоксикации и острого тон-

зиллита. Температура тела колебалась от 37,4° до 39,3°C. Острый тонзиллит (рис. 4 а, б) с яркой отграниченней гиперемией слизистых оболочек зева в большинстве случаев (59,1%) (208 чел., ДИ: 53,8% — 64,3%) носил катаральный характер, у 27,0% (95 чел., ДИ: 22,4% — 31,9%) — лакунарный и у 13,9% (49 чел., ДИ: 10,5% — 18,0%) — фолликулярный. Незначительное увеличение тонзиллярных лимфоузлов до 1–2 см в диаметре отмечалось у 65,6% (231 чел.). Мелкоточечная сыпь появлялась в первые 1–2 дня от начала заболевания и располагалась преимущественно на лице, боковых поверхностях шеи и туловища, сгибательных поверхностях конечностей, со сгущением в подмышечных и паховых складках (рис. 5). Характерные изменения языка («малиновый язык») выявлялись только у трети детей (38,1%, 134 чел.). Все клинические проявления исчезали к 4–5-му дню болезни. Еще один характерный симптом скарлатины — пластинчатое шелушение на ладонях и стопах (рис. 6) — наблюдался только у 23,0% (81 чел.) реконвалесцентов и появлялся только на 7–9-й день от начала болезни.

Возможность развития осложнений стрептококковой инфекции (перитонзиллярный или заглоточный абсцесс, синусит, отит, эндокардит, пневмония, менингит, токсический шок, острые ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит) требует не только ранней диагностики скарлатины, но и немедленного лечения. До настоящего времени *Streptococcus pyogenes* сохраняет высокую чувствительность к бензилпенициллину, обладающему мощным бактерицидным действием в отношении β-гемолитических стрептококков [1, 21]. Однако в амбулаторной практике его используют редко из-за низкой комплаентности (кратность приема 4 раза в сутки каждые 6 ч) и возможности развития аллергических реакций. Всем наблюдавшимся детям назначалось лечение бета-лактамными антибиотиками (амоксициллин,



Рис. 4. Скарлатина: а — синдром катарального тонзиллита; б — синдром бактериального тонзиллита



Рис. 5. Скарлатина, мелкоточечная сыпь

цефалексин), которые в клиническом отношении сопоставимы с пенициллином, но обладают лучшим профилем безопасности, а кратность приема составляет всего 2 раза в сутки [1]. В соответствии с существующими рекомендациями [22] для предотвращения формирования постинфекционного носительства курс терапии составил 10 дней. Заболевание во всех случаях протекало без осложнений. Подавляющее большинство наблюдавшихся детей перенесли скарлатину легкой степени тяжести (91,2%, 321 чел., ДИ: 87,7%-93,9%) и только в 8,8% случаях (31 чел., ДИ: 6,1%-12,3%) заболевание протекало в среднетяжелой форме.

Заключение

Проведенный анализ многолетней заболеваемости продемонстрировал, что эпидемиология скарлатины в последнее десятилетие существенно не изменилась. Однако, как показал опыт пандемии COVID-19, строгие ограничительные мероприятия способны значительно повлиять на заболеваемость стрептококковой инфекцией, в том числе в наиболее восприимчивой возрастной группе 3–6 лет. Несмотря на то, что скарлатина в настоящее время протекает преимущественно в легкой и среднетяжелой степени тяжести, вспышки продолжаются, что диктует необходимость постоянного мониторинга за распространением СГА.

Наше исследование подтвердило, что единственным эффективным способом локализации очагов в организованных детских коллективах остается раннее проведение комплекса противоэпидемических мероприятий. Однако это требует серьезных материальных затрат и людских ресурсов, создает повышенную нагрузку на работу медицинских организаций. Наличие безопасной и эффективной вакцины против СГА позволит снизить бремя стрептококковой инфекции во всем мире. В 2018 г. ВОЗ опубликовала дорожную карту по разработке первой вакцины против СГА [23]. Достижения в доклинических и клинических испытаниях показали, что наибольший потенциал имеют субъединичные вакцины на основе поверхностного М-белка [24, 25].

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Литература

1. Basetti S, Hodgson, J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. London J Prim Care (Abingdon). 2017; 9(5):77-79. doi: 10.1080/17571472.2017.1365677
2. Davies MR, Holden MT, Coupland P, Chen JH, Venturini C et al. Emergence of scarlet fever Streptococcus pyogenes emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. Nat. Genet. 2015; 47:84 – 87. doi: 10.1038/ng.3147
3. Park DW, Kim S-H, Park JuW, Kim M-Ji, Choet SJu et al. Incidence and characteristics of scarlet fever, South Korea, 2008 – 2015. Emerg. Infect. Dis. 2017; 23:658 – 661. doi: 10.3201/eid2304.160773
4. Yung CF, Thoon KC. A 12-year outbreak of scarlet fever in Singapore. Lancet Infect. Dis. 2018; 18:942. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30464-X.
5. Turner CE, Pyzio M, Song B, Lamagni T, Meltzer M, et al. Scarlet fever upsurge in England and molecular-genetic analysis in North-West London, 2014. Emerg. Infect. Dis. 2016; 22:1075 – 1078. doi: 10.3201/eid2206.151726.
6. Аксенова, А.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе / А.В. Аксенова [и др.] // Клиницист. – 2020. – Т.14, №1 1 – 2. – С.14 – 23.



Рис. 6. Скарлатина, крупнопластинчатое шелушение: а – кожи пальцев рук; б – кожи пальцев ног

7. Chen H, Chen Y, Sun B, Wen L, An X. Epidemiological study of scarlet fever in Shenyang, China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):1074
8. Brouwer S, Lacey J.A., You Yu., Davies M.R., Walker M.J. Scarlet fever changes its spots. *Lancet Infect Dis.* 2019 Nov;19(11):1154-1155. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30494-3
9. Turner CE, Holden MT, Blane B, Horner C, Peacock SJ., Sriskandan S. The emergence of successful *Streptococcus pyogenes* lineages through convergent pathways of capsule loss and recombination directing high toxin expression. *mBio* 2019; 10(6): e02521-19. doi: 10.1128/mBio.02521-19
10. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J. et al. Reduced in vitro susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to β -lactam antibiotics associated with mutations in the pbp2x gene is geographically widespread. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58: e01993-19. doi: 10.1128/JCM.01993-19
11. Lamagni T., Guy R., Chand M., Henderson K.L., Chalker V. et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:180-187. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X
12. Chalker V, Jironkin A, Coelho J. et al. Genome analysis following a national increase in Scarlet Fever in England 2014. *BMC Genomics.* 2017; 10(18):224. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3603-z>
13. Li Y., Rivers J., Mathis S., Li Zh., McGee L. et al. Continued increase of erythromycin nonsusceptibility and clindamycin nonsusceptibility among invasive Group A streptococci driven by genomic clusters, USA, 2018 – 2019. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76: e1266 – 1269. doi: 10.1093/cid/ciac468
14. Всемирная организация здравоохранения: Рост числа случаев скарлатины и инвазивной стрептококковой инфекции группы А – данные по некоторым странам. [update 2022 December 15; cited 2024 Dec.11] Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases-outbreak-news/item/2022-DON429>
15. Глушкова, Е. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика скарлатины в России / Е.В. Глушкова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т.22, № 3. – С.14-25. <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-14-25>
16. Чернова, Т.М. Влияние пандемии COVID-19 на инфекционную заболеваемость у детей в условиях мегаполиса / Т.М. Чернова [и др.] // Детские инфекции. – 2023. – Т.22, № 2. – С. 5-11 doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11
17. Venkatesan P. Rise in group A streptococcal infections in England. *Lancet Respir Med.* 2023;11(2): e16. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00507-0
18. Масляникова, А.Е. Эпидемиологические аспекты скарлатины у детей дошкольного возраста /А.Е. Масляникова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – Т.149, № 11. doi: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.86>
19. Павлова, Н.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика стрептококковой инфекции (скарлатины, ангины) у детей в современных условиях: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / Н.В. Павлова. – СПб, 2011. – 22 с.
20. Prinzi A. Scarlet Fever: A Deadly History and How it Prevails. American Society for Microbiology. 2023. <https://asm.org/articles/2023/january/scarlet-fever-a-deadly-history-and-how-it-prevails>
21. Hedin K., Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11(11): CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub6
22. Тимченко, В.Н. Диагностика и лечение детских инфекций (справочник) / В.Н. Тимченко [и др.]. – СПб: «Издательство «СпецЛит», 2020. – 476 с.
23. Vekemans J, Gouveia-Reis F, Kim JH, Excler J-L, Smeesters PR et al. The path to Group A *Streptococcus* vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(5): 877-883. doi: 10.1093/cid/ciy1143
24. Aslam S, Ashfaq AU, Zia T, Aslam N, Alrumaihi F. et al. Proteome based mapping and reverse vaccinology techniques to contrive multi-epitope based subunit vaccine (MEBSV) against *Streptococcus pyogenes*. *Infect Genet Evol.* 2022; 100: 105259. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105259>
25. Fan J, Toth I, Stephenson RJ. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A *Streptococcus*. *Vaccines (Basel).* 2024; 12(3): 272. doi: 10.3390/vaccines12030272

References

1. Basetti S, Hodgson, J, Rawson TM, Majeed A. Scarlet fever: a guide for general practitioners. *London J Prim Care (Abingdon).* 2017; 9(5):77-79. doi: 10.1080/17571472.2017.1365677
2. Davies MR, Holden MT, Coupland P, Chen JH, Venturini et C et al. Emergence of scarlet fever *Streptococcus pyogenes* emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. *Nat. Genet.* 2015; 47:84 – 87. doi: 10.1038/ng.3147
3. Park DW, Kim S-H, Park JuW, Kim M-Ji, Choet SJU et al. Incidence and characteristics of scarlet fever, South Korea, 2008 – 2015. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23:658 – 661. doi: 10.3201/eid2304.160773
4. Yung CF, Thoon KC. A 12-year outbreak of scarlet fever in Singapore. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18:942. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30464-X
5. Turner CE, Pyzio M, Song B, Lamagni T, Meltzer M, et al. Scarlet fever upsurge in England and molecular-genetic analysis in North-West London, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22:1075 – 1078. doi: 10.3201/eid2206.151726.
6. Aksanova A.V. Current epidemiological aspects of streptococcal and poststreptococcal diseases in the Russian Federation / A.V. Aksanova [i dr.] // *Klinicist.* – 2020. – T.14, No 1 – 2. – С.14 – 23 (in Russian).
7. Chen H, Chen Y, Sun B, Wen L, An X. Epidemiological study of scarlet fever in Shenyang, China. *BMC Infect Dis.* 2019; 19(1):1074
8. Brouwer S, Lacey JA, You Yu, Davies MR, Walker MJ. Scarlet fever changes its spots. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(11):1154-1155. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30494-3
9. Turner C.E., Holden M.T., Blane B., Horner C., Peacock S.J., Sriskandan S. The emergence of successful *Streptococcus pyogenes* lineages through convergent pathways of capsule loss and recombination directing high toxin expression. *mBio* 2019; 10(6): e02521-19. doi: 10.1128/mBio.02521-19
10. Musser J.M., Beres S.B., Zhu L., Olsen R.J., Vuopio J. et al. Reduced in vitro susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to β -lactam antibiotics associated with mutations in the pbp2x gene is geographically widespread. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58: e01993-19. doi: 10.1128/JCM.01993-19
11. Lamagni T., Guy R., Chand M., Henderson K.L., Chalker V. et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014-16: a population-based surveillance study *Lancet Infect Dis.* 2018; 18:180-187. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X
12. Chalker V., Jironkin A., Coelho J., et al. Genome analysis following a national increase in Scarlet Fever in England 2014. *BMC Genomics.* 2017; 10(18):224. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3603-z>

13. Li Y, Rivers J, Mathis S, Li Zh, McGee L, et al. Continued increase of erythromycin nonsusceptibility and clindamycin nonsusceptibility among invasive Group A streptococci driven by genomic clusters, USA, 2018–2019. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76: e1266–e1269. doi: 10.1093/cid/ciac468
14. Vsemirnaya organizaciya zdravooxraneniya: Rost chisla sluchayev skarlatiny i invazivnoj streptokokkovoj infekcii gruppy A – dannyye po neskol'kim stranam. [update 2022 December 15; cited 2024 Dec. 11] Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429> (in Russian)
15. Glushkova E.V., Brazhnikov A.Yu., Krasnova S.V., Glazovskaya L.S., Savkina A.A., Nikitin N.V., Korshunov V.A., Briko N.I. Clinical and Epidemiological Characteristics of Scarlet Fever in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023; 22(3):14-25. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-14-25> (In Russian)
16. Chernova T.M., Ivanov D.O., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Barakina E.V. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on infectious morbidity in children in a metropolis. *Children Infections.* 2023; 22(2):5-11. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-2-5-11> (in Russian)
17. Venkatesan P. Rise in group A streptococcal infections in England. *Lancet Respir Med.* 2023;11(2): e16. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00507-0
18. Maslyanyanova A.E. Epidemiologicheskie aspekty skarlatiny u detej doshkol'nogo vozrasta /A.E. Maslyanyanova [i dr.] // Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. – 2024. – T.149, No 11. [cited 2024 Dec. 11] Available from: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.86> (in Russian)
19. Pavlova N.V. Kliniko-e`pidemiologicheskaya xarakteristika streptokokkovoj infekcii (skarlatiny, anginy) u detej v sovremenneyx usloviyax: avtoreferat dis. ... kandidata medicinskix nauk / N.V. Pavlova. – SPb, 2011. – 22 s. (in Russian)
20. Prinzi A. Scarlet Fever: A Deadly History and How it Prevails. American Society for Microbiology. 2023. <https://asm.org/articles/2023/january/scarlet-fever-a-deadly-history-and-how-it-prevails>
21. Hedin K., Thorning S., van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023; 11(11): CD004406. doi: 10.1002/14651858.CD004406.pub6
22. Timchenko V.N., Pavlova E.B., Mixajlov I.B., Xmilevs-kaya S.A. Diagnostika i lechenie detskich infekcij (spravochnik). SPb: «Izdatel'stvo «SpeczLit». 2020. 476 s. (in Russian)
23. Vekemans J., Gouvea-Reis F., Kim J.H., Excler J-L., Smeesters P.R. et al. The path to Group A Streptococcus vaccines: World Health Organization research and development technology roadmap and preferred product characteristics. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(5): 877-883. doi: 10.1093/cid/ciy1143
24. Aslam S., Ashfaq A.U., Zia T., Aslam N., Alrumaihi F. et al. Proteome based mapping and reverse vaccinology techniques to contrive multi-epitope based subunit vaccine (MEBSV) against Streptococcus pyogenes. *Infect Genet Evol.* 2022; 100: 105259. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105259>
25. Fan J., Toth I., Stephenson R.J. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A Streptococcus. *Vaccines (Basel).* 2024; 12(3): 272. doi: 10.3390/vaccines12030272

Авторский коллектив:

Чернова Татьяна Маратовна – доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-53, e-mail: t-chernova@mail.ru

Иванов Дмитрий Олегович – ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)416-52-51; e-mail: doivanov@yandex.ru

Косенкова Тамара Васильевна – профессор кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-911-837-70-03; e-mail: tamara.kosenkova1955@gmail.com

Тимченко Владимир Николаевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)244-61-54, e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Суховецкая Вера Федотовна – доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-53, e-mail: verafedotovna@mail.ru

Булина Оксана Владимировна – доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел: 8(812)244-61-54; e-mail: oksanabulina@yandex.ru

Базунова Ирина Юрьевна – заместитель главного врача по детству Городской поликлиники № 27; тел.: + 7-931-323-05-58, e-mail: bazunova52@mail.ru

Жеребцова Анастасия Александровна – заведующая кабинетом инфекционных, паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики Городской поликлиники № 27; тел.: 8(812) 246-39-22, e-mail: zhrebtsova2a@rambler.ru



ВЛИЯНИЕ РЕМДЕСИВИРА НА ИСХОДЫ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВАРИАНТА SARS-COV-2 ДЕЛЬТА

Д.В. Литвинчук, Д.Е. Данилов, И.А. Карпов

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Remdesivir and hospitalization outcomes in patients with COVID -19 in the period of SARS-CoV-2 Delta circulation

D.V. Litvinchuk, D.E. Danilov, I.A. Karporv

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Резюме

Цель: выполнить анализ исходов госпитализации пациентов с COVID-19 в зависимости от назначения ремдесивира в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта.

Материалы и методы: из 11 203 пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу г. Минска (Республика Беларусь) с диагнозом COVID-19 с начала пандемии по июнь 2023 г., были отобраны 3085 пациентов, госпитализированных в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта (июнь 2021 – январь 2022 г.). После применения критерии исключения в анализ включены 2940 пациентов. Ремдесивир был назначен 27,7 % (813/2940) пациентам. Моделирование функции риска и вычисление отношения рисков выполнялось с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, стратифицированной по наличию дыхательной недостаточности на момент госпитализации. В модель включались назначение ремдесивира, дексаметазона, длительность заболевания на момент госпитализации, наличие коморбидности, пол и возраст пациента. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен в R версии 4.4.1 с использованием библиотек dplyr, tidyr, survival, survminer, gtsummary, forplo.

Результаты: выживаемость к 28-му дню госпитализации в группе с назначением ремдесивира и наличием дыхательной недостаточности с начала госпитализации составила 86,5 (79,9–93,6) %, при отсутствии дыхательной недостаточности – 91,3 (85,6–97,4) %, в группе без лечения ремдесивиром и наличием дыхательной недостаточности с начала госпитализации выживаемость составила 77,9 (69,4–87,5) %, при отсутствии дыхательной недостаточности – 85,6 (77,3–94,8) %. В стратифицированной по дыхательной недостаточности модели, учитывая пол, возраст, наличие коморбидности, назначение дексаметазона и длительность заболевания на момент госпитализации, применение ремдесивира было ассоциировано со снижением риска летального исхода (корректированные OR 0,58, 95 % ДИ 0,39-0,88, $p=0,01$).

Заключение: назначение ремдесивира госпитализированным пациентам с COVID-19 в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта было ассоциировано со снижением риска летального исхода.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2 вариант дельта, ремдесивир, противовирусное лечение.

Abstract

Aim of the study: to analyze the effect of remdesivir on the outcome of hospitalization in patients with COVID-19 during the period of the SARS-CoV-2 Delta predominance.

Material and methods.

Among 11203 patients hospitalized from the pandemics start until June 2023 in the Minsk City Clinical Hospital for Infectious Diseases (Republic of Belarus), 3085 patients admitted during SARS-CoV-2 Delta variant predominance (June 2021 – January 2022). After applying exclusion criteria, the final cohort included 2940 patients, of whom 27,7 % (813/2940) received remdesivir. Survival analysis was performed using Cox proportional hazards model, stratified by respiratory failure status at admission. The model included remdesivir and dexamethasone administration, symptom duration, comorbidities, sex, and age as covariates. P-values $< 0,05$ were considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed in R v.4.4.1 with libraries: dplyr, tidyr, survival, survminer, matchit, gtsummary, forplo.

Results. The 28-day survival among patients with remdesivir use and respiratory failure at baseline was 86,5 (79,9–93,6) %, and 91,3 (85,6–97,4) % in patients without respiratory failure. In patients without remdesivir use, the 28-day survival in those with respiratory failure at baseline was 77,9 (69,4–87,5) %, and 85,6 (77,3–94,8) % in patients without respiratory failure. In the Cox proportional hazards model stratified by baseline respiratory failure status, remdesivir use was associated with significantly lower mortality (adjusted HR 0,58, 95 % CI 0,39-0,88; $p=0,01$) after adjustment for sex, age, comorbidities, and dexamethasone administration.

Conclusion. Remdesivir was effective in decreasing in-hospital mortality during the predominance of the SARS-CoV-2 Delta variant.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 Delta variant, remdesivir, antiviral therapy.

Введение

Пандемия COVID-19 привела к более 700 млн случаев заболевания, из которых более 7 млн закончились летальным исходом, что стало беспрецедентным вызовом общественному здравоохранению всех стран мира [1].

Одной из особенностей SARS-CoV-2, объясняющих масштабность и продолжительность пандемии, является выраженная способность данного вируса формировать новые генетические варианты [2]. По мере прогрессирования пандемии COVID-19 возникали варианты SARS-CoV-2, которые характеризовались всё большим повышением контагиозности, а также способностью уклоняться от нейтрализующих антител [3], в ряде случаев — повышением патогенности. Имеются данные об ассоциации инфицирования вариантом дельта с более чем двукратным повышением риска госпитализации по сравнению с предыдущими вариантами SARS-CoV-2, вне зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний пациента [4–6].

С учетом данных о наибольшей патогенности SARS-CoV-2 дельта по сравнению с другими вариантами, период преобладания данного варианта представлялся наиболее клинически значимым для оценки эффективности противовирусных лекарственных средств. Вариант SARS-CoV-2 дельта имел наибольшее распространение как в мире, так и в Республике Беларусь, в период с июня 2021 г. по конец января 2022 г. [7, 8], когда вариант дельта был вытеснен вариантом омикрон.

Ремдесивир является противовирусным лекарственным средством с широким спектром действия, в том числе способностью ингибировать РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-CoV-2. Ремдесивир был включен в клинические рекомендации по лечению COVID-19 со второй половины 2020 г. как препарат первой линии у госпитализированных пациентов [9, 10] и с тех пор получил повсеместное распространение в клинической практике.

В Республике Беларусь показания к применению ремдесивира впервые были регламентированы приказом Министерства здравоохранения № 1195 от 11.11.2020 «Об изменении приказов Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 июня 2020 г. № 615 и от 15 апреля 2020 г. № 433».

Несмотря на наличие множества публикаций и большого количества наблюдений клинической эффективности данного лекарственного средства, в научной литературе по-прежнему нет единого мнения по поводу эффективности ремдесивира для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2

[11]. В данном исследовании представлены результаты применения ремдесивира на основании анализа сплошной выборки пациентов с COVID-19 в период преобладания наиболее клинически неблагоприятного варианта SARS-CoV-2 дельта, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу г. Минска, Республика Беларусь.

Цель исследования — анализ исходов госпитализации пациентов с COVID-19 в зависимости от назначения ремдесивира в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта.

Материалы и методы исследования

Критерии включения в исследование

Из когорты всех впервые госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 в Городскую клиническую инфекционную больницу г. Минска (ГКИБ г. Минска) за период с начала пандемии (с февраля 2020 г.) до июня 2023 г. ($n = 11203$) отобраны пациенты, госпитализированные в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта (с 1 июня 2021 г. по 31 января 2022 г., $n = 3134$).

Критерии исключения

Из исследования исключены пациенты ($n = 7$) с длительностью пребывания в стационаре менее 1 сут (вне зависимости от причины выбытия) ввиду невозможности оценить потенциальное влияние ремдесивира на исходы госпитализации. Исключены пациенты, переведенные в ГКИБ г. Минска из других стационаров ($n = 2$), которым ранее был назначен ремдесивир, а также пациенты ($n = 35$), которые переводились из ГКИБ г. Минска в другие стационары (вне зависимости от назначения ремдесивира). Были исключены пациенты ($n = 5$) с отсутствием сведений о проведенном лечении. С целью нивелировать потенциальное влияние конкурирующих причин исходов из исследования исключены пациенты ($n = 145$) с длительностью заболевания на момент госпитализации более 14 дней. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Изучаемые явления и конечные точки исследования

В исследовании изучалось влияние ремдесивира на исходы госпитализации COVID-19 по сравнению с лучшей доступной терапией согласно действующим клиническим рекомендациям на момент госпитализации.

Конечная точка исследования — летальный исход от любых причин в период со 2-го дня госпитализации.

**Рис. 1.** Дизайн исследования

Ремдесивир

Факт назначения ремдесивира пациенту устанавливался по данным выписных эпикризов и записей в историях болезни. Из 2940 пациентов, включенных в анализ, ремдесивир был назначен 27,7% (813/2940). Дата начала противовирусного лечения ремдесивиром была доступна у 93,6% (761/813) пациентов. Медиана продолжительности госпитализации до назначения ремдесивира составила 2 (1; 3) дня. В таблице 1 представлено распределение пациентов в зависимости от дня госпитализации, на который назначался ремдесивир.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от дня госпитализации, на который назначался ремдесивир

День госпитализации	Пациентов, % (n / N)
1-й	25% (191 / 761)
2-й	47% (358 / 761)
3-й	15% (112 / 761)
4-й	7% (57 / 761)
5-й и позднее	6% (43 / 761)

Длительность стандартного курса противовирусного лечения ремдесивиром составляла 5 дней, в отдельных случаях курс мог продлеваться до 10 дней в соответствии с клиническими рекомендациями. В данном исследовании длительность лечения ремдесивиром не учитывалась.

Лучшая доступная терапия

Временной интервал данного исследования охватывает несколько редакций временных клинических рекомендаций по лечению COVID-19 в стационарных условиях. Включенными в данное исследование пациентам кроме ремдесивира могли назначаться как лекарственные средства с хорошо описанной эффективностью (например, дексаметазон либо другие глюкокортикоиды, тоцилизумаб, барицитиниб, низкомолекулярные гепарины), так и с недостаточно изученной (например, олокизумаб, левилимаб).

Группы исследования

В ряде публикаций описано влияние возраста, пола и коморбидности на риск неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 [12, 13]. Кроме того, применение глюкокортикоидов, в частности дексаметазона, ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [14]. Данные признаки, а также длительность заболевания на день госпитализации и наличие дыхательной недостаточности, требовавшей респираторной поддержки, были включены в анализ в качестве дополнительных предикторов (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, среди пациентов с назначением ремдесивира наблюдался больший процент мужчин и пациентов с наличием сопутствующих заболеваний. Кроме того, у пациентов с назначением ремдесивира с 1-го дня госпитализации чаще наблюдалась дыхательная недостаточ-

Таблица 3

Распределение пациентов по максимальному уровню дыхательной недостаточности, наблюдавшемуся за госпитализацию

нность, требующая респираторной поддержки, и чаще назначался дексаметазон. Всё перечисленное указывает на большую исходную тяжесть пациентов с назначением ремдесивира и обуславливает необходимость включения данных предикторов в анализ эффективности ремдесивира.

Таблица 2

Сравнение пола, возраста, наличия коморбидности, дыхательной недостаточности, длительности заболевания на день госпитализации и частоты назначения дексаметазона в зависимости от назначения ремдесивира

Показатель	Без ремдесивира, n=2127	Ремдесивир, n=813	p ¹
Пол:			<0,001
женский	57% (1208/2127)	47% (381/813)	
мужской	43% (919/2127)	53% (432/813)	
Возраст (Q25; Q75), лет	55 (42; 64)	55 (44; 64)	0,3
Коморбидность (Индекс Чарлсон ≥1)	16% (333/2127)	20% (160/813)	0,009
Дыхательная недостаточность	22% (464/2127)	38% (307/813)	<0,001
Длительность заболевания (Q25; Q75), дней	7 (6; 9)	6 (4; 7)	<0,001
Назначение дексаметазона	56% (1198/2127)	72% (584/813)	<0,001

¹χ², ранговый критерий Уилкоксона.

Оценка тяжести COVID-19

Критерием тяжести COVID-19 в исследовании являлось наличие дыхательной недостаточности. За весь период госпитализации дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки, отмечена у 44,8% (1318/2940) пациентов, в том числе у 38,8% (1142/2940) требовалась респираторная поддержка увлажненным кислородом через лицевую кислородную маску или назальные канюли потоком до 30 л/мин, у 2,5% (74/2940) – потоком более 30 л/мин или неинвазивная ИВЛ (НИВЛ), у 3,4% (101/2940) требовалось проведение инвазивной ИВЛ. В таблице 3 представлено распределение пациентов по максимально достигнутому уровню дыхательной недостаточности в зависимости от назначения ремдесивира.

Как следует из таблицы 3, у пациентов, которым назначался ремдесивир, статистически значимо чаще имелась дыхательная недостаточность, требовавшая респираторной поддержки.

Дыхательная недостаточность	Без ремдесивира, N=2127	Ремдесивир, N=813	p ¹
Любая дыхательная недостаточность, в том числе:	38% (809 / 2127)	63% (509 / 813)	<0,001
O ₂ потоком до 30 л/мин	33% (699 / 2127)	54% (443 / 813)	<0,001
O ₂ потоком более 30 л/мин или НИВЛ	2% (41 / 2127)	4% (33 / 813)	<0,001
ИВЛ	3% (68 / 2127)	4% (33 / 813)	0,3

¹χ².

Статистический анализ

Качественные показатели представлены в виде процентов и частот в группах, количественные показатели – в виде медиан и межквартильных диапазонов. Сравнение качественных показателей выполнялось с применением критерия χ², количественных переменных – с применением рангового критерия Уилкоксона.

Моделирование функции риска неблагоприятного исхода в зависимости от назначения ремдесивира выполнялось с помощью стратифицированной по наличию дыхательной недостаточности на момент поступления модели пропорциональных рисков Кокса с включением пола, возраста, коморбидности пациента, длительности заболевания и назначения дексаметазона как дополнительных предикторов. Проверка предположения о пропорциональности рисков во времени осуществлялась по остаткам Шоенфельда. Лечение ремдесивиром включалось в модель как время-зависимая переменная (пациенты с назначением ремдесивира позднее 1-х суток госпитализации представлены в модели двумя периодами – до назначения и после назначения ремдесивира). Оценка статистической значимости предикторов в модели пропорциональных рисков Кокса осуществлялась с применением критерия Вальда. Скорректированные отношения рисков (ОР) рассчитывались как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов β. Различия принимались статистически значимыми при p <0,05.

Статистический анализ выполнен в R версии 4.4.1 с использованием библиотек dplyr, tidyr, survival, survminer, gtsummary, forplo.

Результаты исследования и обсуждение

В группе пациентов с лечением ремдесивиром летальный исход наступил у 5,2% (42/813), в группе пациентов без лечения ремдесивиром – у 4,6% (97/2127), p = 0,5 (критерий χ²).

Для количественной оценки влияния и визуализации эффекта лечения ремдесивира на выживаемость пациентов с COVID-19 были рассчитаны скорректированные вероятности выживаемости с учетом стратификации по наличию дыхательной недостаточности в начале госпитализации. Значения остальных предикторов были фиксированы на уровнях медианы и моды, вероятности выживаемости извлечены для 7-го, 14-го, 21-го, 28-го дней госпитализации (табл. 4, рис. 2).

Как следует из данных, представленных в таблице 4 и на рисунке 2, предсказанные ве-

роятности выживаемости были выше у пациентов с COVID-19, которым назначался ремдесивир, с учетом стратификации по наличию дыхательной недостаточности, фиксированных значений переменных на уровне медианы (возраст 55 лет, длительность заболевания при поступлении 6 дней) и моды (женский пол, отсутствие коморбидности, отсутствие назначения дексаметазона).

На рисунке 3 показаны скорректированные отношения рисков для предикторов по результатам модели пропорциональных рисков Кокса.

Таблица 4

Сравнение выживаемости в различные дни госпитализации в зависимости от назначения ремдесивира и исходной тяжести (наличие дыхательной недостаточности при госпитализации)

День	Без ДН в начале госпитализации		ДН в начале госпитализации	
	Без ремдесивира	Ремдесивир	Без ремдесивира	Ремдесивир
7-й	99,8 (99,7 – 100)%	99,9 (99,8 – 100)%	97,2 (95,9 – 98,5)%	98,4 (97,5 – 99,3)%
14-й	97,8 (96,6 – 99)%	98,7 (97,9 – 99,6)%	91,4 (88,2 – 94,7)%	94,9 (92,5 – 97,4)%
21-й	92,8 (89 – 96,7)%	95,7 (93,1 – 98,5)%	83,6 (77,5 – 90,2)%	90,1 (85,4 – 95)%
28-й	85,6 (77,3 – 94,8)%	91,3 (85,6 – 97,4)%	77,9 (69,4 – 87,5)%	86,5 (79,9 – 93,6)%

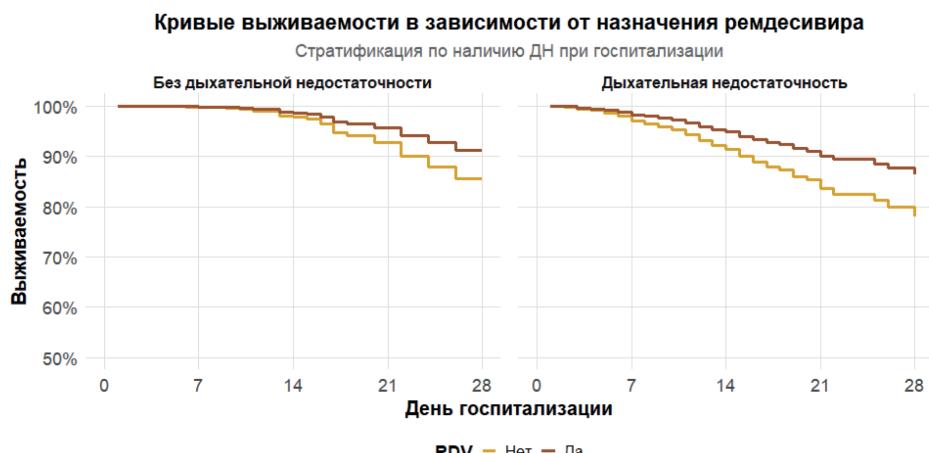


Рис. 2. Выживаемость в зависимости от исходной тяжести (наличие дыхательной недостаточности при госпитализации) и назначения ремдесивира

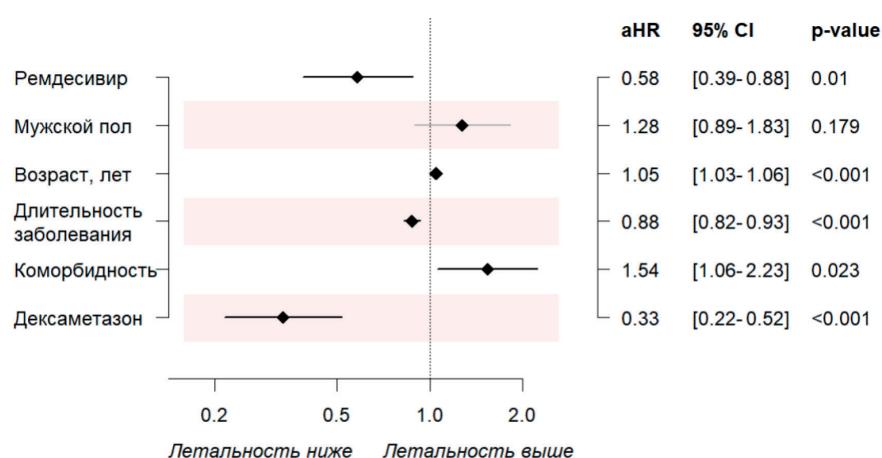


Рис. 3. Анализ факторов риска летального исхода госпитализированных пациентов с COVID-19

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, после поправки на дополнительные факторы применение ремдесивира было ассоциировано со снижением риска летального исхода (скорректированное OR=0,58, 95% ДИ 0,39-0,88). Кроме того, более старший возраст и наличие сопутствующих заболеваний (индекс Чарлсон >1) были ассоциированы с увеличением риска летального исхода, а лечение дексаметазоном и более раннее поступление в стационар — со снижением риска летального исхода.

Заключение

Имеется ряд публикаций, в которых оценивалось влияние ремдесивира на исходы COVID-19 [9, 15, 16]. Данная задача является достаточно сложной, поскольку исходы зависят от множества факторов, суммарное влияние которых на исход заболевания может превосходить эффект от применяемых лекарственных средств. В качестве примера можно привести первичные результаты исследования SOLIDARITY (ВОЗ), где эффект ремдесивира был оценен некорректно из-за погрешностей в дизайне исследования. SOLIDARITY являлось открытым исследованием с несколькими подгруппами, и несмотря на наличие рандомизации, дизайн предполагал возможность произвольного включения пациента врачом в группу исследования конкретного лекарственного средства. С учетом того, что потенциальный эффект ремдесивира на SARS-CoV-2 во время проведения исследования был известен, пациенты с более выраженной тяжестью заболевания могли искусственно определяться в группу изучения ремдесивира. Более того, исследование являлось многоцентровым, и в качестве контрольной группы исследования были выбраны пациенты, получавшие стандартную терапию, различную для каждого места проведения исследования.

Также необходимо отметить, что набор пациентов в ACTT-1 и SOLIDARITY осуществлялся в период распространения первоначального генетического варианта SARS-CoV-2, что накладывает определенные ограничения на возможность экстраполяции результатов на условия с преобладанием других вариантов вируса. Таким образом, с учетом наибольшей тяжести течения COVID-19 в период преобладания варианта SARS-CoV-2 дельта, представлялось очень важным оценить клиническую эффективность ремдесивира именно в данной группе пациентов.

В ACTT-1 конечной точкой исследования являлись вторичные клинические события (время до улучшения состояния или выписки), а не различия в летальном исходе. В настоящем исследовании в качестве конечной точки выбран летальный исход от любых причин, что является более объективным критерием клинической эффективности.

По результатам проведенного исследования подтверждена клиническая эффективность ремдесивира в отношении предотвращения летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 в период распространения наиболее патогенного по настоящее время варианта SARS-CoV-2 (вариант дельта).

Вместе с тем, данное исследование имеет ряд ограничений: анамнез возможных предыдущих инфицирований или вакцинации против COVID-19, применение других лекарственных средств с потенциальной эффективностью в отношении предотвращения летального исхода.

Литература

1. Changing epidemiology of COVID-19: potential future impact on vaccines and vaccination strategies / T. Ulrichs [и др.] // Expert Rev. Vaccines. — 2024. — Т. 23, № 1. — С. 510-522.
2. The evolution of SARS-CoV-2 / P.V. Markov [и др.] // Nat. Rev. Microbiol. — 2023. — Т. 21, № 6. — С. 361-379.
3. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines / Y. Araf [и др.] // J. Med. Virol. — 2022. — Т. 94, № 5. — С. 1825-1832.
4. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness / A. Sheikh [и др.] // Lancet Lond. Engl. — 2021. — Т. 397, № 10293. — С. 2461-2462.
5. Variability in the Clinical Course of COVID-19 in a Retrospective Analysis of a Large Real-World Database / R. Flisiak [и др.] // Viruses. — 2023. — Т. 15, № 1. — С. 149.
6. COVID-19 in Pakistan: A national analysis of five pandemic waves / T. Ahmad [и др.] // PloS One. — 2023. — Т. 18, № 12. — С. e0281326.
7. Brown, C.M. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021 / C.M. Brown // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. — 2021. — Vol. 70.
8. Индийский штамм COVID-19 выявлен в Минске [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://minzdrav.gov.by/ru/sobytiya/indiyskiy-shtamm-COVID-19-vyyavljen-v-minske/>. — Дата доступа: 21.01.2025.
9. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report / J.H. Beigel [et al.] // N Engl J Med. — 2020 — P. 14.
10. Lamb, Y.N. Remdesivir: First Approval / Y.N. Lamb // Drugs. — 2020. — Vol. 80, № 13. — P. 1355-1363.
11. Lee, T.C. Remdesivir for Coronavirus Disease 2019 in 2024 and Beyond: Checking the Expiry Date of the Milk Carton / T.C. Lee // Clin. Infect. Dis. — 2024 — P. ciae478.
12. An international comparison of age and sex dependency of COVID-19 deaths in 2020: a descriptive analysis / P. Bauer [et al.] // Sci. Rep. — 2021. — Vol. 11, № 1. — P. 19143.
13. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis. / Gold M.S. et al. // Postgrad Med. — 2020. — Vol. 132, № 8. — P. 749-755.
14. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 / RECOVERY Collaborative Group et al. // N Engl J Med. — 2021. — Vol. 384, № 8. — P. 693-704.
15. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results / WHO Solidarity Trial Consortium // N. Engl. J. Med. — 2020.
16. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort / E. Mozaffari [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2021 — P. ciab875.

Авторский коллектив:

Литвинчук Дмитрий Вадимович – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: + 375-17-334-14-62, e-mail: infectology@bsmu.by

Данилов Дмитрий Евгеньевич – профессор кафедры инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 375-17-334-14-62, e-mail: infectology@bsmu.by

Карпов Игорь Александрович – заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларусь; тел.: + 375-17-334-14-62, e-mail: infectology@bsmu.by



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РОЛИ ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА ЧЕЛОВЕКА В ФОРМИРОВАНИИ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

А.Е. Зобов¹, А.А. Кузин¹, В.Х. Ле^{1,2}, А.А. Панов³, Н.Ю. Сопова¹, Н.Л. Дианова¹, А.В. Попова¹

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

² Военно-медицинская академия Вьетнама, Ханой, Вьетнам

³ 442-й окружной военный клинический госпиталь, филиал № 14, п. Каменка, Ленинградская область, Россия

Epidemiological assessment of the role of human temperament type in the formation of infectious morbidity

A.E. Zobov¹, A.A. Kuzin¹, V.H. Le^{1,2}, A.A. Panov³, N.Yu. Sopova¹, N.L. Dianova¹, A.V. Popova¹

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

²Vietnam Military Medical Academy, Ha Noi, Viet Nam

³442nd District Military Clinical Hospital, Branch No. 14, Kamenka, Leningrad Region, Russia

Резюме

Цель: по результатам комплексного многоцентрового исследования в различных группах военнослужащих и пациентов военно-медицинских организаций оценить роль типа темперамента человека в формировании инфекционной заболеваемости.

Материалы и методы: использовались результаты ретроспективного эпидемиологического анализа данных об инфекционной заболеваемости в коллективах курсантов военных образовательных организаций г. Санкт-Петербурга из числа военнослужащих по контракту Вооружённых сил Российской Федерации и Социалистической Республики Вьетнам, военнослужащих по призыву воинских частей Ленинградского военного округа и пациентов отделения гемодиализа Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период с 2018 по 2024 г. Также использовались результаты определения типа темперамента лиц, вошедших в исследование ($n=1714$), с использованием личностного опросника Г. Айзенка (тест на темперамент EPI, вариант А), оценки ситуационной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера — Ханина (STAI) и анкеты самооценки состояния здоровья. Критерием включения было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, критерием исключения — отсутствие или отзыв добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Результаты: показана закономерно превалирующая среднемноголетняя доля острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей для всех групп в исследуемом периоде. Установлено, что среди военнослужащих-курсантов (как Вооруженных сил Российской Федерации, так и Вооруженных сил Социалистической Республики Вьетнам) преобладали лица с типом темперамента «сангиник» и «холерик». Показано, что повышенная среднегодовая частота заболеваний острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей имела слабую корреляционную связь с типом темперамента «меланхолик» с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности в группах военнослужа-

Abstract

Objective: To evaluate the role of a person's temperament type in the formation of infectious diseases based on the results of a comprehensive multicenter study in various groups of military personnel and patients of military medical organizations.

Materials and methods: The results of a retrospective epidemiological analysis of data on infectious diseases in the groups of cadets of military educational organizations of St. Petersburg from among contract servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation and the Socialist Republic of Vietnam, conscripts of military units of the Leningrad Military District and patients of the hemodialysis department of the S.M. Kirov Military Medical Academy for the period from 2018 to 2024 were used. The results of determining the type of temperament of individuals included in the study ($n = 1714$) were also used, using the personality questionnaire of G. Eysenck (EPI temperament test, option A), assessment of situational and personal anxiety using the Spielberg-Khanin Anxiety Inventory (STAI) and a health self-assessment questionnaire. The inclusion criterion was the presence of voluntary informed consent to participate in the study, the exclusion criterion was the absence or withdrawal of voluntary informed consent to participate in the study. **Results:** The predictable prevailing average long-term share of acute respiratory infections of the upper respiratory tract (ARI URT) was shown for all groups in the study period. It was found that among military cadets (both the RF Armed Forces and the SRV Armed Forces), individuals with the "sanguine" and "choleric" temperament types predominated. It was shown that the increased average annual incidence of ARI URT diseases had a weak correlation with the "melancholic" temperament type with a high level of personal and situational anxiety in the groups of military cadets of the RF Armed Forces and the SRV Armed Forces. It was found that in most cases ($67.7\% \pm 5.2\%$ of cases), military personnel of all groups with the "melancholic" temperament type with a high level of personal and situational anxiety noted the presence of frequent colds (more than 3 times a year) in childhood and adolescence. Behavioral risk factors were identified, although

щих-курсантов. Установлено, что в большинстве случаев ($67,7\% \pm 5,2\%$ случаев) военнослужащие всех групп с типом темперамента «меланхолик» с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности отмечали наличие частых простудных заболеваний (более 3 раз в год) в детстве и юношеском возрасте. Выявлены поведенческие факторы риска, хотя напрямую и не влияющие на возникновение инфекционной заболеваемости, но играющие выраженную роль в поддержании эпидемиологического неблагополучия. Сравнительный анализ зарегистрированной заболеваемости COVID-19 с результатами определения типа темперамента, уровней личностной и ситуационной тревожности лиц данной группы показал, что она имела слабую корреляционную связь с типом темперамента «холерик» и «сангвиник» и низкими уровнями ситуационной и личностной тревожности.

Заключение: роль типа темперамента и уровней личностной и ситуационной тревожности в формировании инфекционной заболеваемости является поддерживающей и заключается в их определённом комплексном влиянии на поведенческие предпочтения человека, связанные с эпидемической ситуацией и осознанием или, наоборот, отрицанием необходимости выполнения мер профилактики и лечения.

Ключевые слова: военнослужащие, курсанты, тип темперамента, опросник Г. Айзенка, инфекционные заболевания, эпидемиологический анализ, Социалистическая Республика Вьетнам.

Введение

Традиционно под темпераментом (от лат. *temperamentum* – стабильный набор компонентов) понимается устойчивая совокупность индивидуальных психофизиологических особенностей, связанных с динамическими аспектами психической деятельности человека, определяющими темп, ритм и интенсивность психических процессов, а также физиологическим балансом нейрохимических систем [14].

Часто ассоциируясь с типом высшей нервной деятельности, темперамент относится к биологически обусловленным индивидуальным характеристикам человека и базируется на общей конституции организма (в том числе охватывающей биологические основы психики разного уровня) [1]. В связи с этим известна роль типа темперамента в развитии отдельных видов соматической патологии. Так, например, в ряде исследований установлено преобладание холерического типа темперамента среди пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки и др.), что сопровождалось у значительной их доли постоянно высоким уровнем невротической тревожности [11, 15]. Также показана роль типа темперамента в развитии и клиническом течении таких заболеваний, как сахарный диабет, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь [4, 3, 8]. В свою очередь, по данным ряда авторов, повы-

шение уровня тревожности перед оперативными вмешательствами, различающееся у лиц с разными типами темперамента, способно активизировать патофизиологические реакции, вызываемые воздействием стресса. Это приводит к увеличению уровня выработки глюкокортикоидов и повышению восприимчивости к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи, в послеоперационном периоде [2, 15, 17, 18].

Conclusion: Thus, the role of temperament type and levels of personal and situational anxiety in the formation of infectious diseases is supportive and consists of their specific complex influence on human behavioral preferences associated with the epidemic situation and awareness, or, conversely, denial of the need to implement preventive and treatment measures.

Key words: military personnel; cadets; type of temperament; G.Eysenck's questionnaire; infectious diseases; epidemiological analysis; Socialist Republic of Vietnam.

шение уровня тревожности перед оперативными вмешательствами, различающееся у лиц с разными типами темперамента, способно активизировать патофизиологические реакции, вызываемые воздействием стресса. Это приводит к увеличению уровня выработки глюкокортикоидов и повышению восприимчивости к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи, в послеоперационном периоде [2, 15, 17, 18].

Кроме того, известно, что люди с разными типами темперамента проявляют различные по характеру и выраженности психосоматические реакции на одни и те же изменения условий окружающей их социальной или природной среды. Это заметно проявляется в организованных коллективах, а особенно ярко – в воинских контингентах [5, 6]. Здесь необходимо отметить значимую роль особенностей типа темперамента в стрессоустойчивости и адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды, поскольку именно перенапряжение адаптационных механизмов и обусловленное этим резкое снижение неспецифической резистентности организма выступает в качестве ведущего фактора риска развития инфекционных заболеваний на фоне первичного стрессорного воздействия условий военной службы [9, 10, 13]. Данный аспект является весьма важным для практики противоэпидемического обеспечения войск и других категорий населения [4, 7].

В связи с изложенным оценка роли типа темперамента человека в формировании инфекционной заболеваемости в различных группах военнослужащих и гражданского населения представляется актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования — по результатам комплексного многоцентрового эпидемиологического исследования в различных группах военнослужащих и пациентов военно-медицинских организаций оценить роль типа темперамента человека в формировании инфекционной заболеваемости.

Материалы и методы исследования

Использованы результаты ретроспективного эпидемиологического анализа данных об инфекционной заболеваемости в коллективах курсантов военных образовательных организаций г. Санкт-Петербурга из числа военнослужащих по контракту Вооружённых сил Российской Федерации (ВС РФ) и Социалистической Республики Вьетнам (ВС СРВ), военнослужащих по призыву воинских частей Ленинградского военного округа и пациентов отделения гемодиализа Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 2018 по 2024 г. Также использовались результаты определения типа темперамента с использованием личностного опросника Г. Айзенка (тест на темперамент ЕРI, вариант А), оценки ситуационной и личностной тревожности с использованием опросника Спилбергера — Ханина (STAII), а также здоровьесберегающей комплантности при

помощи анкет самооценки состояния здоровья, факторов индивидуального риска и приверженности профилактики лиц, вошедших в исследование ($n = 1714$). Критерием включения было наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, критерием исключения — отсутствие или отзыв добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы IBM SPSS Statistics 25. Рассчитывали коэффициенты корреляции рангов Спирмена (r_s), показатели отношения шансов (ОШ), относительного риска (OR) и критерий χ^2 Пирсона. Также рассчитывали доверительные интервалы (ДИ) для частот и межквартальные размахи (Q1 – Q3) для медианных величин.

Уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты ретроспективного эпидемиологического анализа инфекционной заболеваемости (по данным медицинской документации военнослужащих и анкетного опроса пациентов отделения гемодиализа) показали закономерно превалирующую среднемноголетнюю долю острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) для всех групп в исследуемом периоде (рис.).

Кроме того, в число наиболее значимых инфекций для всех исследованных групп вошла новая коро-

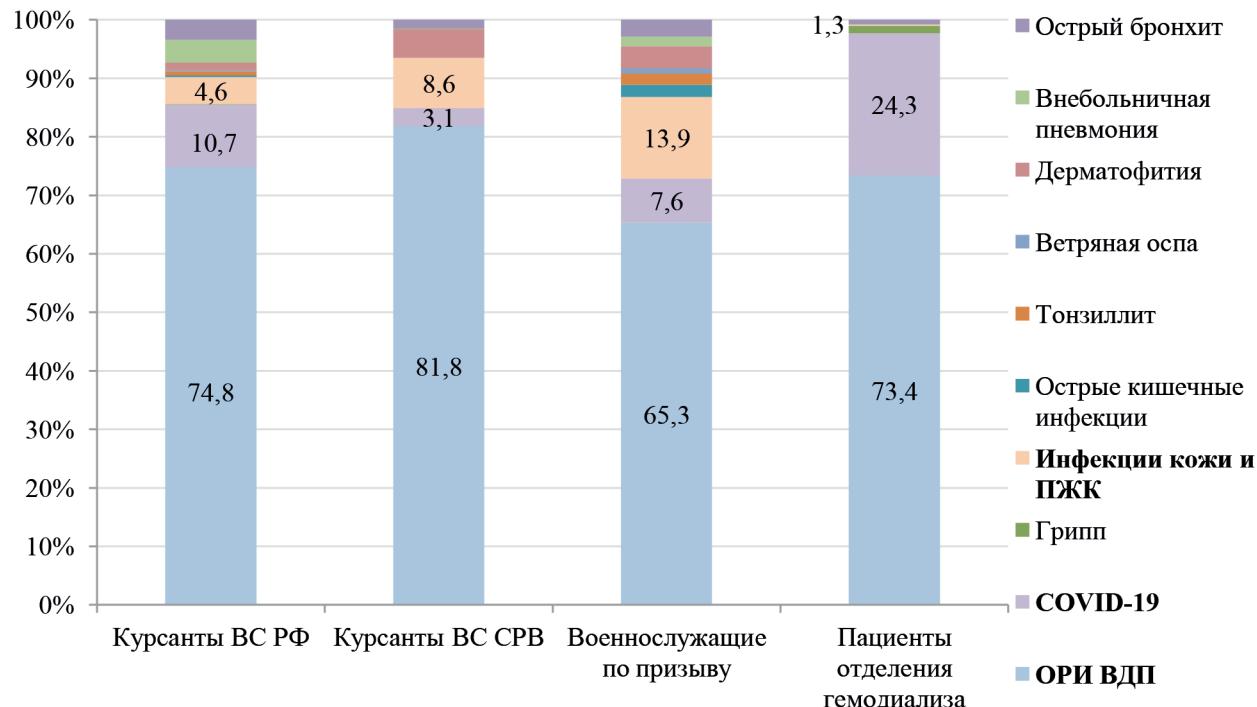


Рис. Среднемноголетняя структура инфекционной заболеваемости лиц из числа исследованных групп

навирусная инфекция COVID-19, а для коллективов военнослужащих – инфекции кожи и подкожной жировой клетчатки. При этом в группе пациентов отделения гемодиализа не фиксировались острые кишечные инфекции, внебольничные пневмонии, не ассоциированные с COVID-19, дерматофитии.

По результатам определения типа темперамента лиц в исследуемых группах было установлено, что среди военнослужащих-курсантов (как ВС РФ, так и ВС СРВ) преобладали лица с типом темперамента «сангвиник» и «холерик» (37,4% и 32,9%, 41,3% и 31,7% соответственно). Среди других исследованных групп типы темперамента распределялись сравнительно равномерно (табл.). Медиана возраста респондентов в группе военнослужащих-курсантов составила 20 лет (Q1 – Q3: 18 – 22), в группе военнослужащих по призыву – 19 лет (Q1 – Q3: 18 – 20), в группе пациентов отделения гемодиализа – 53 года (Q1 – Q3: 48 – 61). Доля респондентов мужского пола составила 92,4%, женского – 7,6%.

Сравнительный анализ зарегистрированной инфекционной заболеваемости с результатами определения типа темперамента, уровней личностной и ситуационной тревожности показал, что повышенная среднегодовая частота заболеваний ОРИ ВДП имела слабую корреляционную

связь с типом темперамента «меланхолик» с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности в группах военнослужащих-курсантов ВС РФ и ВС СРВ ($r_s = 0,284$, $p = 0,031$ и $r_s = 0,253$, $p = 0,019$ соответственно). В группе военнослужащих по призыву повышенная среднегодовая частота заболеваний ОРИ ВДП имела корреляционную связь средней силы с типом темперамента «меланхолик» с высоким уровнем личностной тревожности и слабую – с типом темперамента «флегматик» с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности ($r_s = 0,351$, $p = 0,017$ и $r_s = 0,262$, $p = 0,028$ соответственно).

В свою очередь, сопоставление результатов анкетирования по разделу самооценки состояния здоровья и факторов риска с результатами определения типа темперамента показало, что в большинстве случаев ($67,7\% \pm 5,2\%$ случаев) военнослужащие всех групп с типом темперамента «меланхолик» с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности отмечали наличие частых простудных заболеваний (более 3 раз в год) в детстве и юношеском возрасте.

Для других типов темперамента в данных группах, а также для всех типов темперамента в группе пациентов отделения гемодиализа наличие корреляционных связей не установлено.

Таблица

Структура исследованного контингента по типам темперамента и результатам оценки ситуационной и личностной тревожности.

Тип темперамента	Тип тревожности	Уровень тревожности	Военнослужащие-курсанты ВС РФ	Военнослужащие-курсанты ВС СРВ	Военнослужащие по призыву ВС РФ	Пациенты отделения гемодиализа
Холерик	Ситуационная тревожность	Высокая	46	38	82	26
	Ситуационная тревожность	Низкая	136	32	106	6
	Личностная тревожность	Высокая	38	54	110	20
	Личностная тревожность	Низкая	144	16	82	12
Сангвиник	Ситуационная тревожность	Высокая	74	54	78	20
	Ситуационная тревожность	Низкая	180	28	104	8
	Личностная тревожность	Высокая	60	68	46	10
	Личностная тревожность	Низкая	194	14	136	18
Флегматик	Ситуационная тревожность	Высокая	58	28	76	30
	Ситуационная тревожность	Низкая	66	22	48	6
	Личностная тревожность	Высокая	76	10	58	20
	Личностная тревожность	Низкая	48	40	66	16
Меланхолик	Ситуационная тревожность	Высокая	62	18	98	18
	Ситуационная тревожность	Низкая	76	16	50	14
	Личностная тревожность	Высокая	80	22	94	22
	Личностная тревожность	Низкая	58	12	54	10

При оценке результатов анкетирования по исследованию здоровьесберегающей комплаентности было установлено, что военнослужащие-курсанты с типом темперамента «меланхолик» и высоким уровнем личной и ситуационной тревожности, имевшие в исследуемом периоде повышенную среднегодовую частоту заболеваний ОРИ ВДП, несмотря на удовлетворительную самооценку своего здоровья, проявляли низкую медицинскую активность, обращаясь за медицинской помощью только при выраженных симптомах заболевания (ОШ = 5,07, ДИ = 2,3 – 11,2, $p = 0,027$).

Необходимо отметить, что в случае заболевания ОРИ ВДП в преддверии ответственного учебного (зачёт, экзамен) или служебного (наряд, дежурство в клинике) мероприятия указанные военнослужащие-курсанты из обеих групп предпочтут обязательное участие в данном мероприятии, а за медицинской помощью обратятся только в случае значительного ухудшения состояния (ОШ = 2,71; 95% ДИ = 1,23 – 3,92; $p = 0,013$).

Кроме того, были выявлены поведенческие факторы риска, хотя напрямую и не влияющие на возникновение инфекционной заболеваемости, но играющие выраженную роль в поддержании эпидемиологического неблагополучия. Так, военнослужащие-курсанты с типом темперамента «сангвиник» и «холерик» и низкими уровнями ситуационной и личностной тревожности, несмотря на возможность беспрепятственно получить медицинскую помощь, предпочтут обратиться за ней только при выраженных симптомах ОРИ ВДП и неудачном исходе самолечения (ОШ = 6,37; 95% ДИ = 2,8 – 10,3; $p = 0,009$). В то же время выполнение врачебных рекомендаций при инфекционных заболеваниях ими воспринимается как обязательное только при условии контроля со стороны командования (ОШ = 3,22; 95% ДИ = 1,94 – 7,05; $p = 0,011$). Аналогичное восприятие имеет для них и необходимость применять меры индивидуальной профилактики (проветривать комнату, принимать средства экстренной профилактики, носить маску и др.) в случае заболевания ОРИ ВДП лиц из ближайшего окружения (ОШ = 5,02; 95% ДИ = 1,71 – 14,06; $p = 0,023$).

При исследовании заболеваемости в группе военнослужащих по призыву установлено, что среди всех случаев развития внебольничной пневмонии 54,3% случаев связано с несвоевременным обращением за медицинской помощью лицами с типом темперамента «меланхолик» с низким уровнем личной и ситуационной тревожности, изначально заболевшими ОРИ ВДП (ОШ = 1,89; 95% ДИ = 1,03 – 4,08; $p = 0,037$).

Заболеваемость COVID-19 имела наибольшую актуальность для пациентов отделения гемодиализа, занимая вторую по величине долю (24,3%) в струк-

туре заболеваемости лиц данной группы и многократно превышая аналогичные доли в структуре заболеваемости групп военнослужащих.

Сравнительный анализ зарегистрированной заболеваемости COVID-19 с результатами определения типа темперамента, уровней личностной и ситуационной тревожности лиц данной группы показал, что она имела слабую корреляционную связь с типом темперамента «холерик» и «сангвиник» и низкими уровнями ситуационной и личностной тревожности ($r_s = 0,266$, $p = 0,022$ и $r_s = 0,270$, $p = 0,010$ соответственно).

При исследовании результатов анкетирования было установлено, что данные лица допускали нарушения, связанные с использованием масок и перчаток в общественном транспорте и в других общественных местах. Исследование показало наличие умеренного риска заражения COVID-19 в этих условиях ($OR = 2,705$; 95% ДИ = 1,91 – 4,73; $\chi^2 = 13,064$; $p < 0,001$ и $OR = 3,27$; 95% ДИ = 1,88 – 6,71; $\chi^2 = 6,37$; $p = 0,041$ соответственно). Нерегулярная обработка рук с использованием санитайзера характеризовалась для указанных лиц низким относительным риском заражения COVID-19 ($OR = 1,19$; 95% ДИ = 1,03 – 3,27; $\chi^2 = 1,33$; $p = 0,041$).

Представляет интерес тот факт, что в группе пациентов отделения гемодиализа зафиксирована максимальная среднемноголетняя доля гриппа (1,3%) и большая часть случаев (73,1%) выявлена в группах лиц, имеющих высокий уровень личностной и ситуационной тревожности вне зависимости от типа темперамента. Респонденты связывали это с желанием установить этиологию ОРИ ВДП, самостоятельно обращаясь в лабораторные организации за проведением соответствующих исследований.

Заключение

Таким образом, роль типа темперамента и уровней личностной и ситуационной тревожности в формировании инфекционной заболеваемости является поддерживающей и заключается в их определённом комплексном влиянии на поведенческие предпочтения человека, связанные с эпидемической ситуацией и осознанием или, наоборот, отрицанием необходимости выполнения мер профилактики и лечения.

С учётом изложенного, в рамках популяционной профилактики целесообразна работа с эмоциональными компонентами людей с высоким уровнем личностной и ситуационной тревожности и слабыми типами темперамента: информационное взаимодействие с людьми из ближайшего окружения (сослуживцы, друзья, члены семьи), формирование активной позиции человека по отношению к собственному здоровью, формирование активной позиции пациента по излечению за-

болеваний, приверженности лечению, профессиональная пропаганда медицинских знаний и основ здорового образа жизни.

В свою очередь, в целях повышения комплаентности целесообразно проводить психологическое консультирование пациентов, позволяющее выявить те факторы, которые могут оказывать отрицательное влияние на выполнение врачебных рекомендаций, доступно предоставлять необходимую профессиональную медицинскую информацию, обозначать конкретные ясные цели терапии, обсуждать отношение членов семьи человека к терапии, а также своевременно нивелировать возникающие сомнения и опасения по этому поводу.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 442-му окружному военному клиническому госпиталю, Департаменту профилактической медицины Вьетнама и Военному институту профилактической медицины Вьетнама за помощь при сборе данных.

Литература

1. Агзамова, Б.А. Характеристики и типы темперамента / Б.А. Агзамова // Мировая наука. – 2021. – Т. 54, № 9. – С.14 – 17.
2. Батаршев, А. В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности : практическое руководство по психологической диагностике / А.В Батаршев. – СПб.: Речь, 2005. – 208 с.
3. Дрень, Е.В. Особенности длительного ведения пациентки репродуктивного возраста после хирургической коррекции митрального клапана на фоне инфекционного эндокардита / Е.В. Дрень [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № S6. – С.15 – 16.
4. Ельцина, Е.А. Особенности течения заболеваний у детей и подростков с различным типом темперамента (обзор литературы) / Е.А. Ельцина [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – № 2. – С. 9 – 19.
5. Емельянов, В.Н. Эпидемиологическая оценка заболеваемости болезнями органов дыхания в образовательных организациях при помощи специализированного программного обеспечения / В.Н. Емельянов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 2. – С. 32 – 36.
6. Зобов, А.Е. Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей / А.Е. Зобов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 87 – 92.
7. Зобов, А.Е. Методические подходы к прогнозированию заболеваемости в военных образовательных организациях / А.Е. Зобов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 100 – 105.
8. Кормановская, Е.Б. Исследование функциональных механизмов адаптации к учебному процессу курсантов высшего военного учебного заведения: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13 / Кормановская Елена Борисовна. – Кострома, 2008. – 22 с.
9. Павленко, В.Б. Психофизиологические механизмы формирования и развития темперамента / В.Б. Павленко [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. – 2015. – Т. 67, № 1. – С. 144 – 156.
10. Попова, Ю.Н. Психофизиологические особенности военнослужащих / Ю.Н. Попова [и др.] // АНИ: педагогика и психология. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 361 – 363.
11. Слободская, Е.Р. Темперамент, социальные факторы и приспособление подростков / Е.Р. Слободская // Бюл. СО РАМН. – 2004. – № 2. – С. 107 – 113.
12. Солдатова, О.Г. Соотношение свойств темперамента с показателями функциональной активности желудочно-кишечного тракта / О.Г. Солдатова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 54 – 56.
13. Солдатова, О.Г. Взаимосвязь типологических особенностей темперамента, адаптационных реакций и уровня здоровья / О.Г. Солдатова, С.Н. Шилов, О.Л. Москаленко // Сибирское медицинское обозрение. – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 65 – 69.
14. Альмуханова, А.Б. Темперамент / А.Б. Альмуханова // Большая психологическая энциклопедия: самое полное современное издание: более 5000 психологических терминов и понятий. – М.: Эксмо, 2007. – 542 с.
15. Чапала, Т.В. Взаимосвязь типа темперамента с особенностями психоэмоционального состояния у женщин с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Т.В. Чапала, М. Иlich // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 239 – 252.
16. Deshpande S., Platt M.P., Aynsley-Green A. Patterns of the metabolic and endocrine stress response to surgery and medical illness in infancy and childhood // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21. – P. 359-361.
17. Kaplan R. F., Yang C. I. Sedation and analgesia in pediatric patients for procedures outside the operating room // Anesth. Clin. North Am. – 2002. – Vol. 20, № 1. – P 181-194.
18. Kehlet H. Surgical stress and outcome - from here to where? // Reg. Anesth. Pain Med. – 2006. – Vol. 31. – P. 47-52.

References

1. Agzamova B. A. Characteristics and types of temperament // World science. 2021. No. 9 (54). P. 14 - 17.
2. Batarshev A. V. Basic psychological properties and self-determination of personality: A practical guide to psychological diagnostics. St. Petersburg: Rech, 2005.
3. Dren' E. V. Features of long-term management of a patient of reproductive age after surgical correction of the mitral valve against the background of infective endocarditis / E. V. Dren', I. N. Lyapina, V. I. Ganyukov, A. V. Ivanova, A. N. Stasev, O. L. Barbarash, L. S. Barbarash // Cardiovascular therapy and prevention. 2023. No. S6. P. 15-16.
4. Yeltsin E. A. Features of the course of diseases in children and adolescents with different types of temperament (literature review) / E.A. Yeltsin, T.I. Ryabichenko, E.P. Timofeeva, G.A. Skosyrev, T.V. Kartseva // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. No. 2. P. 9 - 19.
5. Emelianov V.N. Epidemiological assessment of the incidence of respiratory diseases in educational organizations using specialized software / V.N. Emelianov, A.A. Kuzin, A.E. Zobov, V.V. Zakurdaev, A.A. Panov, D.Yu. Pishchugin, A.P. Yumanov, A.A. Zobova // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2023. No. 2. P. 32-36.
6. Zobov A.E. Features of the formation of the incidence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract among military personnel / A.E. Zobov, A.A. Panov, A.A. Kuzin, A.A. Kucherov, S.N. Nikishov, E.N. Kolosovskaya, S.V. Artebyakin // Journal of Infectology. 2020. Vol. 12. No. 4. Pp. 87-92.
7. Zobov A.E. Methodological approaches to predicting morbidity in military educational organizations / A.E. Zobov, A.A. Kuzin, R.G. Makiev, A.A. Zobova // Journal of Infectology. 2021. Vol. 13. No. 4. Pp. 100-105.

8. Kormanovskaya, E.B. Study of the functional mechanisms of adaptation to the educational process of cadets of a higher military educational institution: author's abstract. dis. ... cand. biol. sciences: 03.00.13 / Kormanovskaya Elena Borisovna. - Kostroma, 2008. - 22 p.
9. Pavlenko VB, Mikhailova AA, Dyagileva YuO, Orekhova LS Psychophysiological mechanisms of formation and development of temperament // Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Sociology. Pedagogy. Psychology. 2015. No. 1 (67). P. 144-156.
10. Popova YuN Psychophysiological characteristics of military personnel / YuN Popova, KV Karabin, EF Kuzyomina, SV Kabanova // ANI: pedagogy and psychology. 2017. No. 4 (21). P.361 – 363.
11. Slobodskaya E. R. Temperament, social factors and adaptation of adolescents / E. R. Slobodskaya // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2004. No. 2. P. 107-113.
12. Soldatova O. G., Pats Yu. S., Savchenkov Yu. I., Medvedev V. S. Correlation of temperament properties with indices of functional activity of the gastrointestinal tract // Siberian Medical Review. 2012. No. 3 (75). P. 54-56.
13. Soldatova O. G., Shilov S. N., Moskalenko O. L. Interrelation of typological features of temperament, adaptive reactions and health level // Siberian Medical Review. 2007. No. 2 (43). P. 65-69.
14. Temperament. // The Great Psychological Encyclopedia: the most complete modern edition: more than 5000 psychological terms and concepts. / A. B. Almukhanova et al. Moscow: Eksmo, 2007. 542 p.
15. Chapala TV, Ilich M. The relationship between the type of temperament and the characteristics of the psychoemotional state in women with diseases of the gastrointestinal tract // Personality in a changing world: health, adaptation, development. 2023. Vol. 11, No. 3 (42). P. 239 - 252
16. Deshpande S., Platt M.P., Aynsley-Green A. Patterns of the metabolic and endocrine stress response to surgery and medical illness in infancy and childhood // Crit. Care Med. 1993. Vol. 21. P. 359-361.
17. Kaplan R. F., Yang C. I. Sedation and analgesia in pediatric patients for procedures outside the operating room // Anesth. Clin..North Am. 2002. Vol. 20, No. 1. P 181-194.
18. Kehlet H. Surgical stress and outcome - from here to where? //Reg. Anesth. Pain Med. 2006. Vol. 31. P. 47-52.

Авторский коллектив:

Зобов Андрей Евгеньевич – преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-950-031-84-26

Кузин Александр Александрович – начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор

Ле Ван Хыонг – адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; ассистент кафедры военной эпидемиологии Военно-медицинской академии Вьетнама

Панов Александр Александрович – старший ординатор терапевтического отделения (на 42 койки с неврологическими и кожно-венерологическими палатами) 442-го окружного военного клинического госпиталя, филиал № 14

Соловова Наталья Юрьевна – заведующий отделением гемодиализа Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Дианова Наталья Львовна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела (медико-психологического сопровождения) НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Попова Анна Вячеславовна – преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова



ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко^{1,2}, Е.Н. Прийма², В.В. Скворода^{1,2}, В.В. Ветров², М.М. Ремизов³, Г.Ф. Трифонова¹, И.П. Федуняк⁴

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

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

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

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Immunological efficacy of hepatitis B vaccine

E.V. Eesaulenko^{1,2}, E.N. Prijma², V.V. Skvoroda^{1,2}, V.V. Vetrov², M.M. Remizov³, G.F. Trifonova¹, I.P. Fedunjak⁴

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

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

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

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать изменения напряженности гуморального иммунитета против гепатита В в зависимости от длительности поствакцинального периода для оценки эффективности вакцинации и факторов, влияющих на нее.

Материалы и методы: исследование проведено методом анкетирования, в ходе которого собран эпидемиологический анамнез у 409 обследованных, не инфицированных вирусом гепатита В. Сведения о вакцинации против гепатита В подтверждалась медицинской документацией, в том числе формой №156/у-93. Всем добровольцам проведен вакцинальный аудит, включающий определение вакцинального статуса против гепатита В, наличия нарушений в схеме вакцинации, дозировок, определение серии вводимого препарата и даты введения вакцины. В работе использованы эпидемиологические и статистические методы исследования.

Результаты: возраст обследуемых в среднем составил $21,8 \pm 2,7$ лет (18–36). В анализируемой выборке своевременная вакцинация (первые 24 ч жизни) проведена в 3,4% случаев, на первом году жизни в 7,9% и в возрасте 2 лет в 9,9%. Наибольший процент привитых (42,1%) пришелся на детей 7–11 лет. У взрослых охват вакцинацией (1,8%) был минимальным. Длительный поствакцинальный иммунитет (17 лет) установлен у привитых в первые 3 года жизни. У вакцинированных полной схемой напряженный иммунитет сохранился свыше 20 лет в 100% случаях. После ревакцинации высокий защитный титр антител наблюдался в первые 5 лет и составил 101–1000 мМЕ/мл в 55,56%. Снижение защитного титра антител у ревакцинированных лиц отмечено спустя 11–15 лет, доля неиммунных составила 33,3%.

Заключение: длительный поствакцинальный иммунитет сформировался у вакцинированных в первые

Abstract

Aim: Analyse changes in the intensity of humoral immunity against hepatitis B depending on the duration of the post-vaccination period to assess the effectiveness of vaccination and factors affecting it.

Materials and methods. The study was conducted by questionnaire method, during which an epidemiological history was collected from 409 persons aged 18 to 36 years who were not infected with hepatitis B virus. Absence of data on vaccination or presence of HBV markers was an exclusion criterion. Information about hepatitis B vaccination was confirmed by medical documentation, including form No. 156/u-93. All volunteers underwent vaccine audit, including determination of HBV vaccination status, presence of irregularities in the vaccination regimen, dosage, determination of the series of the administered preparation and date of vaccine administration.

Epidemiological and statistical methods of research (software product 'WinPepi' (version 11.65)) were used in the work. When assessing the statistical significance of differences in the compared epidemiological indicators, the 95% confidence interval was taken into account.

Results. Among the subjects aged 18–36 years (21.8 ± 2.7), timely vaccination (within the first 24 hours of life) was performed in 3.4% ($n=13$) of cases, 7.9% ($n=30$) were vaccinated in the first year of life and 9.9% ($n=38$) between one and two years of age. The highest percentage of vaccinated (42.1%) were children aged 7–11 years. The lowest vaccination coverage was determined among adults – 1.8%. Long-term post-vaccination immunity (17 years) was established in the subjects whose age of vaccination coverage was the first three years of life. In those vaccinated with the full scheme, intense immunity is maintained for over 20 years in 100% of cases. After revaccination, a high protective antibody titer was observed in the first five years and amounted to 101–1000

3 года жизни. У привитых по схеме 0–1–6 напряженный иммунитет сохранялся свыше 20-лет. При нарушении схемы вакцинации иммунологический ответ ослабевал. Необходимость введения бустерной дозы возникала через 11–15 лет.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинация, поствакцинальный период, напряженность, поствакцинальный иммунитет.

Введение

Согласно Глобальному «Докладу ВОЗ по вирусным гепатитам за 2024 г.», несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации и снижение заболеваемости гепатита В (ГВ), в 2022 г. зарегистрировано 1,2 млн новых случаев инфицирования по сравнению с 1,5 млн в 2019 г. В структуре смертности от парентеральных гепатитов лидирует ГВ (до 83% случаев), а за последние 5 лет показатель смертности от его исходов и осложнений увеличился с 1,1 млн до 1,3 млн [1].

Многолетней практикой отечественных и зарубежных специалистов доказано, что вакцинопрофилактика – наиболее безопасный и эффективный способ защиты от инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) [2–4]. В настоящее время не вызывает сомнений, что полный законченный курс вакцинации предотвращает развитие заболевания при контакте с инфицированным и снижает тяжесть клинического течения, предупреждая возможный переход в хроническую стадию (10%) или летальный исход (1%) [4–6].

В Российской Федерации (РФ) кампания по вакцинации против ГВ была начата в 1989 г. после регистрации рекомбинантной вакцины Энджерикс® В (Engerix B, Бельгия). В первую очередь вакцинации подлежали группы высокого риска инфицирования ВГВ: медицинские работники, дети, рожденные от инфицированных матерей (HBsAg «+»), пациенты отделений гемодиализа и контактные из эпидемических очагов [7–9]. Несмотря на принимаемые в те годы меры, охват профилактическими прививками групп риска оставался низким и не превышал 1%. С 1997 г. в Национальный календарь профилактических прививок включена вакцинация против ГВ детей первого года жизни и подростков 13 лет, что в последующем было закреплено Федеральным законом от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» [10–12]. В 2006 г. для увеличения охвата вакцинацией в рамках Нацио-

mIU/ml in 55.56 % of cases and more than 1000 mIU/ml in 11.11 %. A decrease in the protective antibody titer in those who received revaccination was noted after 11–15 years, when the proportion of non-immune individuals was 33.3 %.

Conclusion. Long-term post-vaccination immunity was formed with vaccination coverage in the first three years of life. In those vaccinated with the full scheme, intense immunity was maintained for over 20 years. If the vaccination scheme is violated, the immunological response weakens and revaccination is required. The need for a booster dose occurs after 11–15 years.

Key words: hepatitis B, vaccination, post-vaccination period, immunity intensity, post-vaccine immunity.

нального приоритетного проекта «Здоровье» принята программа массовой вакцинации населения против ГВ. В течение 2006–2007 гг. кумулятивное число привитых составило 18,5 млн в возрасте от 1 года до 55 лет.

Результатом программы массовой вакцинации стало значимое снижение заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ), а именно с 2006 по 2023 г. уровень снизился в 42,1 раза (с 13,9 до 0,33 случаев на 100 тыс. населения) [9,13]. По литературным данным, наибольшее влияние специфическая профилактика оказала на интенсивность эпидемического процесса при ОГВ. Параллельно наметился тренд на снижение заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ), на 31.12.2023 в РФ насчитывалось более 300 тыс. пациентов, инфицированных ВГВ, при постоянном росте кумулятивного числа ежегодно [2, 13–15].

За 30-летний опыт вакцинации против ГВ отечественные и зарубежные специалисты так и не пришли к единому мнению о длительности протективного поствакцинального иммунитета и факторах, которые на него влияют [4,13,16,17].

Основным показателем защищенности организма от инфицирования ВГВ является уровень поствакцинальных антител класса IgG к HBsAg (анти-HBs). Специалисты указывают на то, что маркером защитного действия вакцины служит наличие анти-HBs в концентрациях не менее 10 мМЕ/мл в течение первых 3 месяцев после введения последней дозы [4, 9, 19]. Для оценки продолжительности напряженности поствакцинальной защиты и влияния персистенции анти-HBs в защитных концентрациях на иммунитет у взрослых необходимы дополнительные исследования [19, 20].

Цель исследования – проанализировать изменения напряженности гуморального иммунитета против ГВ в зависимости от длительности поствакцинального периода для оценки эффективности вакцинации и определения факторов, влияющих на нее.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера и Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Исследование проводилось в период с 2019 по 2024 г.

Данные получены в одномоментном режиме исследования со сбором эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни методом анкетирования. Общее число участников составило 409 лиц в возрасте 18–36 лет ($21,8 \pm 2,7$), не имеющих в анамнезе ВГВ-инфекцию.

Сведения о вакцинации против ГВ у всех подтверждены с помощью анализа медицинской документации №156/у- 93 (сертификат о профилактических прививках).

Дополнительно проводился вакцинальный аудит, включающий определение вакцинального статуса против ГВ, наличия нарушений в схеме вакцинации, дозировки, определение серии вводимого препарата и даты введения вакцины.

Собраны образцы крови у всех участников для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) маркеров ВГВ: HBsAg с использованием набора реагентов «ДС-ИФА-HBsAg», HBcore класса IgG – набора реагентов «ДС-ИФА-АНТИ-HBc» («Диагностические системы»). Детекция ДНК ВГВ проведена методом ПЦР коммерческим набором «АмплиСенс® HBV-FL». Оценка уровня и направленности специфического иммунитета проводилась количественным определением анти-HBs иммунохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i1000SR («Abbott», США) с помощью набора реагентов anti-HBs-AUSAB Reagent for Abbott Architect™ – 100 tests. Максимальная чувствительность до 1000 мМе/мл.

Отсутствие данных о вакцинации или наличие маркеров ВГВ являлось критерием исключения из дальнейшего обследования.

Проанализированы данные государственной статистической отчетности по инфекционной заболеваемости в РФ (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») и аналитических таблиц, разработанных специалистами Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии и Национального центра по мониторингу за возбудителями инфекционных заболеваний в Северо-Западном федеральном округе Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.

В работе использованы эпидемиологические и статистические методы исследования (про-

граммный продукт «WinPepi» (версия 11.65)). При оценке статистической значимости различий сравниваемых эпидемиологических показателей учитывали 95% доверительный интервал.

Статистическую обработку первичных данных проводили с использованием общепринятых методов статистики. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Работа выполнена в соответствии с этическими стандартами и принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в отношении этических медицинских исследований. У всех участников получено подписанное добровольное информированное согласие и разрешение на обработку персональных данных.

Результаты исследования

Для исключения вероятности инфицирования всем участникам проведен анализ на наличие/отсутствие HBsAg и ДНК ВГВ – данные маркеры не обнаружены ни в одном образце. У 3 обследуемых выявлены антитела HBcore класса IgG, косвенно свидетельствующие о перенесенном ОГВ. Анамнестически получены сведения, что данным участникам был проведен полный курс вакцинации против ГВ, однако предвакцинальный скрининг на маркеры ВГВ не проводился. В связи с отсутствием необходимого обследования достоверно установить, когда возникло инфицирование, не представлялось возможным.

В ходе определения документированной привитости установлено, что общий охват вакцинацией против ГВ из 406 обследуемых составил 93,2% (ДИ 95%. 91,17–95,89%) (n = 378). Иммунопрофилактика не проведена у 10 – 2,4% (ДИ 95%. 1,6–4,3%) от общего числа обследуемых. При детальном анализе выявлено, что у 2 были медицинские противопоказания (0,5%), в 2 случаях (0,5%) в сертификат профилактических прививок приложен отказ от вакцинации, у 18 – 4,4% (ДИ 95%, 2,7–6,7%) случаев вакцинальный статус не установлен. Из дальнейшего исследования были исключены те, у кого отсутствовали данные об иммунопрофилактике или имелись признаки инфицирования ВГВ.

Установлено, что плановая вакцинация проводилась в разном возрасте. Далее проведено ранжирование обследуемых в зависимости от возраста, в котором проводилась вакцинация, данные представлены на рисунке 1.

В анализируемой выборке своевременная вакцинация (первые 24 ч жизни) проведена в 3,4% (n=13) случаев. Наибольший процент привитых (52,5%) приходился на детей 7–11 лет. Наименьший охват вакцинацией определен у взрослых, и их доля составила 1,8%.

Далее определено влияние возраста первичной вакцинации на формирование поствакцинально-

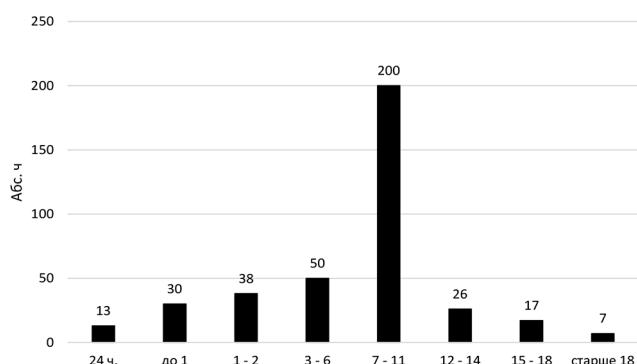


Рис. 1. Возрастное распределение проведенной вакцинации против гепатита В

го иммунитета. Анализ осуществлялся, исходя из проводимых мероприятий по иммунопрофилактике ГВ в РФ. В результате было сформировано 3 периода: начало первого соответствовало году включения вакцинации в национальный календарь профилактических прививок – 1998 г. Начало второго определено в соответствии со сроками реализации приоритетного национального проекта (ПНП) «Здоровье» (2006–2010 гг.). С 2011 г., согласно распоряжению президента РФ, появились региональные программы по вакционопрофилактике ГВ, реализуемые по настоящее время и соответствующие третьему периоду, данные приведены в таблице.

В зависимости от среднего возраста первично вакцинированных длительность поствакцинального периода была различной. Максимальный иммунный ответ наблюдался у лиц, вакцинированных в 2006–2010 гг. (300–350 МЕ) и имел продолжительность 12 лет. У вакцинированных в 1998–2005 гг. возраст вакцинации составил первые 3 года жизни, титр защитных антител составил в среднем 200–250 МЕ, а длительность иммунного ответа сохранялась в течение 17 лет. Самый низкий уровень протекции наблюдался в группе, где возраст первичной вакцинации составил 14–15 лет. Число серопозитивных во всех исследуемых группах превышало 50%, однако в детском возрасте иммунная система оказалась более «пластичной» с лучшей ответной реакцией

на введение вакцины, что подтверждается формированием более длительного и напряженного поствакцинального иммунитета.

Последующее детальное изучение степени серологической защищенности у обследуемых показало, что высокий уровень протекции к ВГВ достигнут в 15,0% (n = 61) случаев. У 224 участников установлена средняя и слабая степень защищенности от инфицирования ВГВ: 42,8% (n = 125) и 25,9% (n = 99). Также определено, что доля имеющих защитный уровень анти-HBs достоверно преобладала над теми, у кого протективный иммунитет не был достигнут: 83,7% (n = 266) и 16,3% (n = 62), $p \leq 0,05$.

По результатам вакцинального аудита оценивалось влияние схемы вакцинации на формирование иммунной защиты. Распределение обследуемых на группы проведено в зависимости от кратности и наличия/отсутствия нарушений в схеме вакцинации. В результате сформированы 3 группы: первую (n = 330) составили те, у кого был проведен полный курс вакцинации по схеме 0–1–6 – 85,7% (ДИ 95%, 75,33% – 82,97%) от общего числа; вторая группа – 16 участников, имеющих ревакцинацию в анамнезе – 5,2% (ДИ 95%, 2,94% – 6,95%) и третья – с нарушениями схемы вакцинации (пропущена третья доза вакцины) – 9,1% (ДИ 95%, 6,41% – 11,78%) (n = 35).

Для более точного определения уровня серопротекции проведен сравнительный анализ уровня анти-HBs в зависимости от схемы проведенной вакцинации (рис. 2).

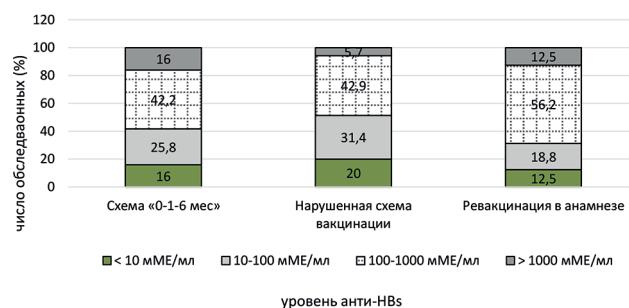


Рис. 2. Распределение уровня анти-HBs в зависимости от схемы вакцинации против гепатита В

Таблица

Эффективность охвата вакцинацией в разные временные периоды

Период вакцинации (годы)	Число лиц	Средний возраст ($p \leq 0,05$)	Средний период поствакцинального иммунитета ($p \leq 0,05$)	Средние значения иммунитета (МЕ)	Число серопозитивных по анти-HBs (%, абс. ч)
1998–2005	109	2,9±0,3	17,4 ± 2,72	200–250	67 (61,5%)
2006–2010	221	9,0±0,1	12,47±2,4	300–350	201 (91,0%)
2011–2023	51	14,6±0,5	8,1±3,8	150–200	39 (76,5%)

Группой с высоким уровнем серопротекции были участники, получившие бустерную дозу вакцины (87,5%) и вакцинированные трехкратно (84,0%). Обследуемые с нарушенной схемой вакцинации в 80,0% случаев имели протективный уровень защиты.

Сравнительное исследование напряженности постvakцинального иммунитета для определения влияния схемы вакцинации на длительность проведены в 2 параллельных группах: первая включила участников, получивших вакцину по схеме 0–1–6 (1 группа); вторая – с нарушениями схемы вакцинации (2 группа). Результаты представлены на рисунке 3.

В обеих группах во всех периодах постvakцинального иммунитета преобладал средний уровень анти-HBs, находящийся в диапазоне 100–1000 мМЕ/мл. Самая высокая доля серопревалентности (уровень анти-HBs > 1000 мМЕ/мл) наблюдалась при длительности постvakцинального иммунитета 11–15 лет и достоверно преобладала в первой группе: 22,54% (ДИ 95%. 17,30% – 28,51%) и 6,67% (ДИ 95%. 0,33% – 28,73%), $p \leq 0,05$.

Высокий показатель протекции (более 1000 мМЕ/мл) установлен в диапазоне 16–20 лет в обеих группах: 8,62% (ДИ 95%. 3,29% – 18,37%) и 8,63% (ДИ 95%. 0,42% – 34,75%) ($p \leq 0,05$), разница статистически не значима. Определено, что в период свыше 20 лет у привитых по схеме 0–1–6 сохранялся иммунитет в 100% случаях. При нарушении схемы вакцинации в 35,48% (ДИ 95%. 22,94% – 56,51%) случаев иммунологический ответ стал ниже порога серопротекции (менее 10 мМЕ/мл) и только у 61,29% (ДИ 95%. 67,71% – 1000 мМЕ/мл) и только у 61,29% (ДИ 95%. 67,71% –

92,75%) участников сохранился защитный титр против ГВ.

В группе, получившей полную схему вакцинации, выявлено 16,0% (ДИ 95%. 12,12% – 19,99%) с защитным титром антител ниже протективного уровня и которым необходимо провести ревакцинацию. Для установления наиболее оптимальных сроков введения бустерной дозы вакцины была проанализирована напряженность иммунитета в группе лиц с ревакцинацией в анамнезе. Высокий защитный титр антител наблюдался в первые 5 лет после ревакцинации: 10–100 мМЕ/мл у 33,33% (ДИ 95%, 9,27% – 66,76%) исследуемых, 101–1000 мМЕ/мл в 55,56% (ДИ 95%, 24,04% – 83,95%) случаев и более 1000 мМЕ/мл у 11,11% (ДИ 95%, 0,56% – 43,86%). С течением времени защитный титр снижался и через 6–10 лет доля неиммунных составила 25%, а через 11–15 вырастает до 33,3%.

Обсуждение

Иммунопрофилактические мероприятия против ГВ ранее не иммунизированных начались только с 2006 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» (2006–2010 гг.). После его завершения опубликованы работы, подтверждающие высокую иммунологическую эффективность массовой вакцинопрофилактики против ГВ [20, 21]. Как и в проводимом исследовании, авторы отмечали высокую напряженность постvakцинального иммунитета у лиц, привитых полной схемой [20, 22–24]. По данным исследования, проведенного в Москве в 2010 г., у иммунизированных в 78,5% случаев через 6–7 лет после завершения курса

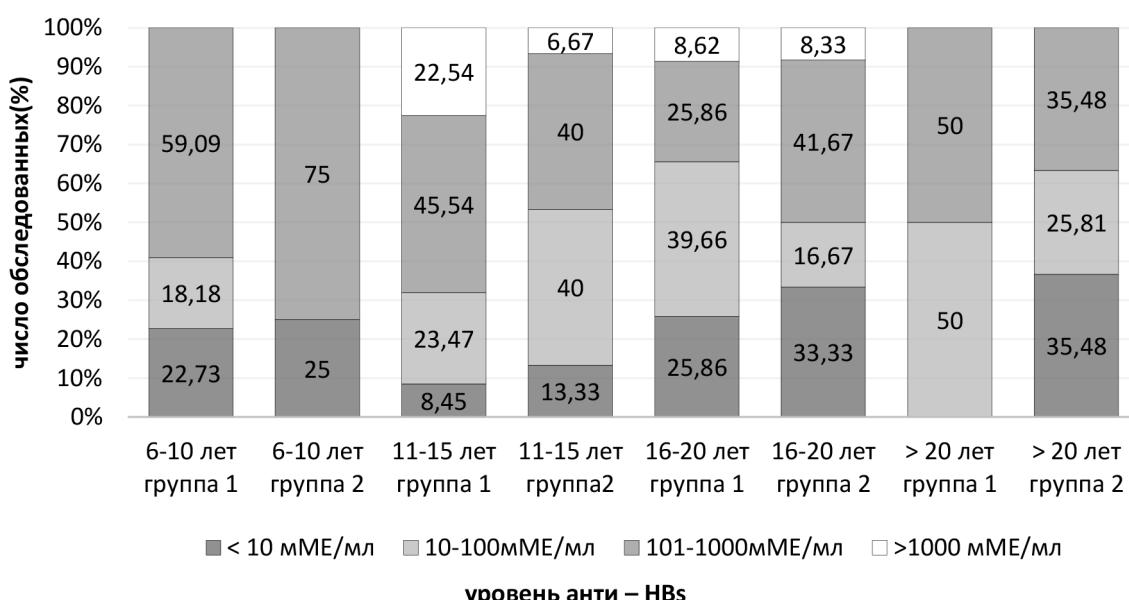


Рис. 3. Напряженность иммунитета у лиц со схемой вакцинации 0–1–6 (группа 1) и нарушенной схемой (группа 2) в зависимости от длительности постvakцинального периода

вакцинации сохранялся защитный титр анти-HBs [13]. В настоящее время, согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ, для вакцинации детей первых лет жизни применяют трехдозовую схему, так же, как и для детей старшего возраста, подростков и взрослых. Данная схема формирует защитный уровень анти-HBs у 95% здоровых младенцев и у 90% взрослых, не достигших 40 лет [23, 24]. Наличие нарушений в схеме вакцинации, по данным литературы, не гарантирует формирование длительного и напряженного постvakцинального иммунитета [19, 23]. Со временем у лиц с наличием нарушений в проведении вакцинации уровень анти-HBs может снизиться быстрее, чем у иммунизированных «полной схемой» [18 – 20].

В США в 2018 г. проводилось исследование, по результатам которого установлено, что у лиц с нарушенной схемой вакцинации от ГВ спустя длительный постvakцинальный период (более 5 лет), часто происходит снижение анти-HBs ниже защитного уровня. Также в данном исследовании подтверждено, что уже после однократного введения вакцины (бустерной дозы) в 97% случаев происходит увеличение анти-HBs [25]. Основываясь на данных, указывающих на иммунную память и защиту от инфекции в течение 30 лет после полной первичной вакцинации, ВОЗ не рекомендует проводить ревакцинацию у адекватно вакцинированных иммунокомпетентных детей и взрослых [1]. В 2016 и 2024 гг. были опубликованы результаты исследований, проведенных на Аляске, по результатам которых длительность постvakцинального иммунитета у лиц, прошедших полную схему вакцинации в младенчестве, была больше, чем у привитых взрослых. Постvakцинальный иммунитет сохранялся на протяжении 30 лет в большинстве случаев, и ревакцинация не требовалась. Однако у участников уже через 8 – 9 лет наблюдения протективный иммунитет снижался ниже 10 мМЕ/мл, что требовало введение бустерной дозы вакцины [26]. Схожие результаты были получены китайскими учеными [27]. Американские исследователи предлагают лицам, находящимся в группе риска по инфицированию ВГВ, проводить ревакцинацию в обязательном порядке [25, 27]. Несмотря на полученные результаты многолетних исследований, нет единого мнения, сколько лет сохраняется протективный иммунитет. Специалисты разных стран считают, что введение бустерной дозы вакцины необходимо всем, у кого происходит снижение анти-HBs ниже защитного уровня [14, 25 – 28].

Заключение

Формирование протективного иммунитета против ГВ зависит от схемы вакцинации. В группе обследуемых, привитых по схеме, рекомендован-

ной Министерством здравоохранения РФ (0 – 1 – 6), иммунологическая защита сохранялась свыше 20 лет в 100% случаев. Длительный напряженный иммунитет (до 17 лет) сформировался у лиц, получивших полную схему вакцинации в возрасте от 1 месяца до 3 лет жизни. При нарушении схемы вакцинации установлено снижение постvakцинального иммунитета в течение 11 – 15 лет, что требует введения бустерной дозы.

Литература

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet] [cited 11 nov. 24] Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240091672>.
2. Скворода, В.В. Серо-эпидемиологическая характеристика постvakцинального иммунитета против гепатита В у лиц молодого возраста в Санкт-Петербурге / В.В. Скворода, Д.А. Васильева // Вестник НовГУ. 2022. – Сер.: Медицинские науки. -Т. 129 №4. – С.51 – 54.
3. Romano' L. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements / Romano' L, Zanetti, A.R.//Viruses. 2022. – V. 14 №7. – P.1515.
4. Ткаченко, Н.Е. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В / Н.Е. Ткаченко, Д.С. Ясаков, А.П. Фисенко и др.//Российский педиатрический журнал. 2020. – Т. 5 №23. – С. 313 – 317.
5. Шилова, И.В. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, Н.А. Ефремова и др. // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. – Т. 21 № 3. – С. 403-409.
6. Полянина, А.В. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у населения крупного города европейской части России / А.В. Полянина, Т.Н. Быстрова, А.А. Залесских // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2019. – Т. 321 № 12. – С. 62-65.
7. Лялина, Л.В. Реализация программы элиминации вирусного гепатита В на Северо-западе России: результаты и перспективы / Л.В. Лялина, Е.В. Эсауленко, Е.В. Хорькова и др.// Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов: статья в сбор. науч. Конф. Москва. 2022.-С.423.
8. Лялина, Л.В. Результаты реализации программы элиминации вирусного гепатита В на Северо-западе России / Л.В. Лялина, Е.В. Эсауленко, Е.В. Хорькова и др. // Инфекция и иммунитет. 2021. – Т. 11 – № 5. – С. 875-886.
9. Эсауленко Е.В. Иммуногенность вакцины против гепатита В третьего поколения (PRE-S1/PRE-S2/S) / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, К.А. Захаров и др. // Инфекция и иммунитет. 2018. – Т. 8. № 1. – С. 71-78.
10. Приказ Минздрава РФ от 18.12.1997 г. № 375 «О календаре профилактических прививок» [Интернет]. [Дата обращения: 20. окт.2024]: <https://base.garant.ru/4173803/>
11. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.1998 N 157-ФЗ. [Интернет]. [Дата обращения: 20. окт.2024]: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20315.
12. Шахгильдян И.В. Современные эпидемиологические особенности и состояние вакцинопрофилактики гепатита В в Российской Федерации/ Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Хухлович П.А. и др.// Детские инфекции. 2005, Т.4 №2. С. 3-10.
13. Эсауленко, Е.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации / Е.В. Эсауленко, Л.В. Лялина, А.В. Семенов и др.// Аналитический выпуск. 2018. – №11. – С. 112.

14. Шулакова, Н.И. Итоги массовой иммунизации против гепатита В / Н.И.Шулакова // Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО. 2016.- Т279 №6.- С.49-53.
15. Магомедова, С.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатитов В и дельта в Республике Дагестан / С.А. Магомедова, В.В. Макашова, Е.А. Арбулиева и др./// Журнал инфекциологии. 2023. – Т. 15 № 3. – С. 77-82.
16. Mohanty P. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. Asian Pac / P. Mohanty, P. Jena, L. Patnaik // J Cancer Prev.2020. – V. 21 № 12. – P. 3453-3459.
17. Zhao H. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: Yes or no? / Zhao H, Zhou YH // Hum Vaccin Immunother. 2018. – V.14 № 2.- Р. 456-463.
18. Скворода, В.В. Сравнительная характеристика программ вакцинации против гепатита В в Российской Федерации и Гвинейской Республике / В.В. Скворода, С. Бумали, Е.Н. Прийма, Е.В. Эсауленко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии – 2023. Т. 15, № 1.- С. 89-91.
19. Высоцкая, В. С. Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь / В. С. Высоцкая, А. Н. Волченко, Н. Д. Коломиец, О. Н. Романова, И. Н. Глинская // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019.- Т18, № 1. – С. 26-33.
20. Рубис, Л.В. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В / Журнал инфекциологии. – 2020. – Т. 12, № 2. С. 71-78.
21. ВОЗ. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017./ВОЗ // Еженедельный эпидемиологический бюллетень – 2017. – Т. 92, №27.- С.369-392.
22. Шилова, И.В. Оценка долгосрочной эффективности иммунизации против гепатита В в рамках Национального календаря прививок / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, С.М. Харит // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 49 – 51.
23. Еремеева, Ж.Г. Анализ эффективности специфической профилактики гепатита В в группе риска / Ж.Г. Еремеева // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2019. – № 3. – С. 39 – 46.
24. Чуланов, В.П. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В / В.П. Чуланов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. – Т.4 №95. – С. 22 – 27.
25. Акимкин, В.Г. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В / В.Г. Акимкин, Т.А. Семененко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. – Т.4 №95. С. 52 – 57.
26. Макарова С.Г. Вакцинопрофилактика гепатита В у детей/ С.Г. Макарова, И.В. Давыдова, М.Г. Галицкая, Н.Е. Ткаченко. – М.: Полиграфист и издатель, 2021. – 72 с.
27. James W Keck, Lisa R Bulkow, Gregory A Raczniak et al. Hepatitis B virus antibody levels 7 to 9 years after booster vaccination in Alaska native persons. Clin Vaccine Immunol. 2014. – Т. 21 № 9. – С. 1339-42.
28. Bruce M.G. Correction to: Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. / M.G. Bruce., D. Bruden., D.A. Hurlburt., C.L.Zanis et al.// Infect Dis. 2024. – V. 230 №2. – P.504.
29. Yu-Liang Zhao. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination / Yu-Liang Zhao, Bi-Hua Han, Xin-Jiang Zhang et al. // Infect Dis. 2019. V.19 № 1. – P. 482.
30. Bruce MG, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose./ M.G. Bruce., D. Bruden., D.A. Hurlburt., C.L.Zanis et al. // J Infect Dis. 2016. – V. 214 №1. – P.16-22.
- References**
1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries[Internet] [cited 11 nov. 24] Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240091672>.
 2. Skvoroda, V.V. Sero-jepidemiologicheskaja harakteristika postvakcinal'nogo immuniteta protiv hepatita V u lic molodogo vozrasta v Sankt-Peterburge / V.V. Skvoroda, D.A. Vasil'eva // Vestnik NovGU. 2022. – Ser.: Medicinskie nauki. -T. 129 №4. – S.51 – 54.
 3. Romano' L. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements / Romano' L, Zanetti, A.R.//Viruses. 2022. – V. 14 №7. – P.1515.
 4. Tkachenko, N.E. Aktual'nye problemy vakcinoprofilaktiki hepatita V / N.E. Tkachenko, D.S. Jasakov, A.P. Fisenko, S.G. Makarova //Rossijskij pediatriceskij zhurnal. 2020. – T. 5 №23. – S. 313 – 317.
 5. Shilova, I.V. Uspehi i problemy profilaktiki hepatita V u detej. Novye puti reshenija / I.V. Shilova, L.G. Gorjacheva, N.A. Efremova, E.V. Jesaulenko // Medicina jekstremal'nyh situacij. 2019. – Т. 21 № 3. – S. 403-409.
 6. Poljanina, A.V. Ocenna populacionnogo immuniteta k virusu hepatita V u naselenija krupnogo goroda evropejskoj chasti Rossii / A.V. Poljanina, T.N. Bystrova, A.A. Zalesskikh // Zdorov'e naselenija i sreda obitanija – ZNiSO. 2019. – Т. 321 № 12. – S. 62-65.
 7. Ljalina, L.V. Realizacija programmy jeliminacii virusnogo hepatita V na Severo-zapade Rossii: rezul'taty i perspektivy / L.V. Ljalina, E.V. Jesaulenko, E.V. Hor'kova, S.L. Plavinskij, O.Ju. Rishnjak i dr.// Materialy XII S #ezda Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo obshhestva jepidemiologov, mikrobiologov i parazitologov: stat'ja v sbor. nauch. Konf. Moskva. 2022.-S.423.
 8. Lyalina, L.V. Rezul'taty realizacii programmy jeliminacii virusnogo hepatita V na Severo-zapade Rossii / L.V. Ljalina, E.V. Esaulenko, E.V. Hor'kova, K.E. Novak, Ju.V. Ostankova i dr. // Infekcija i immunitet. 2021. – Т. 11 № 5. – S. 875-886.
 9. Esaulenko E.V. Immunogennost' vakciny protiv hepatita V tret'ego pokolenija (PRE-S1/PRE-S2/S)/ E.V. Jesaulenko, A.A. Suhoruk, K.A. Zaharov, A.A Jakovlev // Infekcija i immunitet. 2018. – Т. 8. № 1. – S. 71-78.
 10. Prikaz Minzdrava RF ot 18.12.1997 g. № 375. [Internet]. [Data obrashchenija: 20. okt.2024] : <https://base.garant.ru/5365060>.
 11. Federal'nyj zakon "Ob immunoprofilaktike infekcionnyh boleznej" ot 17.09.1998 N 157-FZ. [Internet]. [Data obrashchenija: 20. okt.2024]: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_20315.
 12. Shakhgildyan I.V. Modern epidemiological features and the state of vaccine prophylaxis of hepatitis in the Russian Federation / Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Hukhlovitch P.A., Ershova O.N. and others // Children's Infections. 2005, Т.4 №2. С. 3-10.
 13. Esaulenko, E.V., Virusnye hepatity v Rossijskoj Federaci / E.V. Jesaulenko, L.V. Ljalina, A.V. Semenov, G.F. Trifonova i dr.// Analiticheskij vypusk. 2018. – №11. – S. 112.
 14. Shulakova, N.I. Itogi massovojoj immunizacii protiv hepatita V / N.I.Shulakova // Zdorov'e naselenija i sreda obitanija – ZNISO. 2016.- Т279 №6.- S.49-53.
 15. Magomedova, S.A. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika hepatitov V i del'ta v Respublike Dagestan / S.A. Magomedova, V.V. Makashova, E.A. Arbulieva, Z.G. Tagirova, A.A. Karlsen i dr.// Zhurnal infektologii. 2023. – Т. 15 № 3. – S. 77-82.

16. Mohanty P. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. Asian Pac / P. Mohanty, P. Jena, L. Patnaik // J Cancer Prev.2020. – V. 21 № 12. – P. 3453-3459.
17. Zhao H.. Revaccination against hepatitis B in late teenagers who received vaccination during infancy: Yes or no? / Zhao H, Zhou YH // Hum Vaccin Immunother. 2018. – V.14 № 2.- P. 456-463.
18. Skvoroda, V.V. Sravnitel'naja harakteristika programm vakcinacii protiv hepatita V v Rossijskoj Federacii i Gvinejskoj Respublike / V.V. Skvoroda, S. Bumali, E.N. Prijma, E.V. Jesaulenko // VICH-infekcija i immunosupressii.- 2023. T. 15, № 1.- S. 89-91.
19. Vysockaja, V. S. Vlijanie vakcinacii na jepidemicheskij process virusnogo hepatita V v Respublike Belarus' / V. S. Vysockaja, A. N. Volchenko, N. D. Kolomic, O. N. Romanova, I. N. Glinskaja // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. – 2019.- T18, № 1. – S. 26-33.
20. Rubis L.V. Nekotorye rezul'taty izuchenija jeffektivnosti vakcinacii protiv hepatita V / Zhurnal infektologii. – 2020. – T. 12, № 2. S. 71-78.
21. VOZ. Vakciny protiv hepatita V: dokument po pozicii VOZ – ijl' 2017./VOZ // Ezhenedel'nyj jepidemiologicheskij bulleten' – 2017. – T. 92, №27.- S.369-392.
22. Shilova, I.V. Ocenna dolgosrochnoj jeffektivnosti imunizacii protiv hepatita V v ramkah Nacional'nogo kalendarja privivok / I.V. Shilova, L.G. Gorjacheva, S.M. Harit // Detskie infekcii. – 2017. – T. 16, № 4. – S. 49 – 51.
23. Eremeeva, Zh.G. Analiz jeffektivnosti specificheskoj profilaktiki hepatita V v gruppe riska / Zh.G. Eremeeva // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni – 2019. – № 3. – S. 39 – 46.
24. Chulanov, V.P. Sovremennyj vzgljad na problemu vybora vakciny protiv hepatita V / V.P. Chulanov // Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. 2017. – T.4 №95. – S. 22 – 27.
25. Akimkin, V.G.Epidemiologicheskaya i immunologicheskaya effektivnost' vakcinacii medicinskix rabotnikov protiv hepatita V / V.G. Akimkin, T.A. Semenenko // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. 2017. – T.4 №95. S. 52 – 57.
26. Makarova S.G. Vakcinoprofilaktika hepatita V u detej / S.G. Makarova, I.V. Davy'dova, M.G. Galiczkaya, N.E. Tkachenko. – M.:Poligrafist i izdatel', 2021. – 72 s.
27. James W Keck, Lisa R Bulkow, Gregory A Racznak et al. Hepatitis B virus antibody levels 7 to 9 years after booster vaccination in Alaska native persons. Clin Vaccine Immunol. 2014. – T. 21 № 9. – S. 1339-42.
28. Bruce M.G. Correction to: Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. / M.G. Bruce., D. Bruden., D.A. Hurlburt., C.L.Zanis et al.// Infect Dis. 2024. – V. 230 №2. – P.504.
29. Yu-Liang Zhao. Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination / Yu-Liang Zhao, Bi-Hua Han, Xin-Jiang Zhang et al. // Infect Dis. 2019.- V.19 № 1. – P. 482.
30. Bruce MG, et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose./ M.G. Bruce., D. Bruden., D.A. Hurlburt., C.L.Zanis et al. // J Infect Dis. 2016. – V. 214 №1. – P.16-22.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна – заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; 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-gpmu@mail.ru

Приима Екатерина Николаевна – ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: + 7(950)024-50-01, e-mail: priima-e@rambler.ru

Скворода Всеволод Валерьевич – младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-921-644-87-61, e-mail: sevask94@gmail.com

Ветров Вячеслав Вячеславович – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел. + 7-921-918-61-00, e-mail: vvv-3@bk.ru

Ремизов Марк Михайлович – студент 6 курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)416-52-51; e-mail: mm.remizov@gmail.com

Трифонова Галина Федоровна – ученый секретарь Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; тел.: + 7-921-976-94-66, e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Федуняк Иван Павлович – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru



ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ И ДИКИХ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ «КЛЕЩЕВЫХ» ИНФЕКЦИЙ НА ТЕРРИТОРИИ КУРОРТНОГО РАЙОНА ГОРОДА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Д.И. Гречишкина, И.А. Кармоков, Р.Р. Баимова, Е.Г. Рябико, Э.С. Халилов, И.С. Лызенко, А.А. Шарова, Г.А. Лунина, О.А. Фрейлихман, Н.К. Токаревич

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

Infection of ixodes ticks and wild small mammals with pathogens of natural focal infections in the territory of the Kurortny district of St. Petersburg

D.I. Grechishkina, I.A. Karmokov, R.R. Baimova, E.G. Riabiko, E.S. Khalilov, I.S. Lyzenko, A.A. Sharova, G.A. Lunina, O.A. Freylikhman, N.K. Tokarevich

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

Резюме

Цель: выявление генетических маркеров *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia spp.* SFG, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis/E. muris*, *Coxiella burnetii* и вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах и органах диких мелких млекопитающих, собранных и отловленных в 2020–2023 гг. на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы: образцы иксодовых клещей и органов диких мелких млекопитающих методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были исследованы на наличие генетического материала возбудителей «клещевых» инфекций. Сбор иксодовых клещей и отлов диких мелких млекопитающих осуществлялись на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга в период 2020–2023 гг. Исследование проводилось с использованием коммерческих тест-систем.

Результаты: общие уровни зараженности иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих в отношении *B. burgdorferi* s.l. составили 23,7% и 5,2% соответственно; *Rickettsia spp.* SFG – 11,5% и 0,9%; *E. chaffeensis/E. muris* – 4,0% и 0,0%; *A. phagocytophilum* – 1,6% и 0,6%; *C. burnetii* – 3,3% и 5,2%; вируса клещевого энцефалита – 0,2% и 0,0%. Общая зараженность клещей 2 и более патогенами составила 6,6%, наиболее распространенными комбинациями микст-инфекций были: *B. burgdorferi* s.l. + *Rickettsia spp.* SFG, *B. burgdorferi* s.l. + *C. burnetii* и *B. burgdorferi* s.l. + *E. chaffeensis/E. muris*.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о существовании активных природных очагов инфекций, передающихся клещами, на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга и обосновывают целесообразность проведения постоянного энтомолого-зоологического мониторинга и усовершенствование мер профилактики в отношении «клещевых» инфекций.

Ключевые слова: иксодовые клещи, дикие мелкие млекопитающие, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia spp.* SFG, *Ehrlichia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum*, вирус клещевого энцефалита.

Abstract

The purpose of this study was to identify the genetic markers of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia spp.* SFG, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis/E. muris*, *Coxiella burnetii*, and tick-borne encephalitis virus (TBE) in ixodes ticks and organs of wild small mammals collected and captured in 2020-2023 in the Kurortny district of St. Petersburg.

Materials and methods. Samples of ixodes ticks and organs of wild small mammals were examined by real-time PCR for the presence of genetic material of the causative agents of tick-borne infections. Ixodes ticks were collected and wild small mammals were captured in the Kurortny district of St. Petersburg in the period 2020-2023. The study was conducted using commercial test systems.

Results. The overall infection rates of ixodes ticks and wild small mammals in relation to *B. burgdorferi* s.l. were 23.7% and 5.2%, respectively; *Rickettsia spp.* SFG – 11.5% and 0.9%; *E. chaffeensis/E. muris* – 4.0% and 0.0%; *A. phagocytophilum* – 1.6% and 0.6%; *C. burnetii* – 3.3% and 5.2%; tick-borne encephalitis virus – 0.2% and 0.0%. The total infection rate of ticks with two or more pathogens was 6.6%, the most common combinations of mixed infections were: *B. burgdorferi* s.l. + *Rickettsia spp.* SFG, *B. burgdorferi* s.l. + *C. burnetii* and *B. burgdorferi* s.l. + *E. chaffeensis/E. muris*.

Conclusion. The results obtained indicate the existence of active natural foci of tick-borne infections in the Kurortny district of St. Petersburg and substantiate the expediency of continuous entomological and zoological monitoring and improvement of preventive measures against tick-borne infections.

Key words: ixodid ticks, wild small mammals, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia spp.* SFG, *Ehrlichia spp.*, *Coxiella burnetii*, *Anaplasma phagocytophilum*, tick-borne encephalitis virus.

Введение

Инфекции, передающиеся клещами, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих странах, в том числе в России, ввиду их широкого распространения, трудностей диагностики, ухудшения качества жизни при развитии хронических форм, отсутствия специфических методов профилактики и возможного летального исхода при тяжелом клиническом течении некоторых инфекций данной группы [1].

Нозоареал «клещевых» инфекций расширяется в связи с ростом численности клещей и расширением их географического распространения под влиянием множества абиотических, биотических и антропогенных факторов, в том числе изменений климата [2, 3].

На территории Северо-Запада Российской Федерации основными переносчиками «клещевых» инфекций являются *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus*. Иксодовые клещи в фазе развития личинки и нимфы в основном присасываются к мелким грызунам или птицам, взрослые особи присасываются к более крупным позвоночным. Питаясь кровью млекопитающих, клещи могут заражаться патогенами на любой стадии своего развития [4]. В связи с этим было высказано предположение, что увеличение численности и расширение диапазона резервуарных хозяев среди диких животных может играть важную роль в распространении «клещевых» заболеваний [5, 6].

Дикие мелкие млекопитающие, главным образом грызуны, принимают непосредственное участие в поддержании природных очагов инфекций: они являются резервуарными хозяевами и/или источниками возбудителей некоторых природно-очаговых инфекций, а также прокормителями кровососущих членистоногих-переносчиков инфекций [7]. Мелкие млекопитающие представляют собой весьма разнообразную группу наземных позвоночных, распространенных повсеместно. Они хорошо адаптированы к различным типам среды обитания, включая урбанизированные районы, и являются связующим звеном между дикими и антропогенными экосистемами благодаря частому перемещению этих животных между жилищами людей и естественной средой [4]. Численность диких мелких млекопитающих является немаловажным фактором, влияющим на заболеваемость «клещевыми» инфекциями, и зависит от множества различных факторов, таких как хищничество, доступность пищи и др. [4, 8].

Согласно данным официальной статистики, полученным из форм федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», среди природно-очаговых заболеваний в Санкт-Петербурге наиболее распространены «клещевые» инфекции.

За 10 лет (2014 – 2023 гг.) наибольшее число зарегистрированных случаев приходится на иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ – 3309 случаев, среднемноголетний показатель заболеваемости (СМПЗ) составляет 6,16 на 100 тыс. населения (95% ДИ 4,69–7,63)) и клещевой вирусный энцефалит (КВЭ – 468 случаев, СМПЗ – 0,88 (95% ДИ 0,69–1,08)). За данный период регистрировались лишь единичные случаи заболеваний моноцитарным эрлихиозом человека (МЭЧ – 2 случая, СМПЗ – 0,004 (95% ДИ 0,00–0,20)), лихорадкой Ку (2 случая, СМПЗ – 0,004 (95% ДИ 0,00–0,20)) и гранулоцитарным анаплазмозом человека (ГАЧ – 1 случай, СМПЗ – 0,002 (95% ДИ 0,00–0,20)). За период 2014 – 2023 гг. было зарегистрировано 153 850 случаев обращения за медицинской помощью по поводу присасывания клещей, среднемноголетний показатель обращаемости (СМПО) составил 285,80 на 100 тыс. населения (95% ДИ 250,28–321,32). При этом данные о превалентности клещей и их прокормителей в отношении «клещевых» патогенов на территории г. Санкт-Петербурга ограничены [9–12].

Курортный район г. Санкт-Петербурга является эндемичной территорией по «клещевым» инфекциям, что связано с рядом факторов: большие площади лесопарковых и парковых зон, популярность данного района среди горожан для отдыха в весенне-летний период, большое количество оздоровительных и рекреационных учреждений, возрастающая частота посещений природных очагов населением. Курортный район является одним из наиболее заселенных клещами районов г. Санкт-Петербурга, и значительная доля пострадавших от присасывания клещей в черте города ежегодно приходится на этот район [9, 11].

Постоянный мониторинг за инфицированностью иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих «клещевыми» патогенами является необходимым инструментом для оценки риска заболеваемости людей и для совершенствования профилактических мероприятий в отношении этих инфекций.

Цель исследования – выявление генетических маркеров *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Rickettsia* spp. SFG, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*/ *E. muris*, *Coxiella burnetii* и вириуса клещевого энцефалита (ВКЭ) в иксодовых клещах и органах диких мелких млекопитающих, собранных и отловленных в 2020 – 2023 гг. на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга.

Задачи исследования:

1. Изучить инфицированность иксодовых клещей, собранных на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга в 2021 – 2023 гг., в отношении «клещевых» инфекций.

2. Изучить инфицированность диких мелких млекопитающих, отловленных на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга в 2020–2023 гг., в отношении «клещевых» инфекций.

3. Сравнить полученные результаты с ранее опубликованными данными.

4. Оценить активность природных очагов на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга.

Материалы и методы исследования

На наличие генетического материала возбудителей ИКБ, риккетсиозов группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), ГАЧ, МЭЧ, лихорадки Ку и КВЭ было исследовано в общей сложности 1226 иксодовых клеща и 325 диких мелких млекопитающих, собранных и отловленных в 2020–2023 гг. на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга (рис.).

Исследованные клещи принадлежали к 2 видам: *I. ricinus* – 553 (45,1%) и *I. persulcatus* – 673 (54,9%). Дикие мелкие млекопитающие принадлежали к 7 видам: рыжая полевка (*Myodes glareolus*) – 228 (70,2%), мышь желтогорлая (*Apodemus flavicollis*) – 82 (25,2%), лесная мышь (*Apodemus uralensis*) – 4 (1,2%), бурозубка обыкновенная (*Sorex araneus*) – 7 (2,2%), полевая мышь (*Apodemus agrarius*) – 2 (0,6%), кутюра обыкновенная (*Neomys fodiens*) – 1 (0,3%), полевка обыкновенная (*Microtus arvalis*) – 1 (0,3%).

Сбор иксодовых клещей осуществлялся в соответствии с МУ 3.1.3012-12 «Сбор, учет и подготов-

ка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней».

Голодные клещи собирались в 2021–2023 гг. с мая по июль, что охватывает сезоны активности обоих видов иксодовых клещей. Сбор проводили в ясную погоду преимущественно на луговых и лесных участках на фланелевый флаг размером 60×100 см. В качестве единицы учета применяли длину маршрута 1 км. Собранных клещей помещали в индивидуальные пластиковые пробирки с завинчивающейся крышкой и доставляли в лабораторию. Идентификацию клещей по стадиям развития, виду и полу проводили с помощью стереомикроскопа по стандартной методике [13].

Отлов диких мелких млекопитающих осуществляли в соответствии с МУ 3.1.1029-01 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекций» в 2020–2023 гг. с помощью давилок Геро в качестве приманки использовали кусочки хлебных корок, смазанные растительным маслом. После определения видовой принадлежности тушки помещали в индивидуальные бязевые мешочки с сопроводительными этикетками и транспортировали в лабораторию. Затем зверьков вскрывали для отбора проб внутренних органов (сердца, печени, селезенки, почек, легких и головного мозга).

Все клещи и пробы органов были исследованы индивидуально. Образцы помещали в индивидуальные пробирки с 400 мкл стерильного 0,9% рас-

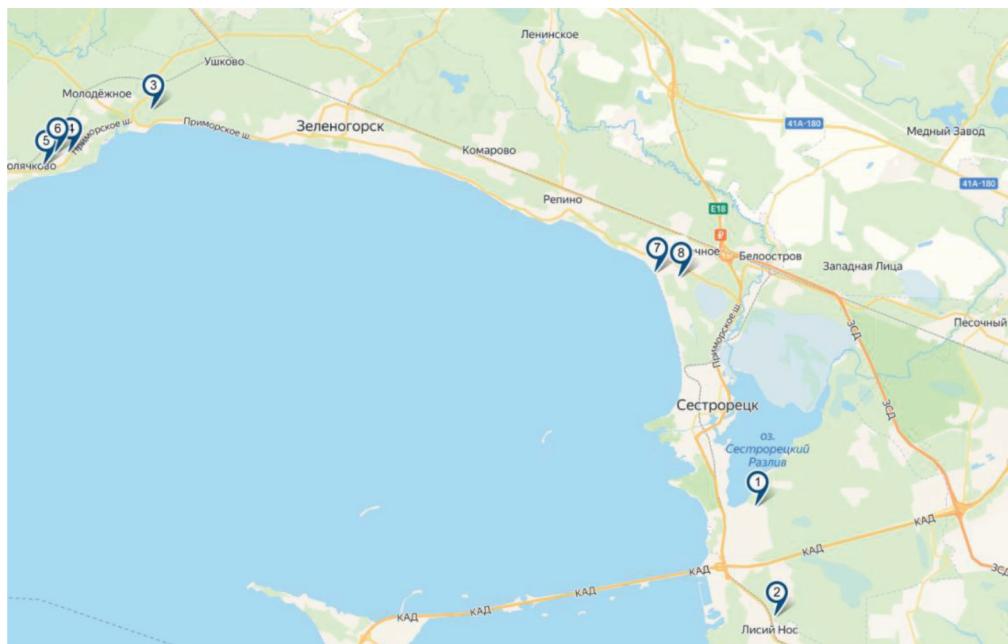


Рис. Места сбора клещей и отлова диких мелких млекопитающих: 1 – г. Сестрорецк, коттеджный поселок «Жемчужина Разлива»; 2 – п. Лисий Нос; 3 – п. Серово, СОЛ «Луч»; 4 – п. Смолячково, ДОЛ «Березка-Курорт»; 5 – п. Смолячково, ДОЛ «Ласточка»; 6 – п. Смолячково, ДОЛ «Юный строитель»; 7 – п. Солнечный, пляж «Ласковый»; 8 – п. Солнечный, ДНП «Солнечное-3»

твора NaCl. В каждую пробирку добавляли 2 стерильных стальных шарика диаметром 4,5 мм. Пробы гомогенизировали с помощью механического гомогенизатора FastPrep-24 (MP Biomedicals, США) на скорости 4 м/с в течение 1 мин. После центрифугирования гомогенатов в течение 2 мин на скорости 14 000 об/мин, 100 мкл надосадочной жидкости отбирали для выделения нуклеиновых кислот (НК). Выделение НК производилось с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) согласно инструкции производителя.

На наличие генетического материала возбудителей ИКБ, ГАЧ и МЭЧ были исследованы образцы печени, сердца, селезенки и головного мозга диких мелких млекопитающих, возбудителей лихорадки Ку – образцы легких, селезенки и головного мозга, риккетсиозов группы КПЛ – образцы селезенки, ВКЭ – образцы головного мозга.

Исследование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 C1000 TouchTM (Bio-Rad, США) с использованием следующих коммерческих наборов реагентов: «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/ *E. muris*-FL», «АмплиСенс® *Rickettsia* spp. SFG-FL» и «АмплиСенс® *Coxiella burnetii*-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва) согласно инструкциям производителей.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016. Превалентность выражена в процентах. Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты исследований клещей и диких мелких млекопитающих на зараженность изучаемыми бактериальными и вирусными патогенами представлены в таблицах 1 и 2.

Общая инфицированность клещей как минимум одним патогеном составила 34,0%. Зараженность *I. persulcatus* была выше, чем *I. ricinus*, – 34,9% и 32,9% соответственно ($p < 0,001$). Уровень зараженности самок клещей составил 38,1% и был выше, чем у самцов, – 30,2% ($p = 0,002$).

Уровень зараженности клещей различными патогенами существенно отличается. Наиболее высокие показатели превалентности выявлены для *B. burgdorferi* sl. и *Rickettsia* spp. SFG, затем следуют *E. chaffeensis*/ *E. muris*, *C. burnetii*, *A. phagocytophilum* и ВКЭ.

Более высокая зараженность *I. persulcatus* по сравнению с *I. ricinus* отмечается для следующих патогенов: *B. burgdorferi* sl. (30,8% и 15,2% соответственно ($p < 0,001$); *C. burnetii* (4,1% и 2,1% соответ-

Таблица 1

Результаты исследования клещей и диких мелких млекопитающих на зараженность некоторыми бактериальными и вирусными патогенами

Вид клеща	Выявление генетических маркеров различных видов патогенов в иксодовых клещах, % (95% ДИ)						ВКЭ / ТВЕВ
	<i>B. burgdorferi</i> sl.	<i>Rickettsia</i> spp. SFG	<i>Ehrlichia chaffeensis</i> / <i>E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>C. burnetii</i>	% положительных проб	
всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб
<i>Ixodes ricinus</i>	553 (13,66– 16,72)	497 (18,52– 22,12)	302 2,95 (2,20– 3,70)	1,32 (0,66– 1,98)	302 8,12 (6,17– 10,07)	2,65 (1,73– 3,57)	422 (1,43– 2,83)
<i>Ixodes persulcatus</i>	673 (28,98– 32,54)	508 30,76 (23,74)	197 1005 11,54 (10,53– 12,55)	197 499 4,01 (3,13– 4,89)	197 499 1,60 (1,04– 2,16)	0,00 531 (3,28– 5,00)	531 4,14 (3,28– 5,00)
ИТОГО	1226 (22,52– 24,96)					953 3,25 (2,68– 3,82)	637 312 (0,00– 0,64)
							0,16 (0,00– 0,32)

Окончание таблицы 1

Вид мелкого млекопитающего	Выявление генетических маркеров различных видов патогенов в диких мелких млекопитающих, % (95% АИ)							
	<i>B. burgdorferi s.l.</i>		<i>Rickettsia spp. SFG</i>		<i>Ehrlichia chaffeensis/E. Muris</i>		<i>A. phagocytophilum</i>	
всего исследовано	% положительных особей	всего исследовано	% положительных особей	всего исследовано	% положительных особей	всего исследовано	% положительных особей	всего исследовано
<i>Myodes glareolus</i>	228	4,82 (3,40 – 6,24)	227 1,32 (0,56 – 2,08)	228 0,00	0,00	228 0,88 (0,26 – 1,50)	228 0,00	5,26 (3,78 – 6,74)
<i>Apodemus flavicollis</i>	82	7,32 (4,44 – 10,20)	82 0,00	82 0,00	82 0,00	82 0,00	82 0,00	4,88 (2,50 – 7,26)
<i>Sorex araneus</i>	7	0,00	7 0,00	7 0,00	7 0,00	7 0,00	7 0,00	227 80
<i>Apodemus agrarius</i>	2	0,00	2 0,00	2 0,00	2 0,00	2 0,00	2 0,00	0,00 0,00
<i>Apodemus uralensis</i>	4	0,00	4 0,00	4 0,00	4 0,00	4 0,00	4 0,00	0,00 0,00
<i>Micromys arvalis</i>	1	0,00	1 0,00	1 0,00	1 0,00	1 0,00	1 0,00	0,00 0,00
<i>Neomys fodiens</i>	1	0,00	1 0,92 (0,39 – 1,45)	1 0,00	1 0,00	1 0,00	1 0,00	0,00 0,00
ИТОГО	325	5,23 (4,00 – 6,46)	324 0,92 (0,39 – 1,45)	325 0,00	325 0,00	325 0,62 (0,18 – 1,06)	325 5,23 (4,00 – 6,46)	320 0,00

Таблица 2
Показатели инфицированности (%) иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих некоторыми бактериальными и вирусными патогенами за период 2020–2023 гг.

Год	Выявление генетических маркеров различных видов патогенов в иксодовых клещах, % (95% АИ)							
	<i>B. burgdorferi s.l.</i>		<i>Rickettsia spp. SFG</i>		<i>Ehrlichia chaffeensis/E. Muris</i>		<i>A. phagocytophilum</i>	
всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей	% положительных проб	всего исследовано клещей
2021	418	25,12 (23,00 – 27,24)	282	6,38 (4,92 – 7,84)	—	—	—	340
2022	309	23,95 (21,52 – 26,38)	224	8,04 (6,22 – 9,86)	—	—	—	114
2023	499	22,4 (20,53 – 24,27)	499	16,03 (14,39 – 17,67)	499	4,01 (3,13 – 4,39)	499	1,60 (1,04 – 2,16)
ИТОГО	1226	23,74 (22,52 – 24,96)	1005	11,54 (10,53 – 12,55)	499	4,01 (3,13 – 4,39)	499	1,60 (1,04 – 2,16)

Год	Выявление генетических маркеров различных видов патогенов в диких мелких млекопитающих, % (95% АИ)					
	<i>B. burgdorferi</i> s.l.	<i>Rickettsia</i> spp. SFG	<i>Ehrlichia chaffeensis/E. muris</i>	<i>A. phagocytophilum</i>	<i>C. burnetii</i>	ВКЭ / ТБВ
всего исследовано особей	% положительных особей	всего исследовано особей	% положительных особей	всего исследовано особей	% положительных особей	всего исследовано особей
2020	41	0,00	41	0,00	41	2,44 (0,03 – 4,85)
2021	89	1,12 (0,00 – 2,24)	88	0,00	89	0,00
2022	40	7,50 (3,34 – 11,66)	40	2,50 (0,03 – 4,97)	40	0,00
2023	155	8,39 (6,16 – 10,62)	155	1,29 (0,38 – 2,20)	155	0,65 (0,00 – 1,30)
ИТОГО	325	5,23 (4,00 – 6,46)	324	0,92 (0,39 – 1,45)	325	0,62 (0,18 – 1,06)

Примечание: « – » – исследование не проводилось.

ственно ($p = 0,04$) и *E. chaffeensis*/ *E. muris* ($p < 0,001$). В отношении остальных патогенов наблюдалась обратная тенденция. Зараженность *I. ricinus* была выше, чем *I. persulcatus* для *Rickettsia* spp. SFG (20,3% и 2,9% соответственно ($p < 0,001$); *A. phagocytophilum* (2,6% и 0,0% соответственно ($p = 0,002$).

Уровень зараженности самок клещей был выше, чем самцов для *B. burgdorferi* s.l. (26,4% и 21,3% соответственно ($p = 0,018$) и *Rickettsia* spp. SFG (14,6% и 8,8% соответственно ($p = 0,002$). Статистически значимых отличий в зараженности клещей различного пола другими патогенами не выявлено.

Наиболее высокие уровни зараженности иксодовых клещей *B. burgdorferi* s.l., *C. burnetii* и ВКЭ отмечались в 2021 г., *Rickettsia* spp. SFG – в 2023 г. Самые низкие показатели инфицированности иксодовых клещей *B. burgdorferi* s.l., *C. burnetii* были в 2023 г., *Rickettsia* spp. SFG – в 2021 г.

Общая зараженность клещей 2 и более патогенами составила 6,6%, при этом микст-инфицированность *I. ricinus* была выше, чем *I. persulcatus* – 4,8% и 3,9% соответственно ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий в микст-инфицированности самок и самцов клещей не выявлено. Всего было обнаружено 9 различных комбинаций микст-инфекции, из них наиболее распространенными были: *B. burgdorferi* s.l. + *Rickettsia* spp. SFG, *B. burgdorferi* s.l. + *C. burnetii* и *B. burgdorferi* s.l. + *E. chaffeensis*/ *E. muris* (табл. 3).

Таблица 3

Результаты исследования клещей на зараженность двумя и более патогенами

Комбинации	Микст-инфицированность клещей (%)
<i>B. burgdorferi</i> s.l. + <i>Rickettsia</i> spp. SFG + <i>C. burnetii</i>	0,21
<i>B. burgdorferi</i> s.l. + <i>A. phagocytophilum</i>	0,20
<i>B. burgdorferi</i> s.l. + <i>E. chaffeensis</i> / <i>E. muris</i>	1,60
<i>B. burgdorferi</i> s.l. + <i>Rickettsia</i> spp. SFG	1,99
<i>B. burgdorferi</i> s.l. + <i>C. burnetii</i>	1,05
<i>A. Phagocytophilum</i> + <i>E. chaffeensis</i> / <i>E. muris</i>	0,20
<i>A. Phagocytophilum</i> + <i>Rickettsia</i> spp. SFG	0,60
<i>Rickettsia</i> spp. SFG + <i>E. chaffeensis</i> / <i>E. muris</i>	0,40
<i>Rickettsia</i> spp. SFG + <i>C. burnetii</i>	0,10
Общая зараженность клещей 2 и более патогенами	6,61

Доля диких мелких млекопитающих, содержащих генетический материал как минимум 1 патогена составила 11,7%. Общая зараженность *Myodes glareolus* составила 11,8%, *Apodemus flavicollis* –

12,2%, *Sorex araneus* – 14,3%. Среди грызунов других видов зараженных особей не выявлено.

Уровень зараженности диких мелких млекопитающих различными патогенами существенно различается. Наиболее высокие показатели превалентности выявлены для *B. burgdorferi s.l* и *C. burnetii*, затем следуют *Rickettsia* spp. SFG и *A. phagocytophilum*. Грызунов, инфицированных *E. chaffeensis*/ *E. muris* и ВКЭ не выявлено.

Установлено, что инфицированность боррелиями *A. flavigollis* была выше, чем *M. glareolus* – 7,31% и 4,8% соответственно ($p < 0,001$). Статистически значимых отличий в зараженности диких мелких млекопитающих различных видов другими патогенами не выявлено.

Наиболее высокие уровни зараженности диких мелких млекопитающих *A. phagocytophilum* и *C. burnetii* отмечались в 2020 г., *Rickettsia* spp. SFG – в 2022 г., *B. burgdorferi s.l.* – в 2023 г.

В организме мелких млекопитающих ДНК *B. burgdorferi s.l* была обнаружена во всех исследуемых органах, но с разной частотой. Наиболее часто (у 15 из 17 зараженных животных) генетические маркеры выявлялись в тканях сердца. При этом 10 из 17 животных имели признаки генерализованной инфекции с поражением 2 и более органов.

У всех диких мелких млекопитающих, зараженных *A. Phagocytophilum*, наблюдалось полиорганное поражение: сердце, печень, головной мозг у 1 особи и сердце, селезенка, головной мозг у другой особи.

Генетический материал *C. burnetii* обнаруживался в тканях головного мозга, селезенки и легких мелких млекопитающих. Наиболее часто (у 8 из 17 зараженных животных) ДНК выявлялась в легких.

Одна *M. glareolus* оказалась инфицирована сразу 2 патогенами – *B. burgdorferi s.l* и *C. burnetii*.

Обсуждение

Общепризнанно, что дикие мелкие млекопитающие могут служить резервуарами для многих зоонозных инфекций, однако данные об их инфицированности «клещевыми» патогенами очень ограничены [13,15]. В данном исследовании была изучена зараженность 2 видов иксодовых клещей и 7 видов диких мелких млекопитающих, собранных и отловленных на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга в 2020–2023 гг., некоторыми патогенами: *B. burgdorferi s. l.*, *Rickettsia* spp. SFG, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/ *E. muris*, *C. burnetii* и ВКЭ. Несколько нам известно, это первое комплексное исследование зараженности диких мелких млекопитающих и клещей одновременно возбудителями нескольких инфекций на территории г. Санкт-Петербурга.

На территории Курортного района г. Санкт-Петербурга по видовому составу клещей отмечалось незначительное преобладание *I. persulcatus*

над *I. ricinus*. В более ранних исследованиях, проведенных на этой же территории, *I. persulcatus* составлял 91,7%, а *I. ricinus* только 8,3% [9]. Это может быть связано с точками сбора клещей, отличными от предыдущего исследования, а также временем сбора, так как *I. ricinus* и *I. persulcatus* имеют некоторые различия в периодах активности [15].

В 2020–2023 гг. наблюдаются значительные колебания уровней инфицированности иксодовых клещей и диких мелких млекопитающих «клещевыми» патогенами, что может быть связано с различными факторами: природно-климатическими условиями [16], доступностью и обилием пищи для мелких млекопитающих [4, 8], некоторыми особенностями передачи и распространения патогенов [17] и др. Однако исследуемый период довольно короткий, что не позволяет судить о каких-либо тенденциях к изменению показателя зараженности клещей и диких мелких млекопитающих на данной территории.

Показатели зараженности клещей различными патогенами отличаются от тех, о которых сообщалось в других исследованиях на этих территориях. Так, зараженность клещей *B. burgdorferi s.l.* на территории Курортного района значительно выше опубликованной ранее – 9,33% [10]. Напротив, полученные нами уровни превалентности клещей в отношении *A. phagocytophilum* и *C. burnetii* ниже показателей, о которых сообщалось ранее на территории г. Санкт-Петербурга – 12,2% [12] и 6,36% [18]. Уровни зараженности клещей *E. chaffeensis*/ *E. muris* и ВКЭ в целом соответствуют ранее опубликованным данным – 0,14% и 0,5% [12,19].

Уровень зараженности самок *B. burgdorferi s.l.* и *Rickettsia* spp. SFG выше, чем самцов, что говорит об их большей эпидемиологической значимости для данных инфекционных агентов. Кроме того, самки в сравнении с самцами чаще присасываются к человеку и имеют более длительный период кровососания [20,21], что увеличивает вероятность передачи инфекции человеку.

Более высокая зараженность *I. persulcatus* по сравнению с *I. ricinus* *B. burgdorferi s.l.*, *E. chaffeensis*/ *E. muris*, *C. burnetii* согласуется с данными других исследований и может быть связана с тем, что *I. persulcatus* является эпидемически более активным в отношении данных инфекционных агентов [22, 23].

Общая зараженность клещей 2 и более патогенами составила 6,6%, что согласуется с данными других авторов. Микст-зараженность клещей различными патогенами повышает вероятность передачи человеку этих возбудителей, что приводит к повышению уровней заболеваемости соответствующими инфекциями [24].

Для продолжительного существования природного очага «клещевых» инфекций необходим обмен патогенами между клещами и мелкими млекопитающими – их прокормителями. При этом

резервуарный потенциал различных видов мелких млекопитающих определяется их численностью, а также приуроченностью к биотопам, характерным для клещей. На территории Курортного района г. Санкт-Петербурга в поддержании циркуляции «клещевых» патогенов принимают участие лишь некоторые из обитающих в регионе видов диких мелких млекопитающих. Ведущую роль в качестве резервуара этих патогенов играют наиболее многочисленные виды *M. glareolus*, *A. flavicollis* и *S. araneus*. Эти 3 вида являются основными прокормителями преимагинальных стадий иксодовых клещей на территории северо-запада России, что также подчеркивает их значимость для поддержания природных очагов исследуемых инфекций [14].

Показатели зараженности диких мелких млекопитающих некоторыми патогенами отличаются от тех, о которых сообщалось в более ранних исследованиях. Так, на территории лесопарковых зон Санкт-Петербурга зараженность мелких млекопитающих *C. burnetii* составляла 7,6%, при этом в Курортном районе зараженных особей обнаружено не было [25]. В Ленинградской области среди диких мелких млекопитающих до 31,9% особей *M. glareolus* и 20,5% особей *A. uralensis* были инфицированы боррелиями в зависимости от сезона [14], что значительно выше показателей, полученных в нашей работе.

Дикие мелкие млекопитающие как прокормители клещей принимают важное участие в поддержании циркуляции *B. burgdorferi s.l.*, *C. burnetii* и ВКЭ. Для *Rickettsia* spp. SFG, *E. chaffensis*/ *E. muris* и *A. phagocytophilum*, по данным некоторых исследований, мелкие млекопитающие не имеют столь существенного значения, что объясняет низкие показатели превалентности грызунов в отношении этих патогенов [26].

Заключение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о существовании активных природных очагов инфекций, передающихся клещами, на территории Курортного района г. Санкт-Петербурга и обосновывают целесообразность проведения постоянного энтомолого-зоологического мониторинга в отношении «клещевых» инфекций.

Постоянное наблюдение за активностью природных очагов позволяет своевременно выявить предвестников осложнения эпидемической ситуации и предпринять меры для повышения эффективности проводимых профилактических мероприятий с целью обеспечения эпидемиологического благополучия населения.

Литература

1. Проворова, В.В. Старые и новые клещевые инфекции в России / В.В. Проворова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 8, №. 2 (29). – С. 102–112. – DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013
2. O'Neill X., White A., Gortázar C., Ruiz-Fons F. The Impact of Host Abundance on the Epidemiology of Tick-Borne Infection. Bulletin of Mathematical Biology, 2023, vol. 85, no.4, pp. 30. DOI: 10.1007/s11538-023-01133-8.
3. Nuttall P. A. Climate change impacts on ticks and tick-borne infections. Biologia, 2022, vol. 77, no.6, pp.1503-1512. DOI: 10.1146/annurev-ento-052720-094533.
4. Hofmeester T.R., Jansen P.A., Wijnen H.J., Coipan E.C., Fonville M., Prins H.H.T., Sprong H., van Wieren S.E. Cascading effects of predator activity on tick-borne disease risk. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2017, vol. 284, no.1859, pp.20170453. DOI: 10.1098/rspb.2017.0453.
5. Sprong H., Matthysen E. Recreational hazard: Vegetation and host habitat use correlate with changes in tick-borne disease hazard at infrastructure within forest stands. Science of The Total Environment, 2024, vol. 919. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170749.
6. Wang Y.X.G., Matson K.D., Prins H.H.T., Xu Y., Huang Z.Y.X., de Boer W.F. Risk factors for Lyme disease: A scale-dependent effect of host species diversity and a consistent negative effect of host phylogenetic diversity. Ticks and Tick-borne Diseases, 2023, vol. 14, no. 1. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.102073.
7. Krawczyk A.I., van Duijvendijk G.L., Swart A., Heylen D., Jaarsma R.I., Jacobs F.H., Fonville M., Sprong H., Takken W. Effect of rodent density on tick and tick-borne pathogen populations: consequences for infectious disease risk. Parasites & vectors, 2020, vol.13, no. 1, pp.34. DOI: 10.1186/s13071-020-3902-0.
8. Kim K., Hwang J., Kim K., Yoon K., Oh D., Park Y. Habitat Type-Based Assemblage and Distribution Prediction of Small Mammals and Chigger Mites (Acari: Trombiculidae) in Chuncheon City, Republic of Korea. Animals (Basel), 2024, vol.14, no.23. DOI: 10.3390/ani14233433.
9. Сюзюмова, Е.А. Эколо-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Санкт-Петербурге / Е.А. Сюзюмова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, №. 3. – С. 533 – 542. – DOI: 10.15789/10.15789/2220-7619-EAE-924
10. Панферова, Ю.А. Распространенность генетических маркеров *Borrelia burgdorferi* sensu lato у кровососущих клещей в парковых зонах Санкт-Петербурга / Ю.А. Панферова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, №. 1. – С. 175 – 179. – DOI: 10.15789/2220-7619-POB-806
11. Пирожкова, А.С. Статистический анализ данных обращаемости пациентов, пострадавших от укуса клеща, в Санкт-Петербурге в период с 2015 по 2019 гг. / А.С. Пирожкова, Е.Ю. Веденина // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука-2020». – 2020. – Т. 3, №. S. – С. 299 – 300.
12. Eremeeva M.E., Oliveira A., Moriarity J., Robinson J.B., Tokarevich N.K., Antyukova L.P., Pyanyh V.A., Emeljanova O.N., Ignatjeva V.N., Buzinov R., Pyankova V., Dasch G.A. Detection and identification of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* Schulze ticks from the north western region of Russia. Vector-borne and zoonotic diseases, 2007, vol.7, no. 3, pp. 426-436. DOI: 10.1089/vbz.2007.0112
13. Филиппова, Н.А. Иксодовые клещи подсемейства Ixodinae / Н.А. Филиппова Паукообразные. – Т. 4. Fauna СССР. – Вып. 4. – Л.: Наука, 1977.
14. Григорьева, Л.А. Паразитарная система *Ixodes persulcatus* (Ixodinae) — *Borrelia garinii* — мелкие млекопитающие на северо-западе России / Л.А. Григорьева, О.А. Митева, Е.П. Самойлова // Труды Зоологического института РАН. – 2024. – Т. 328. – №. 2. – С. 308 – 322. – DOI: 10.31610/trudyzin/2024.328.2.308
15. Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraiczy P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato

- transmission in Europe. *Parasitology Research*, 2022, vol.121, no. 3, pp. 781-803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
16. Прислегина, Д.А. Влияние природно-климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по природно-очаговым инфекциям / Д.А. Прислегина // Инфекция и иммунитет. — 2021. — Т. 11, № 5. — С. 820 – 836. — DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631
17. Krawczyk A.I., Röttgers S., Coimbra-Dores M.J., Heylen D., Fonville M., Takken W., Faust K., Sprong H. Tick microbial associations at the crossroad of horizontal and vertical transmission pathways. *Parasit Vectors*, 2022, vol.15, no. 1, pp. 380. DOI: 10.1186/s13071-022-05519-w.
18. Фрейлихман, О. А. Инфицированность клещей возбудителями инфекционного клещевого боррелиоза и лихорадки Ку на территории Санкт-Петербурга / О.А. Фрейлихман [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, №. 3. — С. 118.
19. Sharova A. A., Tokarevich N. K., Baimova R. R., Freylkhman O. A., Karmokov I. A., Riabiko E. G., Lunina G. A., Buzinov R. V., Sokolova O. V., Buts L. V., Bespyatova L. A., Bubnova L. A., Safonova O. S., Kalinina E. L., Stankevich A. I., Vikse R., Andreassen A. K., Gladikh A. S., Forghani M., Gritseva A. S., Popova M. R., Ramsay E. S., Dedkov V.G. Prevalence and genetic diversity of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks from specific regions of northwestern Russia. *PLoS One*, 2025, vol. 20, no. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0314385.
20. Kaufman W. R. Gluttony and sex in female ixodid ticks: how do they compare to other blood-sucking arthropods? *Journal of insect physiology*, 2007, vol. 53, no. 3, pp. 264-273. DOI: 10.1016/j.jinsphys.2006.10.004.
21. Nasirian H., Zahiri A. Detailed Infestation Spectrums About Biological Stages of Hard Ticks (Acari: Ixodidae) in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Parasitologica*, 2021, vol. 66, no. 3, pp. 770-796. DOI: 10.1007/s11686-021-00362-y.
22. Pakanen V.M., Sormunen J.J., Sippola E., Blomqvist D., Kallio E.R. Questing abundance of adult taiga ticks *Ixodes persulcatus* and their *Borrelia* prevalence at the north-western part of their distribution. *Parasites & Vectors*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 384. DOI: 10.1186/s13071-020-04259-z.
23. Коренберг, Э.И. Общая схема циркуляции возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Евразии / Э.И. Коренберг, М.Б. Сироткин, Ю.В. Ковалевский // Зоологический журнал. — 2016. — Т. 95, №. 3. — С. 283 – 299. — DOI: 10.7868/S0044513416030090
24. Шкарин, В.В. Эпидемиологические особенности сочетанных природно-очаговых инфекций / В.В. Шкарин, А.С. Благонравова, М.Э. Чумаков // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — Т. 16, №. 5 (96). — С. 43 – 52. — DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52
25. Фрейлихман, О.А. Результаты испытания новых праймеров для детекции *Coxiella burnetii* в организме диких мелких млекопитающих / О.А. Фрейлихман, Ю.А. Панфёрова, Н.К. Токаревич // 5-я международная конференция «Идеи Гастроэнтеролога в борьбе с инфекциями»: тез. докл. 2 – 4 июня 2008. — Санкт-Петербург, 2008. — С. 104.
26. Рудакова, С.А. Резервуарная роль мелких млекопитающих в сочетанных природных очагах бактериальных инфекций Западной Сибири / С.А. Рудакова // Зоологический журнал. — 2010. — Т. 89, №. 1. — С. 88 – 92.
2. O'Neill X., White A., Gortz C., Ruiz-Fons F. The Impact of Host Abundance on the Epidemiology of Tick-Borne Infection. *Bulletin of Mathematical Biology*, 2023, vol. 85, no. 4, pp. 30. DOI: 10.1007/s11538-023-01133-8.
3. Nuttall P. A. Climate change impacts on ticks and tick-borne infections. *Biologia*, 2022, vol. 77, no. 6, pp. 1503-1512. DOI: 10.1146/annurev-ento-052720-094533.
4. Hofmeester T.R., Jansen P.A., Wijnen H.J., Coopan E.C., Fonville M., Prins H.H.T., Sprong H., van Wieren S.E. Cascading effects of predator activity on tick-borne disease risk. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2017, vol. 284, no. 1859, pp. 20170453. DOI: 10.1098/rspb.2017.0453.
5. Sprong H., Matthysen E. Recreational hazard: Vegetation and host habitat use correlate with changes in tick-borne disease hazard at infrastructure within forest stands. *Science of The Total Environment*, 2024, vol. 919. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.170749.
6. Wang Y.X.G., Matson K.D., Prins H.H.T., Xu Y., Huang Z.Y.X., de Boer W.F. Risk factors for Lyme disease: A scale-dependent effect of host species diversity and a consistent negative effect of host phylogenetic diversity. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2023, vol. 14, no. 1. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2022.102073.
7. Krawczyk A.I., van Duijvendijk G.L., Swart A., Heylen D., Jaarsma R.I., Jacobs F.H., Fonville M., Sprong H., Takken W. Effect of rodent density on tick and tick-borne pathogen populations: consequences for infectious disease risk. *Parasites & vectors*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 34. DOI: 10.1186/s13071-020-3902-0.
8. Kim K., Hwang J., Kim K., Yoon K., Oh D., Park Y. Habitat Type-Based Assemblage and Distribution Prediction of Small Mammals and Chigger Mites (Acari: Trombiculidae) in Chuncheon City, Republic of Korea. *Animals (Basel)*, 2024, vol. 14, no. 23. DOI: 10.3390/ani14233433.
9. Siuzumova E.A., Telnova N.V., Sharap A.O., Aslanov B.I., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K. Ecological and epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis in St. Petersburg // Russian Journal of Infection and Immunity, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 533 – 542. DOI: 10.15789/10.15789/2220-7619-EAE-924
10. Panferova Yu.A., Vaganova A.N., Freylkhman O.A., Tretyakov K.A., Medvedev S.G., Sharap' A.O., Tokarevich N.K. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genetic markers in blood-sucking ticks in suburban park zones in Saint Petersburg // Russian Journal of Infection and Immunity, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 175-179. DOI: 10.15789/2220-7619-P0B-806
11. Pirozhkova A. S., Vedenina E. Y. Statistical analysis of the data on the treatment of patients affected by tick bite in St. Petersburg in the period from 2015 to 2019 // Materials of the All-Russian scientific forum of students with international participation "Student Science 2020", 2020, vol. 3, no. S, pp. 299-300.
12. Eremeeva M.E., Oliveira A., Moriarity J., Robinson J.B., Tokarevich N.K., Antyukova L.P., Pyanyh V.A., Emeljanova O.N., Ignatjeva V.N., Buzinov R., Pyankova V., Dasch G.A. Detection and identification of bacterial agents in *Ixodes persulcatus* Schulze ticks from the north western region of Russia. *Vector-borne and zoonotic diseases*, 2007, vol. 7, no. 3, pp. 426-436. DOI: 10.1089/vbz.2007.0112
13. Filippova N.A. Ixodid Ticks Subfamily Ixodinae. Arachnida. IV. Fauna of the USSR. 4 ed. Leningrad: Nauka Press Publ.; 1977.
14. Grigorjeva L. A., Miteva O. A., Samoilova E. P. The parasitic system of *Ixodes persulcatus* (Ixodinae) — *Borrelia garinii* — small mammals in northwestern Russia // Proceedings of the Zoological Institute of the Russian Academy of Sciences, 2024, vol. 328, no. 2, pp. 308-322. DOI: 10.31610/trudyzin/2024.328.2.308
15. Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraiczy P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. *Parasitology Research*, 2022, vol.121, no. 3, pp. 781-803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.

References

1. Provorova V.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Savel'eva M.A., Filimonova E.S., Kuznetsova V.G. Tissue infections in Russia // Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 102-112. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12013

16. Prislegina D.A., Dubyanskiy V.M., Platonov A.E., Malskaya O.V. Effect of the natural and climatic factors on epidemiological situation related to natural focal infections // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i imunitet, 2021, vol. 11, no. 5, pp. 820 – 836. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631
17. Krawczyk A.I., Röttgers S., Coimbra-Dores M.J., Heylen D., Fonville M., Takken W., Faust K., Sprong H. Tick microbial associations at the crossroad of horizontal and vertical transmission pathways. Parasit Vectors, 2022, vol.15, no. 1, pp. 380. DOI: 10.1186/s13071-022-05519-w.
18. Freilikhman O. A., Panferova Yu. A., Saines T. V., Sharap A. O., Tokarevich N. K. Infection of ticks with pathogens of infectious tick-borne borreliosis and ku fever in St. Petersburg // Russian Journal of Infection and Immunity, 2016, vol. 6, no. 3, pp. 118.
19. Sharova A. A., Tokarevich N. K., Baimova R. R., Freilikhman O. A., Karmokov I. A., Riabiko E. G., Lunina G. A., Buzinov R. V., Sokolova O. V., Buts L. V., Bespyatova L. A., Bubnova L. A., Safonova O. S., Kalinina E. L., Stankevich A. I., Vikse R., Andreassen A. K., Gladkikh A. S., Forghani M., Gritseva A. S., Popova M. R., Ramsay E. S., Dedkov V.G. Prevalence and genetic diversity of tick-borne encephalitis virus in ixodid ticks from specific regions of northwestern Russia. PLoS One, 2025, vol. 20, no. 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0314385.
20. Kaufman W. R. Gluttony and sex in female ixodid ticks: how do they compare to other blood-sucking arthropods? Journal of insect physiology, 2007, vol. 53, no. 3, pp. 264-273. DOI: 10.1016/j.jinsphys.2006.10.004.
21. Nasirian H., Zahirnia A. Detailed Infestation Spectrums About Biological Stages of Hard Ticks (Acari: Ixodida: Ixodidae) in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. Acta Parasitologica, 2021, vol. 66, no. 3, pp. 770-796. DOI: 10.1007/s11686-021-00362-y.
22. Pakanen V.M., Sormunen J.J., Sippola E., Blomqvist D., Kallio E.R. Questing abundance of adult taiga ticks Ixodes persulcatus and their Borrelia prevalence at the north-western part of their distribution. Parasites & Vectors, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 384. DOI: 10.1186/s13071-020-04259-z.
23. Korenberg E.I., Sirotkin M.B., Kovalevskii Yu.V. A general scheme of the circulation of ixodid tick-borne borrelioses pathogens in natural foci of Eurasia // Zoologicheskiy zhurnal, 2016, vol. 95, no. 3, pp.283-299. DOI:10.7868/S0044513416030090
24. Shkarin V.V., Blagonravova A.S., Chumakov E.M. Epidemiological Features of Combined Natural-Focal Infections // Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 43-52. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-5-43-52
25. Freilichman O.A., Panferova Yu.A., Tokarevich H.K. Test results of new primers for the detection of *Coxiella burnetii* in wild small mammals// 5th International conference "Pasteur's ideas in the fight against infections", 2008, pp. 104
26. Rudakova S. A. Reservoir role of small mammals in combined natural foci of bacterial infections in Western Siberia // Zoological Journal, 2010, vol. 89, no. 1, pp. 88-92.

Авторский коллектив:

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

Кармоков Ислам Анатольевич — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: karmokov@pasteurorg.ru

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

Рябико Екатерина Геннаьевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: riabiko@pasteurorg.ru

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

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

Шарова Алена Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетического мониторинга Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: sharova@pasteurorg.ru

Лунина Гелена Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: lunina@pasteurorg.ru

Фрейлихман Ольга Александровна — старший научный сотрудник лаборатории зооантропонозных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)644-63-81, e-mail: freilikhman@pasteurorg.ru

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



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ РЕМИССИИ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО ЛИМФОГИСТИОЦИТОЗА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ ДОЗ НОРМАЛЬНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА

А.А. Селькина¹, Г.Э. Лысенко¹, М.А. Булыгин¹, Е.В. Крюков¹, К.В. Козлов¹, В.Г. Арсентьев¹, И.В. Пискарев¹, А.Б. Комиссаров², Ю.С. Сергеев¹, А.М. Шабалов¹, М.В. Куртуков¹

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

² Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

A clinical case of successful remission of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a result of the use of high doses of normal human immunoglobulin

А.А. Sel'kina¹, G.E. Lysenko¹, M.A. Bulygin¹, E.V. Kryukov¹, K.V. Kozlov¹, V.G. Arsent'ev¹, I.V. Piskarev¹, A.B. Komissarov², Yu.S. Sergeev¹, A.M. Shabalov¹, M.V. Kurtukov¹

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

² Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай успешного применения высоких доз нормального иммуноглобулина человека у пациента с вторичным гемофагоцитарным синдромом, ассоциированным с аденоовирусной инфекцией, находившегося в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург). У пациента 17 лет на фоне аденоовирусной инфекции 55-го типа развилась полисегментарная пневмония, сопровождавшаяся острой дыхательной недостаточностью. В дальнейшем наблюдалось прогрессирование вирусно-бактериальной пневмонии, преренального почечного повреждения, развитие синдрома системного воспалительного ответа. Лечащим врачом был заподозрен вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Было принято решение о проведении стернальной пункции. По результатам исследования аспираата костного мозга выявлены характерные признаки гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза: выраженная активация макрофагально-гистиоцитарной системы; моноциты 25,6 % с вакуолизированной цитоплазмой; макрофаги с фагоцитированными тромбоцитами и нормобластами. Пациенту на основании критерии HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и HScore (244 из 337 баллов, 99 % вероятность) установлен диагноз «Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с вирусной инфекцией». Проведенная терапия этопозидом 100 мг однократно и внутривенным иммуноглобулином в суммарной дозе 3 г/кг была успешной. При контрольном обследовании спустя 2 месяца пациент жалоб не предъявлял, клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования не выявили отклонений. Ранее в научной литературе клинических случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с аденоовирусом 55-го типа, описано не было.

Abstract

The article presents a clinical case of successful application of high doses of normal human immunoglobulin in a patient with secondary hemophagocytic syndrome associated with adenovirus infection, who was in the clinic of infectious diseases of the Military Medical Academy (St. Petersburg). A 17-year-old patient with adenovirus type 55 infection developed multisegmental pneumonia accompanied by acute respiratory failure. Further progression of viral-bacterial pneumonia, prerenal renal damage, development of systemic inflammatory response syndrome was observed. The attending physician suspected secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. A decision was made to perform a sternal puncture. The results of bone marrow aspirate examination revealed characteristic signs of hemophagocytic lymphohistiocytosis: marked activation of macrophage-histiocytic system; 25.6 % monocytes with vacuolized cytoplasm; macrophages with phagocytized platelets and normoblasts. The patient was diagnosed as "secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infection" on the basis of HLH-2004 criteria (persistent fever, hyperferritinemia, morphologic picture of hemophagocytosis in the bone marrow, cytopenia, splenomegaly) and HScore (244 out of 337 points, 99 % probability). Therapy with etoposide 100 mg once and intravenous immunoglobulin at a total dose of 3 g/kg was successful. At the control examination two months later, the patient had no complaints, clinical, laboratory and instrumental methods of examination revealed no abnormalities. No clinical cases of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with adenovirus type 55 have been previously described in the scientific literature.

Ключевые слова: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром, аденоизвест, аденоизвестная инфекция.

Key words: hemophagocytic lymphohistiocytosis, hemophagocytic syndrome, adenovirus, adenovirus infection.

Введение

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) или гемофагоцитарный синдром (ГФС) – острое или подострое жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется гиперактивацией иммунной системы, приводящей к нерегулируемой выработке цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров (NK-клеток) и макрофагов, что клинически проявляется поражением различных систем и органов. [1] Наиболее распространенными симптомами ГЛГ являются лихорадка, гепатосplenомегалия, лимфаденопатия, цитопения.

В 1939 г. в журнале «The Lancet». R. Scott и A. Robb-Smith впервые описали заболевание как «гистиоцитарный медуллярный ретикулоцитоз»; впоследствии в 1979 г. R.J. Risdall описал развитие вторичного ГЛГ и указал, что существуют различные этиологические факторы, приводящие к возникновению заболевания, в том числе инфекционные агенты [3, 4].

В настоящее время общепринятым является выделение 2 основных формы ГЛГ: первичной (семейной) и вторичной. Первичный ГЛГ – аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся вследствие генетически обусловленного дефекта механизмов клеточной цитотоксичности. В настоящее время выявлены 5 генетических локусов, ассоциированных с развитием первичного ГЛГ. Первичный ГЛГ характеризуется более агрессивным течением и худшим прогнозом по сравнению со вторичным [5]. Большинство случаев вторичного ГЛГ связано с инфекционными агентами, аутоиммунными заболеваниями, а также злокачественными новообразованиями. Основными инфекционными агентами, способными спровоцировать вторичный ГЛГ, являются герпес-вирусы, причем вирус Эпштейна – Барр (EBV) является наиболее распространенным инфекционным триггером. Также вторичный ГЛГ может возникнуть на фоне других вирусных (ВИЧ-инфекция, грипп, аденоизвестная инфекция), а также бактериальных или грибковых инфекций. Помимо этого, инфекционные агенты могут стать триггерным фактором у детей с первичным ГЛГ, что требует дальнейшей дифференциальной диагностики: является возникшее состояние первичным ГЛГ либо вторичным, вызванным инфекционным агентом. Другие менее распространенные причины, способные спровоцировать развитие вторичного ГЛГ, вклю-

чают воздействие лекарств, вакцинацию, беременность, трансплантацию органов и стволовых клеток [1, 6].

Согласно различным эпидемиологическим исследованиям, проведенным в педиатрической популяции, заболеваемость первичным ГЛГ варьирует в пределах 0,33 – 75,0 случаев на 100 000 новорожденных. Средний возраст дебюта первичного ГЛГ у детей составляет 1 год 8 мес. Достоверная эпидемиологическая характеристика вторичного ГЛГ не представляется возможной ввиду неоднородности популяции полиэтиологичности заболевания и отсутствия универсальных диагностических критериев. [2]

В 2019 г. Североамериканским обществом по гистиоцитозу была предложена новая система классификации ГЛГ, которая относит синдромы, отвечающие на иммуносупрессивную терапию, к категории «ГЛГ-болезнь», а состояния, которые не отвечают или вряд ли отвечают на иммуносупрессивную терапию, обозначаются как «мимикрирующие ГЛГ». «ГЛГ-болезнь» включает дополнительные подгруппы (табл. 1). [7]

Таблица 1

Классификация ГЛГ Североамериканского общества по гистиоцитозу

Вид, сокращение	Перевод
F – familial	Семейный, также называемый первичным
M – malignancy	Связанный со злокачественным новообразованием
Rh – rheumatologic	Связанный с ревматологическим заболеванием, также называемый синдромом активации макрофагов
Rx – iatrogenic	Наблюдаемый после иммунотерапии ятрогенный, также называемый синдромом высвобождения цитокинов
IC – immune compromise	Связанный с иммунокомпрометацией, вызванной первичным или ятрогенным иммунодефицитом
NOS – not otherwise specified	Не связанный с другими специфическими заболеваниями

Для постановки диагноза используются критерии, разработанные согласно рекомендациям научного общества изучения гистиоцитоза в 2004 г. (критерии HLH-2004). Для установления диагноза необходимо выполнение 5 из 8 критериев (табл. 2) [8].

Таблица 2
Критерии диагностики ГЛГ (HLH-2004)

№	Критерий HLH-2004
1	Лихорадка более 38,5°C
2	Сplenомегалия
3	Цитопения, захватывающая не менее 2 ростков кроветворения периферической крови (гемоглобин менее 90 г/л, тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$)
4	Гипертриглицеридемия (более 3 ммоль/л) и/или гипофibrиногенемия (менее 1,5 г/л)
5	Гемофагоцитоз в костном мозге, селезёнке, печени, лимфатических узлах или других тканях
6	Отсутствие или низкая активность NK-клеток
7	Уровень ферритина в сыворотке крови более или равный 500 мкг/л
8	Уровень растворимого CD25 более или равный 2400 ЕД/мл

В 2014 г. Laurence Fardet et al. был разработан индекс HScore, включающий больше параметров для постановки диагноза вторичного ГЛГ, а именно: наличие иммуносупрессии; лихорадка; гепатосплономегалия; цитопения; повышение лабораторных значений ферритина, триглицеридов и АСТ; понижение лабораторных значений фибриногена; гемофагоцитоз в образцах костного мозга. Каждому критерию присваивается значение, по результату рассчитывается общий балл. Более высокий балл соответствует более высокой вероятности ГЛГ [9]. В дальнейших исследованиях была показана большая диагностическая эффективность HScore по сравнению с HLH-2004 у пациентов с подозрением на ГЛГ. Чувствительность и специфичность HScore составили 100% и 80% соответственно в педиатрической когорте и 90% и 79% соответственно у взрослых [10].

В основе лечения первичного ГЛГ лежат применение комбинированной иммуносупрессивной химиотерапии и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Международным обществом по изучению гистиоцитоза разработана наиболее распространенная схема терапии (протокол HLH-2004), в которой основными препаратами являются: этопозид, дексаметазон и циклоспорин. Диагноз первичного ГЛГ является абсолютным показанием к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [8]. Утвержденных научно-практическим советом Минздрава России клинических рекомендаций по лечению ГЛГ

по состоянию на февраль 2025 г. нет. Для лечения детей в России используются клинические рекомендации, разработанные Национальным обществом детских гематологов и онкологов в 2014 г., в целом соответствующие рекомендациям HLH-2004.¹ Единого подхода к терапии вторичного ГЛГ, ассоциированного с инфекционным заболеванием, в настоящее время нет. Общая тактика заключается в комбинации этиотропной терапии с иммуносупрессивной терапией, интенсивность которой должна варьировать в зависимости от клинической ситуации. Следует помнить, что иммуносупрессивная терапия может ухудшить течение инфекционного процесса, в связи с чем может быть добавлена инфузия внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в высоких дозах (2–3 г/кг/курс) [2].

В научной литературе описано множество случаев развития вторичного ГЛГ, вызванного EBV-инфекцией. Вторичный ГЛГ, связанный с адено-вирусной (AdV) инфекцией, необычен и встречается редко [11]. Было опубликовано ограниченное количество сообщений, описывающих AdV-ассоциированное поражение легких, осложненное ГЛГ, где показан положительный эффект на фоне лечения ВВИГ, дексаметазоном, циклоспорином или пульс-терапией метилпреднизолоном [12, 13].

Аденовирусы 55-го типа возникли в результате рекомбинации адено-вирусов 11-го и 14-го типов и впервые были выявлены в респираторных образцах, собранных в Китае в 1965–1981 гг. [14]. Большинство доступных генетических данных по hAdV-55 получено в Китае и Южной Корее, однако необходимо отметить, что адено-вирусы 55-го типа имеют глобальное распространение. Генотипирование адено-вирусов в Российской Федерации затруднено отсутствием тест-систем и требует проведения секвенирования. В Китае и Южной Корее регулярно регистрируются вспышки ОРВИ среди военнослужащих, вызванные hAdV-55 [15, 16]. Согласно китайским данным, hAdV-55 является одной из ведущих причин развития внебольничных пневмоний, сопровождающихся респираторным дистресс-синдромом. Однако клинических случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с адено-вирусом 55-го типа, ранее описано не было.

В настоящее время роль ВВИГ в терапии ГЛГ, ассоциированного с вирусной инфекцией, неясна, но несколько исследований показали благоприятный эффект от введения ВВИГ [11]. C.J. Chen et al. отметили ремиссию у 2 из 9 детей с ГЛГ, ассоцииро-

¹ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного синдрома. Режим доступа: <http://nodgo.org/sites/default/files/ФКР%20по%20диагностике%20и%20лечению%20гемофагоцитарного%20лимфогистиоцитоза.pdf> Дата обращения: 11.03.2024.

ванным с вирусной инфекцией, получавших только ВВИГ [17]. Р. Goulder et al. сообщили об успешном лечении вторичного ГЛГ у мальчика в возрасте 1 года с использованием ВВИГ [18]. Малое количество исследований, показывающих успешное применение ВВИГ для лечения вторичного ГЛГ, определяет необходимость описания и демонстрации данного клинического случая с полной ремиссией на фоне проводимого лечения.

Клинический случай

Пациент М., 17 лет 8 месяцев, обратился в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) в первый день заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, общую слабость, заложенность носа, першение в горле, малопродуктивный кашель. Анамнез жизни пациента без особенностей, из детских инфекций перенес ветряную оспу. Привит в соответствии с национальным календарем вакцинации. В текущем эпидсезоне от гриппа вакцинирован.

На момент поступления состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела 38,0°C, частота дыхательных движений 17 в минуту, частота сердечных сокращений 94 уд/мин, SpO₂ 99%. Кожный покров бледно-розового цвета, умеренной влажности, чистый. Слизистая ротовой полости гиперемирована, миндалины чистые, без налетов. Носовое дыхание затруднено. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. По остальным органам и системам – без патологии. Установлен диагноз: острое респираторное заболевание по типу ринофарингита средней степени тяжести, период разгара. При поступлении в стационар в общем анализе крови нормоцитоз, однако обращал на себя внимание выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы крови влево (нейтрофилы 84%, лимфоциты 8%) при нормальном значении показателя лейкоцитов ($6,11 \times 10^9/\text{л}$). Общий анализ мочи – без патологии. Рентгенография органов грудной клетки (Рг ОГК) – инфильтративные и очаговые изменения не определяются. Получал симптоматическую терапию по основному заболеванию.

На 3-и сутки лечения в связи с отсутствием положительной динамики, нарастанием лихорадки выполнены повторные лабораторно-инструментальные исследования. На Рг ОГК выявлены инфильтративные изменения в S10 правого легкого. В клиническом анализе крови отмечена незначительная тромбоцитопения ($149 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,1 \times 10^9/\text{л}$) с сохраняющимся выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы крови влево (нейтрофилы 85%, лимфоциты 14,7%). Назначена антибактериальная терапия (амоксициллин + клавулановая кислота $875 + 125 \text{ мг}$ 2 раза в сутки). На 5-е сутки болезни состояние пациента ухудшилось, появив-

лись признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН): SpO₂ – 92–93% на атмосферном воздухе, ЧДД 25–29 в минуту, фебрильная лихорадка, трудно купируемых жаропонижающими, диарея. По данным лабораторных исследований обращало на себя внимание повышение острофазных воспалительных показателей (С-реактивного белка до 144,9 мг/л, прокальцитонина до 4,64 нг/мл), а также креатинина до 120 мкмоль/л, мочевины до 16 ммоль/л. При компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлена правосторонняя нижнедолевая сливная альвеолярная пневмоническая инфильтрация, правосторонний гидроторакс (рис. 1).



Рис. 1. Результат компьютерной томографии органов грудной клетки на 5-е сутки заболевания

С учетом тяжести состояния принято решение о переводе пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Тяжесть состояния на момент поступления в ОРИТ определялась ОДН, развившейся вследствие прогрессирования вирусно-бактериальной пневмонии, преренальным почечным повреждением, синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). С целью уточнения диагноза начат диагностический поиск. Выполнена бронхоскопия с забором бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) на исследования. По данным микроскопии, в БАЛЖ нейтрофилов 80%, лимфоцитов 20%. При окраске по Граму – грам-положительные кокки. В связи с клиническими признаками неэффективности проводимой антибактериальной терапии, тяжестью течения заболевания, наличием факторов риска резистентных микроорганизмов выполнена ее замена на цефта-ролина фосамил (600 мг 2 раза в сутки) и левофлоксацин (500 мг 2 раза в сутки). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) – гепатосplenомегалия. Сформулирован основной комбинированный диагноз: «1. Острое респираторное заболевание по типу

ринофарингита, тяжелое течение. 2. Внебольничная правосторонняя нижнедоловая (S6 – S10) пневмония, тяжелое течение. Осложнение основного заболевания: ОДН I ст. Правосторонний парапневмонический плеврит. Острое почечное повреждение, стадия II по KDIGO, преренальная форма. ССВО».

С момента поступления по 8-е сутки отмечалась стойкая фебрильная лихорадка, нарастание признаков астенического синдрома и ОДН; острое почечное повреждение регрессировало на фоне инфузионной терапии. Лабораторно – прогрессирование цитопении (рис. 2) и повышение активности сывороточных аминотрансфераз. По результату исследования в БАЛЖ выделены *S. salivarius* <10³ КОЕ; *P. aeruginosa* единичный рост; *S. parasanguinus* <10³ КОЕ. Методом ПЦР выявлена ДНК аденоовируса. Было проведено секвенирование полного генома аденоовируса с использованием секвенатора MGI DNBSEQ G-400. По данным секвенирования исследованный аденоовирус относился к типу 55 (серотип B, рекомбинантный генотип P14H11F14).

Исключены другие типичные и атипичные возбудители. По результатам иммунологического исследования, изменений в относительных значениях основных субпопуляций лимфоцитов (Т-хелперы, Т-супрессоры, NK-клетки, В-лимфоциты) выявлено не было.

Учитывая постоянную фебрильную лихорадку, прогрессирующую двухростковую цитопению, спленомегалию и наличие возможного триггера вторичного ГЛГ в виде AdV, было принято решение о проведении стернальной пункции. По результатам исследования аспираата костного мозга выявлены характерные признаки ГЛГ: выраженная активация макрофагально-гистиоцитарной системы; моноциты 25,6% с вакуолизированной цитоплазмой; макрофаги с фагоцитированными тромбоцитами и нормобластами (рис. 3).

Выполнен анализ плазменной концентрации ферритина и триглицеридов. Уровень ферритина составил 2499 мкг/л (5 верхних границ нормы). В результате пациенту на основании критерии HLH-2004 (устойчивая лихорадка, гиперферритинемия, морфологическая картина гемофагоцитоза в костном мозге, цитопения, спленомегалия) и HScore (244 из 337 баллов, вероятность ГЛГ более 99%) установлен диагноз «Вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с вирусной инфекцией». Проводился дифференциальный диагноз с другими причинами ГЛГ. Начата терапия это-позидом 100 мг однократно и ВВИГ – 2 г/кг в течение 48 ч. Выполнена Rg ОГК, результаты представлены на рисунке 4А.

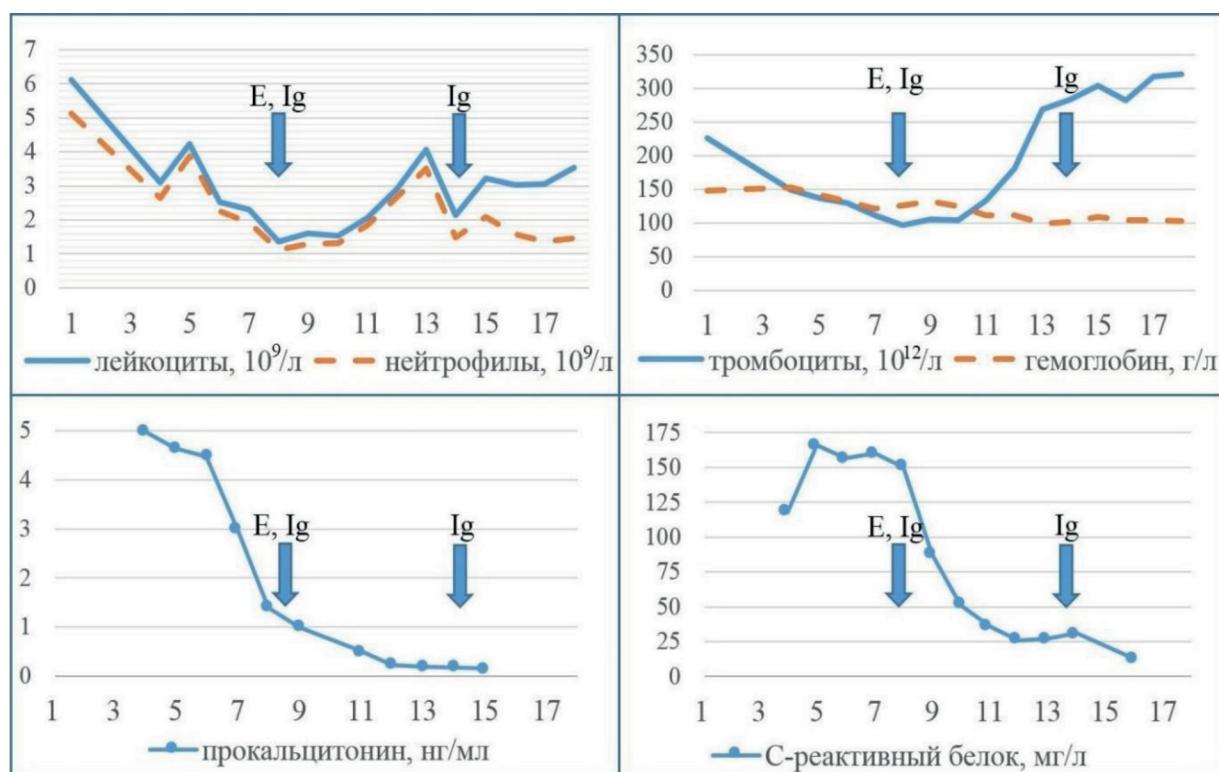


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей во время нахождения в стационаре. Стрелкой указаны дни проведения специфической терапии ГЛГ: Е – это-позид, Ig – нормальный иммуноглобулин человека

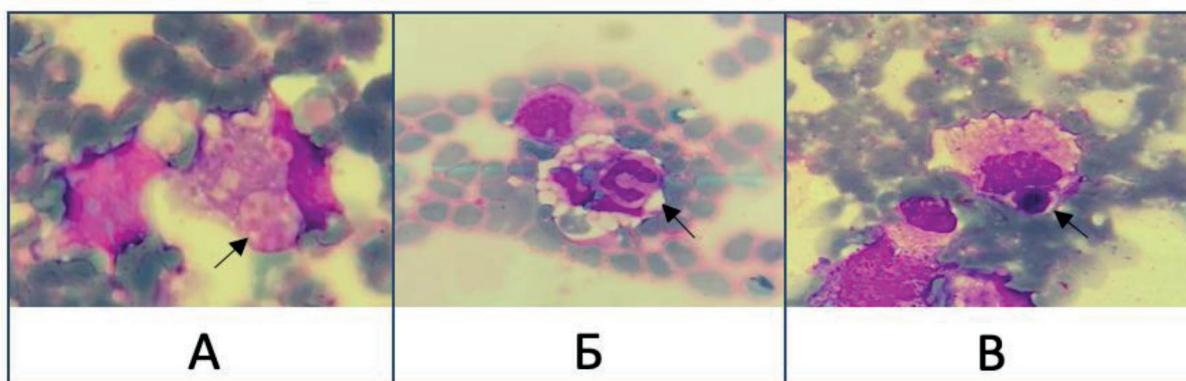


Рис. 3. Микроскопия аспираата костного мозга пациента, ув. $\times 1000$:

А – макрофаг с фагоцитированным тромбоцитом;
Б – макрофаг с фагоцитозом нейтрофила;
В – макрофаг с фагоцитированным нормобластом

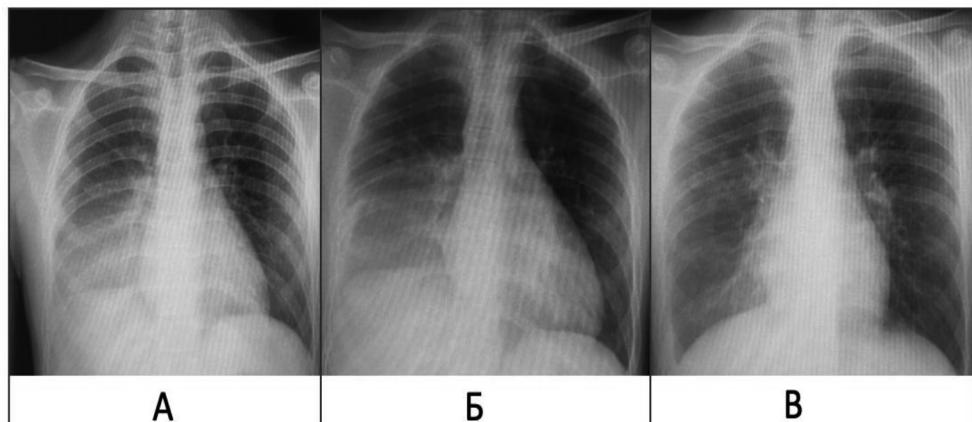


Рис. 4. Динамика рентгенологической картины органов грудной клетки:

А – 7-е сутки заболевания; Б – 11-е сутки заболевания; В – 14-е сутки заболевания

На 9-е сутки заболевания с учетом сохраняющейся ОДН выполнена КТ ОГК, при которой выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (тотальная консолидация в нижней доле правого легкого), двусторонний гидроторакс. Выраженность лихорадки снизилась до фебрильных значений. Выполнен повторный забор БАЛЖ на бактериологическое исследование. Лабораторно отмечалось снижение острофазных показателей.

С 10-х по 13-е сутки – положительная динамика в виде постепенного регресса ОДН и потребности в инсуффляции кислорода, прекращения лихорадки. Плазменная концентрация ферритина снизилась до 833 мкг/л. В клиническом анализе крови – тенденция к нормализации количества лейкоцитов и тромбоцитов. По данным исследования БАЛЖ патогенных микроорганизмов не выявлено. Выполнена Rg ОГК (рис. 4Б).

На 14-е сутки болезни и 7-е сутки с момента проведения специфической терапии ГЛГ у пациента вновь появились субфебрильная лихорадка и лейкопения. Диагностический поиск признаков

прогрессирования поражения легких не дал положительных результатов (рис 4В). С целью потенцирования эффекта «первого курса» терапии инициировано повторное введение ВВИГ 1 г/кг в течение 72 ч. С учётом положительной клинической и лабораторной картины антибактериальная терапия была завершена.

С 15-х по 19-е сутки проявления ГЛГ полностью регрессировали. На 20-е сутки болезни (14-е в ОРИТ) в удовлетворительном состоянии для дальнейшего лечения пациент был переведен в соматическое отделение.

В контрольных анализах крови сохранялась анемия легкой степени (гемоглобин 109,6 г/л, эритроциты $3,57 \times 10^{12}/\text{л}$), нормализовались показатели трансаминаз, уровень ферритина снизился до 764,7 мкг/л. При контрольной Rg ОГК инфильтративных и очаговых изменений не определялось. Сохранялась умеренная спленомегалия по данным УЗИ ОБП. Пациент выписан на 39-е сутки заболевания в удовлетворительном состоянии.

Для контрольного обследования и динамического наблюдения пациент повторно госпитализирован в клинику детских болезней ВМедА на 69-е сутки от начала заболевания без активных жалоб. Проведены лабораторно-инструментальные исследования. Клинический анализ крови без патологии, в биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка составил 0,5 мг/л, ферритина 18,16 мкг/л. РГ ОГК на 70-е сутки – без очаговых и инфильтративных изменений, УЗИ ОБП – без патологии.

Заключение

ГЛГ – опасное для жизни заболевание, характеризующееся неконтролируемой иммунной активацией, ведущее к поражению многих органов и систем, в некоторых случаях требующее неотложной терапии в условиях ОРИТ. Основополагающими в диагностике вторичного ГЛГ являются индекс HScore, а также критерии HLH-2004. Раннее выявление синдрома и своевременно начатая терапия снижают риск летального исхода. В настоящее время стратегия лечения вторичного ГЛГ до конца не ясна, что определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Представленный клинический случай показывает эффективность применения внутривенного иммуноглобулина в высоких дозах при ранней диагностике состояния, получение полной ремиссии без интенсивной иммуносупрессивной терапии.

Литература

- Al-Samkari, H. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis / H. Al-Samkari, N. Berliner // Annual review of pathology. – 2018. – No. 13. – Pp. 27–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043625>
- Масчан, М. Гемофагоцитарный синдром в неотложной и интенсивной периатрии / М. Масчан, Н. Полтавец // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 2. – С. 15-21. EDN: NRTLGD
- Scott, R.B. Histiocytic medullary reticulosis / R.B. Scott, A.H.T. Robb-Smith // Lancet. – 1939. – Vol. 234, No 6047. – Pp. 194-198.
- Risdall, R. J., Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis / R.J. Risdall, R.W. McKenna, M.E. Nesbit et al. // Cancer. – 1979. Vol. 44, No. 3. – Pp. 993-1002. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197909\)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5)
- Gnanasambandam, J. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis - A Common Ramification of Different Diseases / J. Gnanasambandam, S. Geminiganesan, V. Vilvanathan et al. // EJIFCC. – 2022. Vol. 33, No. 1. – Pp. 63–69.
- Костиц, М.М. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома активации макрофагов у детей с ревматическими заболеваниями / М.М. Костиц, М.Ф. Дубко, В.В. Масалова и др. // Современная ревматология. – 2015. - № 1. С. 55-59. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59> EDN: TLJUTL
- Jordan, M. B. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) / M.B. Jordan, C.E. Allen, J. Greenberg et al. // Pediatric blood & cancer. – 2019. Vol. 66, No. 19. – P. e27929. <https://doi.org/10.1002/pbc.27929>
- Henter, J. I. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis / J.I. Henter, A. Horne, M. Aricó et al. // Pediatric blood & cancer. – 2007. Vol. 48, No. 2. – Pp. 124-131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
- Fardet, L. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome / L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte et al. // Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2014. – Vol. 66, No. 9. – Pp. 2613-2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
- Debaugnies, F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients / F. Debaugnies, B. Mahadeb, A. Ferster et al. // American journal of clinical pathology. – 2016. – Vol. 145, No. 6. – Pp. 862-870. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw076>
- Fisman D. N. Hemophagocytic syndromes and infection / D.N. Fisman // Emerging infectious diseases. – 2020. – Vol. 6, No. 6. – Pp. 601–608. <https://doi.org/10.3201/eid0606.000608>
- Seidel, M. G. IVIG treatment of adenovirus infection-associated macrophage activation syndrome in a two-year-old boy: case report and review of the literature / M.G..Seidel, U. Kastner, M. Minkov et al. // Pediatric hematology and oncology. – 2003. Vol. 20, No. 6. Pp. 445–451.
- Takahashi, I. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia / I. Takahashi, T. Takahashi, S. Tsuchida et al. // The Tohoku journal of experimental medicine. – 2006. Vol. 209, No. 1. – Pp. 69–73. <https://doi.org/10.1620/tjem.209.69>
- Hang, J. Human Adenovirus Type 55 Distribution, Regional Persistence, and Genetic Variability / J. Hang, A. E. Kajon, P. C. F. Graf et al. // Emerging infectious diseases. – 2020. Vol. 26, No. 7. – Pp. 1497-1505. <https://doi.org/10.3201/eid2607.191707>
- Wang, W. Whole-genome analyses of human adenovirus type 55 emerged in Tibet, Sichuan and Yunnan in China, in 2016 / W. Wang, Y. Liu, Y. Zhou et al. // PloS one. – 2017. – Vol. 12, No. 12. – Pp. e0189625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189625>
- Collins, N. D. Live Oral Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine Induces Durable Antibody Response / N.D. Collins, A. Adhikari, Y. Yang et al. // Vaccines. – 2020. – Vol. 8, No. 3. – Pp. 411. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030411>
- Chen, C. J. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases / C.J. Chen, Y.C. Huang, T.H. Jaing et al. // Journal of microbiology, immunology, and infection. – 2004. – Vol. 37, No. 3. – Pp. 157–163.
- Goulder, P. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome / P. Goulder, D. Seward, C. Hatton. et al. // Archives of disease in childhood. – 1990. – Vol. 65, No. 11. – Pp. 1275 – 1277. <https://doi.org/10.1136/adc.65.11.1275>

References

- Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annu Rev Pathol. 2018;13:27-49. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043625
- Maschan M., Poltavets N. Hemophagocytic syndrome in emergency and intensive pediatrics. Pediatric pharmacology. 2011;8(2):15-21. (In Russ.) EDN: NRTLGD
- Scott RB, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. Lancet. 1939;234(6047):194-198
- Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation

- distinct from malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;44(3):993-1002. doi:10.1002/1097-0142(197909)44:3<993::aid-cncr2820440329>3.0.co;2-5
5. Gnanasambandam J, Geminiganesan S, Vilvanathan V, Sankaranarayanan S, Padmanabhan R. Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis - A Common Ramification of Different Diseases. *EJIFCC.* 2022;33(1):63-69. Published 2022 Apr 11.
6. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Current approaches to diagnosing and treating macrophage activation syndrome in children with rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2015;(1):55 – 59. (In Russ.) DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-55-59 EDN: TLJUTL
7. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(11):e27929. doi:10.1002/pbc.27929
8. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
9. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-2620. doi:10.1002/art.38690
10. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(6):862-870. doi:10.1093/ajcp/aqw076
11. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(6):601-608. doi:10.3201/eid0606.000608
12. Seidel MG, Kastner U, Minkov M, Gadner H. IVIG treatment of adenovirus infection-associated macrophage activation syndrome in a two-year-old boy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003;20(6):445-451.
13. Takahashi I, Takahashi T, Tsuchida S, et al. Pulse methylprednisolone therapy in type 3 adenovirus pneumonia with hypercytokinemia. *Tohoku J Exp Med.* 2006;209(1):69-73. doi:10.1620/tjem.209.69
14. Hang J, Kajon AE, Graf PCF, et al. Human Adenovirus Type 55 Distribution, Regional Persistence, and Genetic Variability. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1497-1505. doi:10.3201/eid2607.191707
15. Wang W, Liu Y, Zhou Y, et al. Whole-genome analyses of human adenovirus type 55 emerged in Tibet, Sichuan and Yunnan in China, in 2016. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189625. Published 2017 Dec 14. doi:10.1371/journal.pone.0189625
16. Collins ND, Adhikari A, Yang Y, et al. Live Oral Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine Induces Durable Antibody Response. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3):411. Published 2020 Jul 23. doi:10.3390/vaccines8030411
17. Chen CJ, Huang YC, Jaing TH, et al. Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004;37(3):157-163.
18. Goulder P, Seward D, Hatton C. Intravenous immunoglobulin in virus associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child.* 1990;65(11):1275-1277. doi:10.1136/adc.65.11.1275

Авторский коллектив:

Селькина Анастасия Андреевна — клинический ординатор кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: nastyakovalyova.99@bk.ru

Лысенко Григорий Эмильевич — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: grish.spb@bk.ru

Булыгин Максим Алексеевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: kotosupa@gmail.com

Крюков Евгений Владимирович — начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, академик РАН; e-mail: vmeda-na@mil.ru

Козлов Константин Вадимович — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: kosstiak@mail.ru

Арсентьев Вадим Геннадьевич — заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: rainman63@mail.ru

Пискарев Иван Вадимович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: piskarev_ivan@inbox.ru

Комиссаров Андрей Борисович — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; e-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Сергеев Юрий Степанович — доцент кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; e-mail: uriysergeev@yandex.ru

Шабалов Александр Михайлович — старший преподаватель кафедры детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; e-mail: Aleks-Shabalov2007@yandex.ru

Куртуков Максим Викторович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: maxkurt84@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТИКОЗНОГО ГИПЕРКИНЕЗА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

С.М. Харит^{1,2}, Л.В. Горбачева¹, К.Д. Мурашева², О.А. Саликова², А.А. Вильниц^{1,2}

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

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

Clinical case of tics in the post-vaccination period of chicken pox vaccination

S.M. Kharit^{1,2}, L.V. Gorbacheva¹, K.D. Murasheva², O.A. Salikova², A.A. Vilnits^{1,2}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Вакцинация как наиболее эффективный инструмент профилактической медицины позволяет контролировать эпидемический процесс и тем самым снижать заболеваемость, смертность и тяжелое течение инфекций. Отказ населения от проведения вакцинации часто связан со страхом развития побочных эффектов после вакцинации (например, поражение нервной системы). Причинно-следственная связь между нервно-психическими расстройствами и вакцинацией до сих пор вызывает дискуссию среди специалистов. В представленном клиническом случае проведена оценка взаимосвязи остро возникшей неврологической симптоматики (гиперкинетический синдром, моторные тики) с введенной накануне вакциной против ветряной оспы.

Ключевые слова: вакцинация, побочные проявления после иммунизации, ветряная оспа.

Введение

Вакцинация как наиболее эффективный инструмент профилактической медицины позволяет контролировать эпидемический процесс и тем самым снижать заболеваемость, смертность и тяжелое течение инфекций. В настоящее время доверие населения к вакцинации неуклонно снижается. Многие эксперты считают, что программам вакцинации угрожает растущая обеспокоенность населения по поводу безопасности и необходимости иммунизации [1]. Отказ населения от проведения вакцинации часто связан со страхом развития побочных эффектов после вакцинации (например, поражение нервной системы).

Причинно-следственная связь между нервно-психическими расстройствами и вакцинацией на протяжении долгого времени вызывала интерес специалистов. Так, в 1990-е гг. появились теории о возможной роли вакцинации против кори в уве-

Abstract

Vaccination, as the most effective tool of preventive medicine, allows to control the epidemic process, thereby reducing morbidity, mortality and severe course of infections. The population's refusal to undergo vaccination is often associated with fear of developing consequences after vaccination, for example, damage to the nervous system. A cause-and-effect relationship between neuropsychiatric disorders and vaccination still exists among specialists. In the presented clinical case, an assessment was made of the relationship between acutely developed neurological symptoms (hyperkinetic syndrome, motor tics) and the chickenpox vaccine administered the day before.

Key words: vaccination, adverse reactions after immunization, chickenpox.

личении риска развития аутизма. На сегодняшний день проведено множество крупных исследований, доказывающих, что корреляции между вакцинацией и развитием расстройств аутистического спектра нет [2]. Вакцина против коклюша часто ассоциируется с риском возникновения эпилепсии, но никаких доказательств того, что вакцинация может привести к повреждению головного мозга или является триггером развития эпилепсии, не было найдено [3]. Важно отметить, что дебют многих нервно-психических расстройств приходится на ранний детский возраст, когда вводят наибольшее количество прививок, чем в более старшем возрасте, в связи с чем родители и медицинские работники нередко ошибочно связывают появившиеся симптомы с проведенной накануне вакцинацией из-за недостаточной информированности о механизмах иммунизации и побочных проявлений. В частности, тикозные гиперкинезы,

характеризующиеся наличием внезапных, быстрых, повторяющихся двигательных движений или вокализаций, наиболее часто встречаются у детей в возрасте от 3 до 15 лет и учащаются в период пубертата [4]. По данным литературы, среди причин нервно-психических расстройств выделяют генетические, биохимические, психосоциальные факторы,пренатальные и перинатальные осложнения.

С другой стороны, при случайной вакцинации ребёнка с недиагностированным тяжелым первичным иммунодефицитом живой вакциной могут развиваться вакциноассоциированные заболевания (например, корь, эпидемический паротит, ветряная оспа, полиомиелит). При этом клиника этих инфекций включает в том числе поражение нервной системы (например, менингит, энцефалит, паралитический полиомиелит).

В ниже представленном клиническом случае проведена оценка взаимосвязи неврологической симптоматики (гиперкинетический синдром, моторные тики) в поствакцинальном периоде с введенной накануне вакциной против ветряной оспы.

Клинический случай

Девочка А., 8 лет, поступила с жалобами на частые моргания глазами и кивательные движения головой на 2-е сутки от появления неврологической симптоматики. Движения носили непроизвольный характер, не сопровождались болевыми ощущениями и не фиксировались ребенком. Ранее подобных симптомов мама не отмечала. Дома получала глицин, пантогам – без эффекта, в связи с чем родители обратились в городскую больницу, где девочка была осмотрена неврологом. При сборе анамнеза было уточнено, что симптоматика возникла на 21-е сутки после проведения иммунизации против ветряной оспы. Учитывая клинико-анамнестические данные, было принято решение о необходимости госпитализации пациентки в Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней (ФНКЦИБ) для обследования и уточнения диагноза.

Анамнез жизни: девочка от нормально протекавшей беременности, физиологических родов, масса при рождении 3540 г., рост 50 см, Апгар 8/9 баллов, психомоторное развитие соответствует возрасту. До 1 года наблюдалась неврологом по поводу периодических вздрагиваний (плечиками), которые быстро регressировали после курса терапии (пантогам, глицин). Отмечается аллергия на бытовые аллергены, в том числе на шерсть животных и пыль в виде аллергического ринита. Привита по возрасту, дополнительно иммунизирована против менингококковой инфекции, клещевого энцефалита и гепатита А. Вакцинацию переносила хорошо.

Наследственность не отягощена, в том числе судорог, обмороков, заболеваний нервной системы у близайших родственников не отмечалось. При дополнительном опросе было установлено, что помимо учебы в школе девочка имеет дополнительные нагрузки: занятия спортом, танцами, музыкой (музыкальная школа). Со слов матери, в течение последних 2–3 недель до заболевания из-за проблем с успеваемостью у девочки имели место эмоционально напряженные ситуации в школе.

На момент поступления в клинику ФНКЦИБ сама девочка жалоб не предъявляла, при этом во время осмотра у больной наблюдались частые простые моторные тики в виде морганий и кивков.

При объективном осмотре: сознание ясное, полностью ориентирована во времени и пространстве, легко вступала в контакт, речь четкая, фразовая. Патологии со стороны кожных покровов, слизистых, внутренних органов выявлено не было. Оценка неврологического статуса также не выявила каких-либо достоверных патологических отклонений от нормы: со стороны черепных нервов – без патологии, мышечный тонус физиологический, мышечная сила – 5 баллов, ограничений движений в конечностях не отмечалось. Физиологические рефлексы живые, симметричные, патологические рефлексы отсутствуют. Поверхностная и глубокая чувствительность не нарушены. Координаторные пробы выполняла уверенно, без интенций.

После первичного осмотра выставлен предварительный диагноз: «Гиперкинетический синдром. Моторные тики». С поступления девочка получала терапию: фенибут 125 мг 3 раза в день внутрь, седативную микстуру (раствор цитрала 1% – 1,0, магния сульфат – 1,0, настойка пустырника – 1,25 мл, настойка валерианы – 1,5 мл, раствор глюкозы 10% – 100.) 5 мл 3 раза в день внутрь, гидроксизин 12,5 мг 2 раза в день внутрь, Левокарнитин 30% 20 капель 2 раза в сутки внутрь.

При обследовании: в клиническом анализе крови был выявлен незначительный лейкоцитоз до $11,1 \times 10^9 / \text{л}$, при отсутствии каких-либо патологических изменений в лейкоцитарной формуле. В общем анализе мочи без патологических изменений.

Дифференциальный диагноз проводился с PANS / PANDAS-синдромом, болезнью Вильсона – Коновалова: в биохимическом анализе крови АСЛО, АЛТ, медь, церулоплазмин в пределах референсных значений.

Для исключения вирусного генеза имеющихся неврологических проявлений (тики) проведено обследование на герпес-вирусы (вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, вирус герпеса человека (ВГЧ) 6 типа и энтеровирусы – как наиболее частые вирусные причины/триггеры неврологических нарушений (табл.).

Таблица

Данные вирусологического обследования ребенка А., 8 лет

Вирус	Метод/материал	Результат	
ВПГ 1,2	ИФА _{кровь}	IgM	Отрицательно
		IgG	Отрицательно
ВГЧ-6	ИФА _{кровь}	IgM	Отрицательно
		IgG	Положительно
Энтеровирус	М-РСК _{кровь} ПЦР _{кровь}	М-РСК _{кровь}	Отрицательно
		ПЦР _{кровь}	Отрицательно

ИФА – иммуноферментный анализ;

м-РСК – модифицированная реакция связывания комплемента;

ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Обследование на антигены и антитела к вирусу ветряной оспы (*Varicella zoster virus*) не осуществлялось в связи с отсутствием возможности дифференциации между диким и вакцинным штаммами вируса без проведения генетического типирования. Цереброспинальная жидкость не исследовалась в связи с отсутствием показаний к проведению лумбальной пункции.

Вирусологическое обследование не выявило признаков острого заболевания или его обострения, вызванного искомыми патогенами. Обнаружение IgG к ВГЧ-6 свидетельствовало лишь о перенесенной ранее инфекции.

С целью исключения органического поражения ЦНС было проведено МРТ-исследование головного мозга: МР-данных за наличие очаговых изменений и объемных образований головного мозга не получено. По заключению электроэнцефалографии – патологических видов активности не зарегистрировано.

Девочка прошла психологическое обследование: выявлен достаточный уровень адаптации к текущей ситуации, отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии. Между тем, учитывая сохранение двигательных стереотипий на фоне медикаментозного лечения и их значительное прогрессирование при психоэмоциональном возбуждении (активные игры со сверстниками, общение с врачом), в качестве наиболее вероятной причины появления гиперкинезов расценивается стресс, связанный с эмоциональными переживаниями в школе.

В связи с отсутствием существенного улучшения на фоне назначеннной стартовой терапии были скорректированы дозы препаратов, назначен: фенибут 250 мг 2 раза в сутки внутрь, гидроксизин утром 25 мг, вечером 12,5 мг внутрь. К 11-м суткам терапии отмечался значительный регресс гиперкинезов. С положительной динамикой девочки была выписана на 16-е сутки под наблюдение

участкового педиатра и невролога, с рекомендацией проведения индивидуальной психотерапии. При выписке отмечались единичные кивки и моргания в течение дня, с тенденцией к усилению в вечернее время.

Учитывая клинико-анамнестические данные, результаты инструментальных и лабораторных исследований, окончательный диагноз сформулирован так: «Гиперкинетический синдром. Моторные тики. Побочное проявление после иммунизации, серьезное, не имеющие достаточно доказательств для определения связи с вакциной или процессом вакцинации (согласно «Методическим рекомендациям по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (утв. Минздравом России 12.04.2019))».

Обсуждение

В соответствии с данными литературы, патогенез серьезных побочных проявлений, связанных с применением живой вакцины против *Varicella Zoster virus* (VZV), связан с репликацией вакцинного вируса в организме привитого с тяжелым иммунодефицитом, который клинически проявляется лихорадкой, симптомами менингита и везикулярной сыпью в соответствующих дерматомах. Так, в США был зарегистрирован случай развития менингита и везикулярной сыпи у ранее здорового ребёнка, привитого против ветряной оспы. Вакциненный штамм вируса был выделен с помощью полимеразной цепной реакции в цереброспинальной жидкости и очагах поражения кожи [5]. В исследованиях 1998 – 2009 гг., посвященных изучению роли VZV в заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), было зафиксировано 7 случаев поражения ЦНС среди детей в возрасте от 15 месяцев до 12 лет, связанных с вакцинным штаммом. Клинически в 6 случаях регистрировался менингит, сопровождавшийся высыпаниями на коже, и 1 случай энцефалита с поражением зрительного нерва, тики зарегистрированы не были [6]. Так как вакциноассоциированное заболевание клинически протекает так же, как и инфекция, вызванная диким вирусом, поиск литературы был направлен на регистрацию случаев тиков при ветряной оспе, однако подобных публикаций найдено не было. Тики, развившиеся в результате вакцинации, встречаются крайне редко и не имеют доказательной базы о механизмах возникновения в результате действия компонентов вакцин. Ученые из США изучали взаимосвязь между вакцинацией и развитием нервно-психических расстройств среди детей и подростков в возрасте 6 – 15 лет. Вакцина против ветряной оспы продемонстрировала низкую сопряженность с развитием нервно-психических расстройств [7].

Среди этиологических факторов тиковых расстройств выделяют: генетическую предраспо-

ложенность, пре- и перинатальную патологию, стрептококковую инфекцию группы А и стрессогенные события. Перечисленные факторы могут взаимодействовать, создавая нейробиологическую предрасположенность к развитию тиков [8]. В продемонстрированном выше клиническом наблюдении стресс расценивался как наиболее вероятная причина возникновения тиков, однако нельзя исключить, что неблагоприятным фоном для развития симптоматики могли быть и генетическая предрасположенность, и какие-либо последствия перинатального повреждения нервной системы, влияющие на состояние подкорковых структур головного мозга (данные анамнеза о наличии эпизодов вздрагиваний на 1-м году жизни).

Заключение

Любое событие, связанное с нарушением состояния здоровья, возникающее после проведения вакцинации, требует тщательного расследования для анализа причин развития. Это необходимо и для пациента, и для объективной оценки побочных проявлений после иммунизации, связанных с конкретными вакцинами.

Многочисленные исследования, посвященные проблемам побочных проявлений после иммунизации, убедительно демонстрируют, что в большинстве случаев их развитие не имеет связи с проведенной вакцинацией или доказать эту связь не представляется возможным. Безусловно, невозможно всем подряд проводить генетическое обследование, прогнозируя вероятность побочных проявлений после иммунизации, однако уменьшить риски подобных осложнений должен спо-

собствовать генетический скрининг, включающий 33 наследственных заболевания, который проводят в России при рождении всем новорожденным.

Литература

- Dubé E., Laberge C., Guay M. et al. Vaccine hesitancy: an overview. //Hum Vaccin Immunother.- 2013/- Aug;9(8).- P.1763-1773. doi: 10.4161/hv.24657. Epub 2013 Apr 12. PMID: 23584253; PMCID: PMC3906279.
- Bai D., Yip B.H.K., Windham G.C., et al.. Association of genetic and environmental factors with autism in a 5-Country cohort.// JAMA Psychiatry.-2019.-V.76:1035. 10.1001/jamapsychiatry.2019.1411
- Golden GS. Pertussis vaccine and injury to the brain. J Pediatr. 1990 Jun;116(6):854-61. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80640-7. PMID: 2189975.
- Чутко Л.С. Тики у детей. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2008, — 88 с.
- Levin M.J., DeBiasi R.L., Bostik V. et al. Herpes Zoster with Skin Lesions and Meningitis Caused by 2 Different Genotypes of the Oka Varicella-Zoster Virus Vaccine.// The Journal of Infectious Diseases, Volume 198, Issue 10, 15 November 2008, Pages 1444 – 1447, <https://doi.org/10.1086/592452>
- Pahud B.A., Glaser C.A., Dekker C.L. et al. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine.// J Infect Dis. 2011 Feb 1;203(3):316-323. doi: 10.1093/infdis/jiq066.
- Leslie D.L., Kobre R.A., Richmand B.J. et al. Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control Study.// Front Psychiatry.-2017/-19;8:3. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00003. PMID: 28154539; PMCID: PMC5244035.
- Schrag, A., Martino, D., Apter, A. et al. European Multicentre Tics in Children Studies (EMTICS): protocol for two cohort studies to assess risk factors for tic onset and exacerbation in children and adolescents.// Eur Child Adolesc Psychiatry? -2019.-V.28.-P.91 – 109. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1190-4>

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна – заведующий научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального 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) 234-57-59, e-mail: kharit-s@mail.ru

Горбачева Любовь Владимировна – врач-инфекционист клиники Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-928-044-44-94, e-mail: gorbacheva.lv@mail.ru

Мурашева Ксения Дмитриевна – клинический ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-904-630-64-32, e-mail: murasheva.ksenya@yandex.ru

Саликова Олеся Александровна – клинический ординатор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-988-797-99-97, e-mail: salikova.olesya@bk.ru

Вильниц Алла Ароновна – ведущий научный сотрудник НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01; e-mail: vlnitz@mail.ru

ЮРИЮ ИВАНОВИЧУ ЛЯШЕНКО – 85 ЛЕТ!

20 марта 2025 г. исполнилось 85 лет профессору кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии доктору медицинских наук, профессору Юрию Ивановичу Ляшенко — выдающемуся инфекционисту и уникальному педагогу.

После окончания Военно-медицинской академии в 1968 г. весь период военной службы и дальнейшая трудовая деятельность Юрия Ивановича были посвящены отечественной инфектологии. Более 5 лет молодой выпускник академии Ю.И. Ляшенко проходил военную службу в должности начальника инфекционного отделения госпиталя на территории Забайкальского военного округа, после чего был назначен преподавателем, а затем — старшим преподавателем кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии.

Успешно занимаясь педагогической и клинической деятельностью на кафедре, Юрий Иванович проявлял неугасаемый и искренний интерес к науке, плодами которого стало диссертационное исследование на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, посвященное проблеме функционального состояния коры надпочечников у больных ангиной, а затем и докторская диссертация, защищенная в 1982 г., на тему «Этиологическая структура, иммунология и лечение первичной и повторной ангин у военнослужащих».

В нелегкие для страны годы раскрылся, помимо прочего, и выдающийся организаторский талант Юрия Ивановича, исполнявшего с 1983 по 1985 г. обязанности главного инфекциониста 40-й армии в Афганистане. В условиях боевых действий на территории с неблагоприятным жарким климатом инфекционной службе под его руководством удалось сократить санитарные потери и спасти тысячи жизней пациентов с тяжелыми формами заболеваний, включая брюшной тиф, вирусные гепатиты, амебиаз, малярию.

Вернувшись в академию в 1985 г., Юрий Иванович продолжил службу в должности старшего преподавателя, а затем, с 1989 по 1995 г., — заместителя начальника кафедры инфекционных болезней.

После увольнения в запас в звании полковника медицинской службы Ю.И. Ляшенко остался в стенах родной кафедры, воспитав десятки учеников, ставших высококлассными специалистами



в области не только инфекционных болезней, но и других специальностей.

Юрий Иванович с неугасаемым энтузиазмом продолжает трудиться на благо отечественной инфектологии в должности профессора кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии, подавая молодым педагогам пример внимательного, требовательного и тактичного отношения к обучаемым.

Профессор Ю.И. Ляшенко, в сферу научных интересов которого входит изучение иммунологических аспектов патогенеза инфекционных болезней, клиники, диагностики и терапии смешанных инфекций, организации оказания медицинской помощи инфекционным больным в экстремальных условиях, неустанно передает свой колоссальный опыт врача-исследователя, занимаясь научными изысканиями в различных сферах современной инфектологии. Автор нескольких сотен научных статей, монографий, соавтор руководства по инфекционным болезням, учебника для курсантов, студентов и слушателей, методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике актуальных инфекционных заболеваний, Юрий Иванович продолжает активно участвовать в работе научно-практических конференций, симпозиумов и семинаров, является

членом диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций на базе Военно-медицинской академии.

Выдающийся профессионализм, добросовестное и трепетное отношение к своей профессии, внимательность и сопереживание в общении с пациентами, способность выслушать и искренне

поддержать своих коллег — то, что все мы так ценим в Вас, дорогой Юрий Иванович! Позвольте пожелать Вам здоровья, успехов во всех Ваших начинаниях, неугасаемой жизненной энергии, счастья и душевного спокойствия!

Подготовил К.В. Козлов

ПРОФЕССОР ИСААК ИОСИФОВИЧ РОГОЗИН – ВЫДАЮЩИЙСЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ УЧЕНЫЙ-ЭПИДЕМИОЛОГ И ОРГАНИЗАТОР САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ (К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Мне стало понятно, что я вижу перед собой подлинного, даже прирожденного врача-эпидемиолога, к тому же умеющего отстаивать свою точку зрения.

Г.А. Митирев – народный комиссар здравоохранения СССР (1939 – 1946 гг.), первый министр здравоохранения СССР (1946 – 1947 гг.)

13 мая 2025 г. Исааку Иосифовичу Рогозину исполнилось бы 125 лет. Большая часть его жизни была связана с Военно-медицинской академией – вначале кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией, затем руководство кафедрой микробиологии и кафедрой общей и военной эпидемиологии вплоть до ухода на пенсию и увольнения из Вооруженных сил.

Родился Исаак Иосифович 13 мая 1900 г. в г. Золотоноше Полтавской губернии в многодетной семье, уже с 12 лет был вынужден пойти трудиться подсобным рабочим. После Февральской революции 1917 г., работая на табачной фабрике, он продолжил свое обучение на вечерних курсах для взрослых. В сентябре 1920 г. по направлению профсоюза табачников был направлен поступать в Киевскую медицинскую академию (в дальнейшем – институт). В 1922 г. командование Киевского гарнизона обратилось в институт с просьбой выделить группы студентов для проведения занятий с красноармейцами по обучению грамоте, в числе других студентов на эту работу попросился и И.И. Рогозин. В июле этого же года, продолжая учиться в институте, Исаак Иосифович был зачислен в кадровый состав Рабоче-крестьянской Красной армии рядовым красноармейцем. И эта служба в Вооруженных силах продолжалась всю последующую жизнь.

Еще на студенческой скамье, узнав о «моровых язвах» Антонина и Киприана, пандемиях холеры, других заразных болезнях, опустошивших не только города и села, но и целые страны, И.И. Рогозин определился с направлением своего профессионального развития и по окончании института в 1925 г. изъявил желание стажироваться по санитарно-эпидемиологическому циклу.

В 1925 – 1928 гг. И.И. Рогозин проходил военную службу в Киевском военном округе на должностях сначала политрука школы санитарных инструкторов, затем младшего, а потом и старшего врача стрелкового полка, где ему впервые как



врачу пришлось принимать ответственные решения и самостоятельно проводить эпидемиологическое расследование крупной вспышки острого кишечного заболевания, организовывать противоэпидемические мероприятия. Именно тогда он еще раз сам убедился и убедил командование, что профилактическая работа в организованных воинских коллективах имеет первостепенное значение.

В сентябре 1928 г. И.И. Рогозин прибыл в Военно-медицинскую академию для «научного усовершенствования по санитарно-профилактическому делу», которое проходил в течение 2 лет. После выполнения программы усовершенствования в 1930 г. он был зачислен в штат кафедры заразных болезней на должность препаратора, и уже на первом году пребывания в клинике его включили в состав экспедиции С.В. Висковского по изучению малярии в пограничных районах Закавказья. Этот опыт стал большим подспорьем для Исаака Иосифовича в познании методов и стиля научных исследований в эпидемическом очаге и в становлении его как ученого-эпидемиолога. Это была

первая, но далеко не последняя его «полевая» экспедиция.

Параллельно с научной работой И.И. Рогозин занимался учебной и методической деятельностью — в 1932 г. он назначен на должность преподавателя кафедры эпидемиологии с клиникой инфекционных болезней и курсом дезинфекции. Начальником кафедры профессором Н.К. Розенбергом перед эпидемиологической группой сотрудников кафедры была поставлена задача составить руководство по частной эпидемиологии, которое бы явилось надежным учебным пособием для студентов медицинских заведений, но отвечало бы и потребностям врачей-эпидемиологов. Эта задача авторским коллективом, включавшим В.М. Бермана, А.М. Левитова и И.И. Рогозина, была успешно выполнена, и в 1936 г. в свет вышло руководство «Курс частной эпидемиологии».

В 1935 г. начался новый, московский период жизни И.И. Рогозина. Он получил приказ о своем назначении на должность начальника эпидемиологического отдела Научно-исследовательского испытательного санитарного института Красной армии (НИИСИ РККА), где продолжил и расширил поиск методов эффективной и безопасной иммунизации военнослужащих. Уже через год, в 1936 г., была опубликована работа «Комбинированная иммунизация вакциной и анатоксином», которая позволила ввести в практику здравоохранения применение ассоциированных прививок для воинских коллективов.

В конце 1936 г. И.И. Рогозин был переведен в санитарно-эпидемиологический отдел Главного военно-санитарного управления РККА, где прослужил до сентября 1939 г. В это время Исаак Иосифович участвовал во множестве экспедиций, связанных с изучением геморрагического нефрозонефрита, таежного (весенне-летнего) энцефалита, лептоспироза, клещевого сыпного тифа, японского энцефалита и др. Результаты этих работ позволили установить эпидемиологию указанных инфекций, изучить клинику, наметить направления развития их профилактики, диагностики и лечения.

В сентябре 1939 г. Исаак Иосифович представлен к назначению в Народный комиссариат здравоохранения СССР на должность начальника противоэпидемического (впоследствии — Главного санитарно-противоэпидемического) управления, одновременно оставшись в рядах Красной армии. Эту тяжелейшую и опасную должность И.И. Рогозин исполнял целых 11,5 лет. И каких лет! Полтора предвоенных года, все тяжелейшие и страшнейшие военные годы, время напряженного восстановительного послевоенного периода. В это время за умелые и оперативные действия по ликвидации легочной чумы в Москве И.И. Ро-

гозин был награжден орденом Трудового Красного Знамени, ему присуждена Сталинская (Государственная) премия за разработку и внедрение в широкую медицинскую практику нового метода активной иммунизации против столбняка в ассоциации с ТАБ-вакциной. Одновременно (с 1943 по 1951 г.) он заведовал кафедрой эпидемиологии 2-го Московского медицинского института. Осенью 1943 г. он предложил организовать противоэпидемические отряды из числа студентов старших курсов медицинских институтов и направлять их на освобожденные от немецко-фашистских захватчиков территории для борьбы с инфекционными болезнями.

Несмотря на все трудности службы, Исаак Иосифович ни на минуту не прекращал свою научно-исследовательскую деятельность и в 1943 г. успешно защитил докторскую диссертацию. В 1944 г. ему присвоено ученое звание профессора по эпидемиологии, а в 1945 г. он избран членом-корреспондентом Академии медицинских наук СССР.

В послевоенные годы И.И. Рогозин принимал личное участие в ликвидации вспышек чумы, холеры, малярии на территории Советского Союза, чумы в Китайской Народной Республике.

Осенью 1947 г. он организовал работу 12-го съезда гигиенистов, эпидемиологов и инфекционистов, в этом же году его избрали заместителем Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов.

В 1951 г. И.И. Рогозина отозвали с поста начальника Главного санитарно-противоэпидемического управления Минздрава СССР в Советскую армию, и Исаак Иосифович вернулся в Военно-медицинскую академию на должность начальника кафедры микробиологии.

В 1955 г. командование академии предложило Исааку Иосифовичу возглавить кафедру эпидемиологии с дезинфекцией (такое наименование до 1966 г. носила кафедра общей и военной эпидемиологии). В период его руководства кафедрой была пересмотрена организация учебного процесса, разработаны новые учебные программы по всем циклам и в соответствии с направлениями подготовки обучающихся. И.И. Рогозин был одним из тех эпидемиологов, кто сформулировал теоретическое обоснование выделения военной эпидемиологии как раздела эпидемиологии и отрасли военной медицины. Благодаря стараниям профессора И.И. Рогозина в 1957 г. вышел в свет первый учебник «Военная эпидемиология». Кроме того, Исаак Иосифович большое внимание уделял налаживанию и укреплению связей кафедры как со смежными подразделениями академии, так и с научно-практическими учреждениями города и области, что расширило возможности проведения научных исследований для кафедрального

коллектива и позволило проводить ряд практических занятий с обучающимися на внеакадемических базах.

Большое внимание И.И. Рогозин уделял и подготовке научно-педагогических кадров. В период его руководства кафедрой ассянктами и преподавателями были подготовлены и защищены 10 кандидатских и 3 докторские диссертации. Всего под его руководством защищены 10 докторских и 37 кандидатских диссертаций. Многие ученики профессора И.И. Рогозина составили плеяду выдающихся ученых – В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев, Д.Т. Хохлов, А.К. Адамов, С.И. Дьяков, И.И. Елкин и многие другие.

В 1960 г. профессору И.И. Рогозину присвоено воинское звание генерал-майора медицинской службы, а в 1963 г. – почетное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».

В 1964 г. в связи с ухудшением здоровья Исаак Иосифович покинул кафедру, но остался в академии на должности консультанта Ученого совета, на которой трудился до 1968 г., когда после очередной госпитализации не смог вернуться к полноценной работе и по состоянию здоровья был уволен в отставку из рядов Вооруженных сил.

Скончался Исаак Иосифович 14 января 1973 г. в Ленинграде и похоронен на площадке Военно-медицинской академии Богословского кладбища (участок № 33).

За организацию и личное участие в проведении противоэпидемических мероприятий в сложной обстановке и безупречную службу в Советской армии И.И. Рогозин награжден 2 орденами Ленина, 2 орденами Красного Знамени, 2 орденами Трудового Красного Знамени и 10 медалями.

Подготовил профессор А.А. Кузин

18–20 мая 2025 г. в Санкт-Петербурге состоялся XI Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященный 80-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням является междисциплинарной площадкой для обмена научным и практическим опытом (амбулаторным и клиническим) между врачами различных специальностей, которые в повседневной практике сталкиваются с бактериальными, вирусными, паразитарными инфекциями и микозами.

Конгресс организован при поддержке Правительства Санкт-Петербурга, Отделения медицинских наук РАН, Санкт-Петербургского отделения РАН, Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», АНО «Медфармразвитие», ООО «Майс Партнер», ООО «Медицинские конференции».



Научная программа конгресса состояла из тематических симпозиумов, объединенных в комплекс обучения, — Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Трехдневная программа включала 31 симпозиум (156 докладов), 6 специальных лекций, 1 специальный доклад, академическую секцию и экспертный совет, в ходе которых были охвачены наиболее актуальные для практикующих врачей научные направления в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней — вирусных (корь, гепатиты, грипп и ОРВИ, ВИЧ и др.) и бактериальных инфекций, микозов, тропических и паразитарных болезней.

Конгресс открыл президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням акаде-

мик РАН Ю.В. Лобзин, который подчеркнул роль специалистов в борьбе с инфекционными болезнями в недопущении развития в период Великой Отечественной войны эпидемий инфекционных заболеваний, сохранении эпидемического благополучия на фронте и в тылу.

Профессор Д.А. Лиознов зачитал приветственное письмо заместителя министра здравоохранения РФ А.Н. Плутницкого. Кроме него, с приветственными словами выступили академик РАН В.В. Зверев, профессор В.А. Ратников, член-корреспондент НАН Республики Беларусь И.А. Карпов, профессор О.И. Стома, А.Г. Мурашов.

После церемонии торжественного открытия Конгресса состоялась академическая секция, в ходе которой ведущие специалисты в области инфекционных болезней, иммунологии и микробиологии представили доклады по ключевым направлениям современной инфектологии.

Обсуждались перспективы вакцинопрофилактики, формирование кишечной микробиоты у детей как фактор противоинфекционной защиты, роль цитокинов в иммунном ответе, а также механизмы иммунной защиты при респираторных вирусных инфекциях. Особое внимание было уделено проблемам вирусных гепатитов, иммунопатогенезу COVID-19, диагностике иммунодефицитных состояний, профилактике менингококковой инфекции и актуальным вопросам лабораторной диагностики.



В рамках академической сессии с докладами выступили академики РАН В.В. Зверев, А.В. Горелов, А.В. Карапулов, А.А. Тотолян, а также члены-корреспонденты РАН А.С. Симбирцев, О.А. Свистич, М.И. Михайлов, К.В. Жданов, С.В. Сидоренко и член-корреспондент НАН Республики Беларусь И.А. Карпов.

Особое внимание в рамках Конгресса было удалено симпозиуму «Новые возможности лечения и профилактики респираторных вирусных инфекций», председателями которого выступили Ю.В. Лобзин – главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей, президент МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ (Санкт-Петербург); А.С. Симбирцев – научный руководитель ФГУП «ГосНИИ ОЧБ» ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург) и В.П. Чуланов – главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням, доктор медицинских наук, профессор (Москва).



На симпозиуме были рассмотрены современные подходы к неспецифической профилактике ОРВИ в группах риска, возможности применения топических интерферонов в организованных коллективах, а также представлен практический опыт использования рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях санаторной практики.

Также важно отметить ряд тематических симпозиумов, в ходе которых обсуждались актуальные аспекты инфекционной патологии. Симпозиум «Паразитарные болезни» прошёл под председательством профессора С.С. Козлова и доцента М.К. Бехтеревой. В симпозиуме «Вакцинопрофилактика» председателями выступили профессор С.М. Харит и А.В. Мордык. Вопросы стратегического реагирования на эпидемиологические вызовы были затронуты в симпозиуме «Актуальные вопросы биобезопасности» под руководством профессора К.В. Козлова, д.м.н. И.Э. Кравченко

и д.м.н. З.М. Загдын. Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний обсуждались в рамках симпозиума «Инфекции и иммунитет», который провели д.м.н. И.В. Гамова и профессор А.В. Жестков.

Живой интерес у участников конференции вызвали специальные лекции и доклады ведущих экспертов. Профессор А.Е. Шульженко представил доклад на тему «Управление иммунным ответом – ключ к контролю антибиотикорезистентности». К.м.н. Е.А. Дондурей осветила тему «Эволюция респираторной патологии у детей и возможные альтернативы терапии». Д.м.н. О.И. Афанасьева выступила со специальным докладом «Новые вирусы – новые возможности коррекции терапии респираторных инфекций». Профессор И.В. Бабаченко представила доклад на тему «Защита от респираторных инфекций на страже сохранения детского здоровья».

Большой интерес участников Конгресса вызвал симпозиум «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Гемолитокоуремический синдром при инфекционных болезнях». Блестящие доклады профессоров Д.А. Валишина (Уфа), Д.Ю. Константинова (Самара), Н.Х. Тхакушиновой (Краснодар) вызвали активнейшую дискуссию среди слушателей симпозиума.

Ярко и эмоционально прошел симпозиум «Нейроинфекции» под председательством профессора Н.В. Скрипченко. Темами для обсуждения стали актуальные для практических врачей проблемы дифференциального диагноза нейроинфекций с экзантемами, опухолями головного мозга и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС.

Совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России официально аккредитовал программу конгресса для повышения квалификации по 18 врачебным специальностям: инфекционные болезни, эпидемиология, бактериология, вирусология, паразитология, фтизиатрия, лечебное дело, педиатрия, гастроэнтерология, неврология, терапия, пульмонология, анестезиология-реаниматология, аллергология и иммунология, оториноларингология, общая врачебная практика (семейная медицина), клиническая лабораторная диагностика, организация здравоохранения и общественное здоровье.

Подводя итоги, Оргкомитет констатировал, что поставленная образовательная цель конгресса была достигнута. При выполнении условий аккредитации участники получали 18 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно), подтверждающих повышение квалификации. Суммарно все участники конференции получили 3756 баллов НМО.

Конгресс проходил в гибридном формате – очно и с организацией онлайн-трансляции в сети Интернет. Очно в работе Конгресса приняли участие 289 человек, онлайн – 1405 человек из 238 городов и населенных пунктов РФ, от Калининграда до Владивостока, и из 7 стран ближнего зарубежья (всего 1694 человека). Среди очных участников и онлайн-слушателей были представители России, Азербайджана, Армении, Беларуси, Казахстана, Кыргызстана, Таджикистана, Узбекистана, Молдовы, а также Гвинеи.

В программу стендовой сессии конгресса были включены 76 стендовых докладов. Сессия прошла в интерактивном режиме. Работы демонстрировались в формате видеопрезентации с комментариями авторов, что дало возможность участникам из отдаленных регионов полноценно представить результаты своей научной и клинической работы, а конкурсная комиссия получила возможность более глубоко ознакомиться с работами участников. Очные участники получили возможность лично дать комментарии к докладам и ответить на вопросы модераторов.



По итогам работы комиссии были определены 4 лучших стендовых доклада. Авторы были награждены памятными дипломами за участие в стендовой сессии конгресса:

- Старкова Д.А., Гладышев Н.С., Полев Д.Е., Сайтова А., Свараль А.В. (Санкт-Петербург) «Детерминанты резистентности к левофлоксацину и метронидазолу клинических изолятов *Helicobacter pylori*»;
- Литвяков М.А., Кубраков К.М., Семенов В.М. (Витебск) «Антибактериальная терапия ОДА у детей по уровню БЛА перitoneального экссудата»;
- Рудометова Н.Б., Рудометов А.П., Фоменко В.В., Кисакова Л.А., Кисаков Д.Н., Тигеева Е.В., Яковлев В.А., Боргякова М.Б., Иванова К.И., Ильчева Т.Н., Ильичев А.А., Гудымо А.С., Марченко В.Ю., Карпенко Л.И. (Кольцово) «Интранизальная иммунизация мышей линии Balb/c рекомбинантным гемагглютином вируса гриппа А (H5N8) в комплексе с производным хитозана приводит к индукции вируснейтрализующих антител и обеспечивает защиту животных от заражения летальной дозой вируса»;
- Суслопарова П.С., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. (Санкт-Петербург) «Клинико-этиологические особенности инфекционных энцефалитов у детей 1 года жизни в постпандемический период».

Сборник тезисов (материалы конгресса) опубликован в «Журнале инфектологии» (2025. Т. 17, № 2. Приложение № 1).

Подготовила Дарья Лебедева

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» – актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и мицетологии, 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 (отзываются) 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 направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направительного 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», «Выходы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисевич [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, Flanagin A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндо-протезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК A61H23.00. 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. Microcannules 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, Gerdts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniya 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. Mikrobiologicheskiy monitoring vozбудiteley ostrykh kishechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Evro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam [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).