

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Главный редактор
академик РАМН Ю.В. ЛОБЗИН

Главный редактор

академик РАМН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.
Ответственный секретарь
д.м.н. Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
член-кор. РАМН
д.м.н. профессор Жебрун А.Б.
д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
академик РАМН
д.м.н. профессор Киселев О.И.
д.м.н. профессор Климко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н..
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. профессор Огарков П.И.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
д.м.н. профессор Беляева Т.В. (Санкт-Петербург)
член-кор. РАМН
д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Ивашкин В.Т. (Москва)
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАМН
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 Мариевский В.И. (Украина)
д.м.н. профессор Мукомолов С.Л. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАМН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
д.м.н. профессор Рахманова А.Г. (Санкт-Петербург)
академик РАМН
д.м.н. профессор Семенов Б.Ф. (Москва)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
д.м.н. профессор Сологуб Т.В. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казахстан)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАМН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАМН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностраннный член РАМН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)
д.м.н. профессор Шляхтенко Л.И. (Санкт-Петербург)

Editor-in-Chief

member of the Russian Academy of Medical Sciences M.D. professor
Lobzin Yu. V.
Executive secretary
M.D. Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
corresponding member of the Russian Academy
of Medical Sciences M.D. professor Zhebrun A.B.
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Kiselev O.I.
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelenov A.Yu.
M.D. professor Kotiv B.N.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. professor Ogarkov P.I.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Litova)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
M.D. professor Belaeva T.V. (Saint-Petersburg)
corresponding member of the Russian Academy of
M.D. professor Briko N.I. (Moskow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Ivashkin V.T. (Moscow)
M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)
M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
Lvov D.K. (Moscow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)
professor Malov I.V. (Irkutsk)
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)
M.D. professor Marievskiy V.I. (Ukraine)
M.D. professor Mukomolov S.L. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Rachmanova A.G. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Semenov B.F. (Moscow)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
M.D. professor Sologub T.V. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)
M.D. professor Shlyachtenko L.I. (Saint-Petersburg)

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)2346004;
факс: 8(812)2349691; E-mail: gusevden-70@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Юбилей

Валерий Михайлович Волжанин
(к 60-летию со дня рождения) 5

Наталья Викторовна Скрипченко
(к 50-летию со дня рождения) 7

Обзор

Железникова Г.Ф., Волохова О.А., Тихомирова О.В.,
Бехтерева М.К.
Цитокины в патогенезе
сальмонеллезной инфекции 10

Лекции

Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С.
Эволюция противовирусной терапии хронических
гепатитов В, С и D 23

Оригинальное исследование

Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н.,
Савина М.В.
Современные особенности ветряночных
энцефалитов у детей 36

Малышев В.В., Семёна А.В., Петухов В.С.,
Мясников И.О.
Опыт применения Арбидола в эпидемическом
очаге ротавирусной инфекции 44

Коваленко А.Н., Колкутин В.В., Ковалев А.В.,
Цинзерлинг В.А., Мурачев А.А.
Абсцесс селезёнки при брюшном тифе:
клинико-морфологическая трактовка осложнения 49

Котив Б.Н., Дзиджава И.И., Алентьев С.А.,
Иванова А.А., Кашкин Д.П., Слободяник А.В.
Первичный рак печени, ассоциированный
с хроническими вирусными заболеваниями печени ...55

Позняк А.А., Сидорчук С.Н., Захаркив Ю.Ф.,
Гудков Р.В., Хлопунова О.В., Ковалишин И.М.
Терапия хронической трихомонадной инвазии
у больных с микст-хламидийной мочеполовой
инфекцией 60

Савинова Т.А., Филимонова О.Ю., Грудиница С.А.,
Сидоренко С.В.
Генетическое разнообразие пенициллинустойчивых
Streptococcus pneumoniae 66

CONTENTS

Jubilee

Valeriy Michajlovich Volzhanin
(to the 60th birth anniversary) 5

Natalia Victorovna Scripchenko
(to the 50th birth anniversary) 7

Review

Zheleznikova G.F., Volochova O.A., Tichomirova O.V.,
Bechtereva M.K.
Cytokines in pathogenesis
of salmonella infection 10

Lecture

Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S.
Evolution of antiviral treatment chronic
for hepatitis B, C and D 23

Original Research

Scripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N.,
Savina M.V.
Modern features of varicella
encephalitis in children 36

Malyshev V.V., Semena A.V., Petukhov V.S.,
Myasnikov I.O.
Experience in application Arbidol disease
area rotavirus 44

Kovalenko A.N., Kolkutin V.V., Kovalev A.V.,
Zinserling V.A., Murachev A.A.
Abscess of the spleen in typhoid fever: clinical and
morphological interpretation of the complication. 49

Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Alentiev S.A., Ivanova A.A.,
Kashkin D.P., Slobodanik A.V.
The prior liver cancer associated with chronic
viral liver diseases 55

Poznyak A.L., Sidorchuk S.N., Zaharkiv Yu.F.,
Gudkov R.V., Chlopunova O.V., Kovalishin I.M.
Therapy chronic trichomoniasis at patients
with associated urogenital
chlamydial infection 60

Savinova T.A., Filimonova O.Y., Grudinina S.A.,
Sidorenko S.V.
Genetic diversity of penicillin-resistant Streptococcus
pneumoniae 66

Заметки из практики

Эсауленко Е.В., Аликан И.С., Емельянова О.Ю.,
Стасишкис Т.А., Ковеленов А.Ю.

Опыт применения препарата Энтекавир в терапии
хронического гепатита В.....72

Клинический случай

Карпов А.В., Кондратенко В.А., Шишкин М.К.,
Яременко М.В.

Герпетическая инфекция как маска
синдрома Стивенса — Джонсона.....76

Хроника 78

Правила для авторов 83

Practice

Esaulenko E.V., Alikjan J.S., Emelyanjva O.Y.,
Stasishkis T.A., Kovelonov A.Y.

Experience of entecavir therapy
in chronic hepatitis B 72

Clinical case report

Karpov A.V., Kondratenok V.A., Shishkin M.K.,
Yaremenko M.V.

Herpes infection as a mask
Stevens — Johnson syndrome 76

Chronicle..... 78

Instruction to autor 83

ВАЛЕРИЙ МИХАЙЛОВИЧ ВОЛЖАНИН (к 60-летию со дня рождения)

60 лет исполнилось со дня рождения заслуженного врача России кандидата медицинских наук доцента Волжанина Валерия Михайловича.

Валерий Михайлович родился 14 декабря 1949 года. Вся трудовая и служебная деятельность Валерия Михайловича, которая началась в 1967 году после поступления в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова, связана с медициной. После окончания академии в 1973 году он проходил службу в частях Закавказского и Московского военных округов в должности войскового врача. В 1977 г. Валерий Михайлович поступил в клиническую ординатуру при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. С 1979 по 1982 гг. — старший ординатор клиники, а с 1982 г. — преподаватель кафедры инфекционных болезней.

Валерий Михайлович проявил интерес к научно-исследовательской работе, что позволило ему проанализировать результаты исследования, которые стали основой диссертационной работы по проблеме реабилитации военнослужащих после вирусного гепатита А. В 1987 — 1989 гг. — ведущий инфекционист 40-й армии в Афганистане, где окрепли организаторские качества Валерия Михайловича. Талантливый организатор и умелый руководитель. Предложенная им система оказания медицинской помощи больным инфекционными заболеваниями в сложных климатических условиях Афганистана на территории боевых действий позволила значительно улучшить исходы таких инфекций, как брюшной тиф, малярия, вирусный гепатит, амебиаз и др. В 1989 году продолжил преподавательскую деятельность в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова на кафедре инфекционных болезней в должности старшего преподавателя. Заместитель начальника кафедры с 1995 г.; с 2001 по 2009 гг. — начальник кафедры инфекционных болезней — Главный инфекционист МО РФ.

Значим вклад доцента Волжанина В.М. в совершенствование преподавания врачам актуальных вопросов инфекционной патологии и организации медицинской помощи больным. Опытный педагог, владеет методикой проведения всех видов учебных занятий. Под руководством Волжанина В.М. подготовлено и успешно защищено 4 кандидатских диссертации, посвященные актуальным пробле-



мам инфектологии. При его участии организовано и проведено 25 Всероссийских и региональных научно-практических конференций. Автор более 10 учебно-методических пособий, соавтор Руководства по инфекционным болезням, учебника по инфекционным болезням, справочника по инфекционным болезням, методических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике актуальных для медицины инфекционных болезней, трех монографий.

Валерий Михайлович — кандидат медицинских наук, научные интересы сходятся в области таких проблем, как вирусные гепатиты, тропические инфекции, организация медицинской помощи инфекционным больным. Автор более 170 научных трудов. Обладает широкой медицинской эрудицией.

Высококвалифицированный клиницист. Заслуженный врач Российской Федерации. Специалист высшей квалификационной категории по специальности «инфекционные болезни». Имеет боль-

шой опыт работы по специальности, постоянно повышает свой профессиональный уровень. Владеет современными методами диагностики и лечения инфекционных больных. Имеет большой опыт организации оказания медицинской помощи инфекционным больным, в том числе в условиях боевых действий. В настоящее время участвует в работе профильной комиссии и рабочей группы главных внештатных специалистов субъектов Российской Федерации по инфекционным болезням у детей. Им подготовлено 3 раздела Порядка оказания медицинской помощи детям при инфекционных болезнях.

После увольнения в запас из Вооруженных сил России в звании полковника медицинской службы В.М. Волжанин с 2009 года работает в ФГУ «НИИДИ ФМБА России» в должности ученого секретаря.

Награжден орденами «За службу в Вооруженных Силах СССР 3 степени», «Красной Звезды», знаком отличия «За безупречную службу» на георгиевской ленте и медалями, имеет правительственные награды других государств.

Профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям, продуманный подход к решаемым вопросам, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, доброжелательность снискали В.М. Волжанину заслуженный авторитет и уважение среди медицинской общественности.

В день Вашего юбилея примите, дорогой Валерий Михайлович, наши искренние пожелания крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов, неиссякаемой энергии, счастья в жизни и всего наилучшего.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»

НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА СКРИПЧЕНКО (к 50-летию со дня рождения)

21 ноября 2009 года отметила свой юбилей заместитель директора по научной работе ФГУ НИИДИ ФМБА России доктор медицинских наук, профессор Наталья Викторовна Скрипченко.

После окончания Ленинградского педиатрического медицинского института (1983), интернатуры (1984), клинической ординатуры (1990) и аспирантуры (1993) в Ленинградском НИИ детских инфекций работала в данном учреждении сначала в качестве научного сотрудника (1993 – 1994), затем старшего научного сотрудника (1995 – 1997) отдела нейроинфекций, а с 1997 года и по настоящее время — заместителем директора по научной работе. С 2001 года является научным руководителем отдела нейроинфекций НИИ детских инфекций. В 1990 г. избрана ассистентом кафедры инфекционных болезней у детей Факультета повышения квалификации и последипломной подготовки СПб Государственной педиатрической медицинской академии, в 2004 г. — профессором и заместителем заведующего, а с 2008 г. — избрана по конкурсу заведующей этой же кафедры. В 2004 году с отличием окончила Российскую академию государственной службы при Президенте Российской Федерации по специальности «Государственное и муниципальное управление», специализация «Государственная служба и кадровая политика».

Н.В. Скрипченко в 1993 году успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Применение лейкоцитарной взвеси в терапии тяжелых форм бактериальных нейроинфекций у детей» по специальности «Инфекционные болезни». В 1993 году ей присуждена ученая степень кандидата медицинских наук, в 1997 году присвоено ученое звание старшего научного сотрудника. В 1998 году успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Современные клиничко-патогенетические аспекты инфекционных заболеваний периферической нервной системы у детей и принципы терапии» по специальностям «Инфекционные болезни» и «Нервные болезни», в 2004 г. — присвоено звание профессора по специальности «Нервные болезни».

Доктор медицинских наук, профессор Н.В. Скрипченко является высококвалифицированным специалистом в области инфекционных болезней детей. На основе научных исследований руководимого ею коллектива были разработаны положения по организации медицинской помощи



детям с нейроинфекционной патологией, начиная с догоспитального этапа, совершенствованию диагностических и лечебных технологий с учетом возрастных особенностей ребенка и фазы инфекционного процесса, системе реабилитационных мероприятий; отработке принципов активной диспансеризации реконвалесцентов в условиях реформирования здравоохранения РФ.

Н.В. Скрипченко — автор более 470 опубликованных научных работ, под ее руководством подготовлено и успешно защищено 4 докторских и 8 кандидатских диссертаций, посвященных актуальным проблемам нейроинфекций у детей. 5 диссертаций, в том числе 3 докторские, готовятся к защите.

На основании данных исследований сформировалась целостная система оказания медицинской помощи детям с нейроинфекционной патологией, отработаны механизмы взаимодействия участковых педиатров, инфекционистов, неврологов, реаниматологов и эпидемиологов в подходах к ве-

дению пациентов с нейроинфекциями. Это позволило существенно снизить летальность, сократить экономические затраты на диагностику и лечение. Созданные методологические подходы к прогнозированию характера течения нейроинфекционного процесса, унифицированные принципы реабилитации и активной диспансеризации реконвалесцентов позволяют на современном уровне эффективно предотвращать хронизацию и улучшать исходы заболевания.

Профессор Н. В. Скрипченко активно участвует в разработке руководящих документов Минздрава России по оказанию медицинской помощи детям с инфекционной патологией, регламентирующих деятельность участковой и госпитальной служб. Она возглавляла научную группу по разработке системы оказания неотложной медицинской помощи детям с менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами (1995–2000), по организации центра диагностики острых вялых параличей у детей (1997–1999), по мониторингу инвазивных и энтеровирусных инфекций в субъекте РФ в г. Санкт-Петербург, по реализации Государственного контракта на выполнение работ в рамках Федеральной целевой программы «Дети России» на 2007–2010 годы «Внедрение новых технологий по иммунопрофилактике ослабленных детей». Участвовала в составе рабочей группы по разработке унифицированной программы последипломного образования врачей «Инфекционные болезни у детей и подростков» (2000–2001 гг). Более 10 лет является заместителем директора по научной работе ФГУ «НИИ детских инфекций»; под ее руководством планируются новые научные направления с учетом эпидемиологической ситуации в стране по инфекционным болезням и актуальные профильные научно-исследовательские работы.

Ею разработаны предложения по профилактике серозных менингитов энтеровирусной этиологии, по проведению эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами, их диагностике и профилактике в субъектах РФ, дополнительным мероприятиям по профилактике полиомиелита и острых вялых параличей, по расследованию поствакцинальных осложнений, предложения для оптимизации унифицированной программы последипломного образования врачей по инфекционным болезням детей и подростков. Эти и ряд других нормативных документов, разработанных под научным руководством профессора Н.В. Скрипченко, явились базовым комплектом документов, существенно укрепившим правовые основы оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией в ходе реформирования отечественного здравоохранения.

В течение последних пяти лет в Институте детских инфекций под ее руководством выполнено более 50 комплексных научно-исследовательских работ, организовано и проведено 22 всероссийских, в том числе и с международным участием, научно-практических конференций и конгрессов, 56 профильных семинаров для врачей в 25 регионах РФ, лично сделано более 200 докладов на различных конференциях, форумах, семинарах, научных обществах.

В течение 20-летней научно-педагогической деятельности подготовлено 20 монографий, руководств, книг и учебников; методических рекомендаций и указаний, учебных пособий, пособий для врачей по различным аспектам медицинской помощи детям с инфекционной патологией – 43, опубликовано 119 статей в научных журналах, около 350 работ в сборниках научных трудов и материалах научных конференций.

Профессор Н.В. Скрипченко является членом редакционной коллегии журналов «Инфекционные болезни», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Детские инфекции», «Нейроиммунология» (заместитель главного редактора), «Нейрохирургия и детская неврология», «Журнал инфектологии», «Педиатрическая фармакология», «Вопросы практической педиатрии», членом Национального комитета по сертификации Российской Федерации, свободной от полиомиелита (с 2000), Председателем городской и областной комиссии по окончательной верификации острых вялых параличей у детей (с 1998), Председателем локального этического комитета по проведению клинических испытаний, членом президиума Санкт-Петербургской ассоциации неврологов (с 2000), заместителем Председателя детской секции ассоциации неврологов СПб (с 2001).

Значим вклад профессора Н.В. Скрипченко в совершенствование преподавания актуальных вопросов инфекционной патологии у детей с курсом вакцинопрофилактики как врачей, так и медицинских сестер. Под ее руководством созданы новые учебные курсы для последипломной профессиональной подготовки среднего медицинского персонала по основам оказания медицинской помощи детям при инфекционных заболеваниях и по основам вакцинопрофилактики. Используя современные методики обучения, с высоким профессиональным мастерством читает логичные и ясные по форме изложения лекции и проводит все виды занятий со слушателями профессорско-преподавательского состава послевузовского и дополнительного образования. При ее непосредственном участии за последние 5 лет подготовлено около 60 врачей-организаторов, около 500 врачей-специалистов, около 100 средних медицинских работников для лечебных учреждений Минздрава России.

Высокий профессионализм, добросовестное отношение к своим обязанностям, строгий научный подход к решаемым вопросам, любовь к научной и педагогической деятельности и своей профессии, доброжелательность и интеллигентность снискали ей заслуженный авторитет и глубокое уважение со стороны руководства Минздрава-соцразвития России и института, профессорско-преподавательского состава кафедры. Она хорошо известна медицинской общественности РФ и стран СНГ как ученый и педагог, опытный врач-организатор, внесший существенный вклад в развитие теории и практики оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией.

Награждена Знаком «Отличник здравоохранения» (1998), наградным Знаком Всемирной Организации Здравоохранения за личный вклад в сертификацию Европейского региона, как свободного от полиомиелита (2002), медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2003), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени» (2003).

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет профессора Наталью Викторовну Скрипченко с юбилеем, желает ей дальнейших успехов в работе, здоровья, долголетия и счастья в личной жизни.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»

ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.Ф. Железникова, О.А. Волохова, О.В. Тихомирова, М.К. Бехтерева
ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

Cytokines in pathogenesis of salmonella infection

G.F. Zheleznikova, O.A. Volochova, O.V. Tichomirova, M.K. Bechtereva
Research Institute of Children's Infections of Federal Medico-Biology Agency, St. Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные сведения о механизмах иммунной защиты при сальмонеллезной инфекции, способности сальмонелл противостоять этим механизмам. Основной акцент сделан на реакции системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета, описанной в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: инфекция, сальмонеллез, иммунитет, цитокины.

Abstract. The review examines the contemporary knowledge about immune protection mechanisms with *Salmonella* infection, and *Salmonella* ability to struggle against these mechanisms. Principal emphasis was made on cytokine system reactions of innate and adaptive immunity, described in experimental and clinical researches.

Key words: infection, salmonellosis, immunity, cytokines.

Введение

Salmonella enterica (SE), принадлежащая к роду *Salmonella* (семейство Enterobacteriaceae), представлена в настоящее время более чем 2300 серотипами, однако практическое значение имеют 10–15 из них, которые обуславливают заболевания человека на всех континентах мира [1]. Это грамотрицательные бактерии с факультативно внутриклеточным паразитированием, вызывающие у человека и животных разнообразные гастроинтестинальные и системные заболевания. Доминирующими синдромами, связанными с инфекцией SE, являются энтероколит и тифозная лихорадка [2]. Некоторые серотипы SE способны инфицировать широкий спектр организмов, в то время как другие строго ограничены одним видом хозяина. Примером последнего может служить SE серотипа Typhi (*S. typhi*), вызывающая брюшной тиф у человека, но слабо патогенная для животных. Сальмонеллезы человека чаще всего вызываются двумя серотипами — *S. typhimurium* и *S. enteritidis*, и у большинства взрослых протекают в виде гастроэнтерита с быстрым выздоровлением. Однако в общей популяции имеются группы лиц, более чувствительных к заражению сальмонеллами и развивающих тяжелую системную инфекцию. Это, прежде всего, дети и лица пожилого возраста, а также пациенты с врожденными или приобретенными дефектами механизмов иммунной защиты [3]. Например, индивидуумы, несущие HLA-антиген B27, подвержены развитию осложнений сальмонеллезной инфекции в виде реактивных артритов и спондилоартропатий [4]. В опытах *in vitro* на культуре

клеток кишечного эпителия человека показано, что экспрессия этими клетками HLA-B27 облегчала инвазию SE по сравнению с HLA-B27-негативным контролем. Авторы предполагают, что усиление инвазии SE увеличивает бактериальную нагрузку в тканях кишечника HLA-B27-позитивных лиц, повышая риск развития реактивного артрита [5]. Описаны отдельные случаи угрожающих жизни осложнений с вовлечением в процесс ЦНС и развитием энцефалопатии сальмонеллезной этиологии [6]. Инфицирование человека этими двумя серотипами SE эпидемиологически связано с сальмонеллезом у мелких грызунов и домашних птиц.

Возбудителем естественной инфекции у мышей является чаще всего *S. typhimurium*, и проявляется она тяжелой системной болезнью, сходной с инфекцией, вызываемой *S. typhi* у человека. Проявления болезни зависят от генотипа мышей. Так, у мышей чувствительных линий инфекция протекает с массивным размножением бактерий в печени и селезенке, ведущим к образованию очагов некроза в этих органах, и завершается гибелью животных. Экстремально чувствительна к *S. typhimurium* линия MOLF/Ei, происходящая от диких мышей *Mus musculus molossinus* [7]. Лабораторных мышей чаще всего используют как модель для изучения патогенеза сальмонеллезной инфекции у человека. С целью приближения к сальмонеллезу человека в экспериментах используют линии мышей, резистентные к SE, или штаммы *S. typhimurium* с ослабленной вирулентностью [8, 9]. Кроме того, *S. typhimurium* патогенна для свиней и телят, которые также часто являются объектом

исследований [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Считают, что инфекция, развивающаяся при заражении *S. typhimurium* крупного рогатого скота, наиболее точно соответствует энтероколиту, вызываемому *S. typhimurium* у человека [12].

Особенно опасны для человека сальмонеллезы у домашних птиц, которые подвержены заражению *S. typhimurium* и *S. enteritidis*. Течение сальмонеллезной инфекции у домашних кур варьирует от системного заболевания у однодневных цыплят, энтерита у подросших цыплят до бессимптомной инфекции у взрослых птиц [16]. Последнее представляет особую проблему, так как употребление мяса и яиц инфицированных кур чаще всего служит причиной заражения SE человека. Насущной задачей птицеводства является создание эффективной вакцины для иммунизации домашней птицы. С этой целью в экспериментах на цыплятах разного возраста широко изучается патогенез сальмонеллезной инфекции и механизмы иммунной защиты против *S. typhimurium* и *S. enteritidis*.

Факторы патогенности сальмонелл

Колонизация SE тканей хозяина зависит от функций большого числа факторов вирулентности SE, гены которых расположены в кластерах патогенности сальмонелл (*Salmonella Pathogenicity Islands*, SPI). SPI 1 и SPI 2 кодируют систему секреции 3-го типа, которая определяет многие стороны вирулентности SE: инвазию, энтеропатогенез, внутриклеточное выживание и размножение [17]. Система секреции 3-го типа опосредует перенос эффекторных белков из бактериальной клетки в цитоплазму клетки хозяина. Проникнув внутрь клетки-мишени, эти эффекторы способны изменить целый ряд функций клетки в сторону поддержки выживания и колонизации бактерий. Например, один таких эффекторов — протеин SspH1, продукт системы секреции 3-го типа *S. typhimurium*, локализуется в ядре клетки хозяина и снижает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляя экспрессию их генов, зависящую от ядерного фактора (NF-κB). Установлено, что это происходит в результате взаимодействия богатого лейцином домена SspH1 с серино-треониновой протеинкиназой клетки хозяина [18]. В эксперименте на свиньях показано, что мутантные штаммы *S. typhimurium*, лишённые генов *invC* или *sseD* (SPI 1 и SPI 2 соответственно), обладают значительно меньшей вирулентностью по сравнению с диким штаммом *S. typhimurium* и не способны вызывать у свиней типичные симптомы сальмонеллеза, такие как анорексия, измененное поведение, рвота, лихорадка и диарея. Делеция генов вирулентности приводила к редукции степени колонизации *S. typhimurium* и значительному снижению экспрессии mRNA для цитокинов Th1- и Th2-типов

иммунного ответа [10]. Выделение SE из организма хозяина во внешнюю среду также контролируется факторами вирулентности SPI 1 и SPI 2, как это установлено на модели персистирующей инфекции *S. typhimurium* у мышей линии 129X1/SvJ [19]. Наличие этих факторов определяло обильное заселение бактериями толстого кишечника мышей с развитием колита и фенотипа «сверхвыделителей» (*supershedder*) SE в фекалиях. Знаменательно, что «сверхвыделение», способствующее быстрому переносу и распространению сальмонелл, тормозится нормальной микрофлорой кишечника хозяина. Авторы цитируемой работы продемонстрировали, что лечение хронически инфицированных мышей антибиотиками, нарушающее микробиоценоз кишечника, быстро индуцировало фенотип «сверхвыделителей», а также предрасполагало неинфицированных мышей к развитию этого фенотипа при последующем заражении.

Ответ системы врожденного иммунитета

Защитные реакции при первичном заражении SE опосредуют клетки врожденного иммунитета, осуществляющие локальный воспалительный ответ, направленный на ограничение и ликвидацию патогена. Это клетки кишечного эпителия, нейтрофилы, макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), естественные (натуральные) киллеры (ЕК), Т-клетки с маркерами ЕК (ЕКТ), γδ-Т-клетки [12, 20]. В патофизиологии сальмонеллезов основным компонентом считают индукцию мощной провоспалительной реакции со стороны врожденного иммунитета хозяина [2]. Являясь факторами защиты, цитокины как медиаторы воспаления в комбинации с бактериальными факторами участвуют в развитии кишечных и системных проявлений инфекции [3].

На самом раннем этапе инфицирования ведущую роль в защите хозяина играют фагоцитирующие клетки — МФ, нейтрофилы и ДК. Эти клетки выполняют две важнейшие функции врожденного иммунитета — контроль размножения возбудителя и продукцию цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют разные типы клеток в очаг воспаления и активируют их эффекторные функции. Высвобождение цитокинов из разных клеток происходит под влиянием эндотоксинов, флагеллинов и поринов SE с участием лектин-связывающих белков, TLR и факторов транскрипции. Сдерживание размножения SE в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) хозяина в самую раннюю фазу инфекции осуществляют резидентные фагоциты через зависимые от NADPH-оксидазы антимикробные механизмы, которые контролирует ген врожденной резистентности *Nrampl1*. Подавление роста бактерий в клетках РЭС ведет к началу развития адаптивного иммунного ответа

хозяина, который основан на согласованном действии цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкинов-12, 18, 15 (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-18, IL-15), рекрутировании фагоцитов в ткани и их активации *in situ*. На этой фазе инфекции фагоциты контролируют размножение бактерий, генерируя через индуцибельную синтазу окиси азота (iNOS) реактивные азотные радикалы [21].

Все три типа фагоцитов инфицируются SE и служат нишей выживания возбудителя и источником его дальнейшего распространения в организме хозяина [22]. Одним из способов взаимодействия SE с МФ и ДК является формирование мембранных везикул (MV) из внешней мембраны бактерий. Показано, что изолированные MV, как и бактериальные клетки, стимулируют *in vitro* МФ и ДК, индуцируя в них усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC-II), костимулирующей молекулы CD86 и провоспалительных медиаторов — окиси азота (NO), а также цитокинов TNF- α и IL-12. Включая в себя липополисахарид (LPS), MV передают сигнал к активации не только через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), известный сенсор LPS на МФ и ДК, но и TLR4-независимым путем [23]. В инфицированных макрофагах SE реплицируются в цитозоле и могут активировать сигнальные пути, ведущие к зависящей от каспазы-1 секреции IL-1 β , мощного фактора иммунной защиты хозяина. Оказалось, что штаммы SE, лишенные флагеллина или экспрессирующие мутантный флагеллин, неспособны к активации каспазы-1 и секреции IL-1 β макрофагами, хотя продукция IL-6 или хемокина MCP-1, связанная с ядерным фактором транскрипции NF- κ B, не снижалась. Цитозольный флагеллин индуцирует активацию каспазы-1 через цитозольный рецептор Irf4, а не через TLR5, распознающий экстраклеточный флагеллин [24].

Сравнивая роль МФ и ДК на начальном этапе SE-инфекции, отмечают, что у мышей, инфицированных перорально *S. typhimurium*, бактерии в первую очередь поглощаются ДК, локализованными в субэпителиальном слое пейеровых бляшек. Более того, ДК способны проникать через кишечный эпителий для сбора бактерий. Инфицированные ДК служат средством диссеминации SE и индукции системного иммунного ответа хозяина [25]. Полагают, что ДК, присутствующие в местах внедрения возбудителя и отвечающие продукцией цитокинов при контакте с SE, с учетом их способности мигрировать во вторичные лимфоидные органы и эффективно представлять антиген «наивным» Т-лимфоцитам, играют главенствующую роль в формировании протективного иммунитета против сальмонелл [26, 27]. Заражение *in vitro* МФ и ДК телят низкой дозой *S. typhimurium*, не

вызывающей цитотоксического эффекта, показало, что инфицированные ДК гораздо сильнее, чем МФ, экспрессируют молекулы активации на своей поверхности (MHCII, CD40, CD80 и CD86). Транскрипция mRNA гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и p40 субъединицы IL-12 (IL-12p40) повышалась только в ДК, а для IL-10 — только в МФ, хотя считывание mRNA для TNF- α , IL-1 β , IL-6 и iNOS усиливалось в обоих типах антигенпредставляющих клеток (АПК) [13]. У мышей, инфицированных *S. typhimurium*, МФ и ДК имели сходный фенотип с повышенной экспрессией молекул коактивации CD40 и CD86, продуцировали повышенные количества провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-12p40) и NO. Однако в опытах с адаптивным переносом инфицированные ДК мигрировали в лимфоузлы мышечных реципиентов и вызывали Т-клеточный ответ против SE, тогда как МФ не проявляли такой способности. Это связано с экспрессией SE-инфицированными ДК рецептора для хемокинов CCR7, который необходим для их миграции в лимфоузлы и индукции адаптивного иммунного ответа [28].

Инфицированные *S. typhimurium* МФ и ДК человека продуцировали целый ряд общих цитокинов — TNF- α , IL-12, IL-18, IFN- γ , а также хемокины CCL5, CXCL10 [29]. Главной функцией хемокинов (хемотаксических цитокинов) является управление перемещением разных иммунных клеток в ходе реакций локальной и системной защиты. На сегодняшний день известно около 50 хемокинов, различающихся по строению, клеточным источникам и клеткам-мишеням воздействия [30]. Секреция отдельных хемокинов инфицированными *S. typhimurium* МФ и ДК оказалась селективной. Так, источником CCL20 были преимущественно МФ, тогда как CCL19 — ДК [29]. Таким образом, МФ и ДК — активные участники раннего ответа иммунной системы хозяина на внедрение сальмонелл, хотя их роль в иммунопатогенезе инфекции может быть различной. На поздней стадии инфекции клиренс бактерий из клеток РЭС требует CD28-зависимой активации CD4⁺TCR $\alpha\beta$ Т-клеток и контролируется генами MHCII. Устойчивость к повторному заражению SE зависит от наличия иммунологической памяти Th1-типа и анти-SE антител [21].

Адаптивный иммунный ответ

В многочисленных экспериментах на мышах показано, что центральную роль в контроле сальмонеллезной инфекции играет мощный адаптивный специфический ответ Th1-типа. Так, пероральная инфекция мышечной резистентной линии вирулентным штаммом *S. typhimurium* вызывала активацию большинства CD4⁺ и CD8⁺ спленоци-

тов с усилением экспрессии молекул активации CD44 и CD62L. Через 3–4 недели после заражения более чем 20% CD4⁺ Т-клеток и более чем 30% CD8⁺ Т-клеток продуцировали интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на кратковременную поликлональную стимуляцию *in vitro*. Однако пролиферация *in vivo* обеих субпопуляций Т-клеток была слабо выражена [8]. Центральное значение в индукции клеточного ответа Th1-типа имеет взаимодействие через молекулы CD40-CD154 (CD40L) клеток систем врожденного и адаптивного иммунитета. Мыши, лишённые гена CD154, гиперчувствительны к аттенуированному штамму *S. typhimurium*, проявляя в острую фазу инфекции эффект продукции IFN- γ и NO [9].

Роль антител в иммунной защите хозяина при первичной SE-инфекции точно не определена. Их участие в элиминации патогена, уже проникшего внутрь клеток хозяина, сомнительно. Однако Т-зависимый антительный ответ против SE имеет особенности кинетики и регуляции. Показано, что аттенуированный штамм SE вызывает в организме мышей линии C57BL/6 ранний массивный экстрафолликулярный рост плазмобластов, тогда как обычный механизм формирования зародышевых центров замедлен до 1 месяца после заражения. Переключение экстрафолликулярного синтеза антител на IgG2a начинается уже с 3-го дня, и антитела этого изотипа циркулируют в течение 5 недель. Главной мишенью ранних IgG2a-антител являются белки наружной мембраны SE, но не флагеллин или LPS. Их роль, по-видимому, заключается в снижении бактериемии и предотвращении гематогенного распространения инфекции [31]. Введение IL-6 одновременно с SE при пероральном заражении мышей значительно стимулирует системный (но нелокальный) синтез IgA- и IgG-антител против LPS SE [32]. Однако *S. typhimurium* может персистировать в МФ мезентериальных лимфоузлов мышей резистентной линии 129sv до 1 года, несмотря на присутствие высокого уровня антител. Установлено, что существенную роль в контроле этой бессимптомной хронической инфекции играет IFN- γ , так как его нейтрализация антителами ведет к немедленному появлению симптомов острой системной инфекции [33].

Подавление SE иммунной защиты хозяина

Необходимым условием успешной инвазии SE в организм хозяина является экстренное подавление функций МФ и ДК как эффекторов ранней защиты и АПК, запускающих адаптивный иммунный ответ хозяина. Известно, что инвазивные патогены, в том числе сальмонелла, индуцируют в ходе инфекции апоптоз МФ, который ограничивает распознавание возбудителя системой врожденного иммунитета [34]. Внедрение SE в МФ ве-

дет или к гибели последнего, или к образованию внутриклеточной ниши для возбудителя в вакуоли фагоцита. Гибель МФ может произойти двумя различными механизмами, вызывающими быструю или замедленную смерть клетки соответственно. Быстрая клеточная гибель зависит от белка SipB локуса вирулентности SPI 1, тогда как замедленную гибель, происходящую через 18–24 часа после инфицирования клеток, индуцирует липополисахарид (LPS), главный структурный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Показано, что LPS *S. typhimurium* взаимодействует с TLR4 на поверхности МФ, передающим сигнал к апоптозу через адапторные белки Tram и Trif [35]. Быстрая смерть МФ происходит благодаря активации каспазы-1, члена проапоптотических каспаз семейства протеаз. Одновременно каспаза-1 участвует в расщеплении предшественников IL-1 β и IL-18 до функционально активных молекул, способствуя секреции этих цитокинов. Поэтому гибель МФ по этому пути всегда сопровождается высвобождением IL-1 β и IL-18, которое непременно сопутствует эффективной колонизации гастроинтестинального тракта мышей [36]. Фактор инвазии SipB обуславливает апоптоз альвеолярных МФ человека с одновременной активацией и высвобождением IL-18 [37]. Следовательно, гибели МФ предшествует осуществление им одной из важнейших функций защиты — продукции и секреции цитокинов IL-1 β и IL-18.

Зависимая от каспазы-1 программированная клеточная гибель МФ и ДК получила наименование «пироптоз» (pyroptosis). Пироптоз представляет собой консервативный механизм гибели клетки, характеризующийся расщеплением ДНК, активацией цитокинов и, в конечном счете, лизисом клетки вследствие образования пор в мембране и патологического выхода ионов [38]. Показано, что анаэробные условия культивирования, моделирующие ситуацию *in vivo*, усиливают апоптоз МФ, инфицированных *S. typhi*. Апоптоз МФ, индуцированный *S. typhi*, растущей под воздействием анаэробного стресса, сопровождался усиленным образованием реактивных азотных радикалов и активацией каспазы-3, в корреляции с повышенной продукцией TNF- α , IL-1 α и IL-6. Авторы полагают, что азотные радикалы и монокины участвуют в индукции апоптоза МФ при размножении сальмонеллы в анаэробных условиях [34].

Важной чертой патогенности сальмонеллы является способность к системному распространению в организме хозяина. Эта способность зависит от экспрессии некоторых генов вирулентности, локализованных в SPI бактерий. Показано, в частности, что редукция защитных воспалительных реакций в слизистой кишечника при экспериментальной инфекции *S. typhi* обусловлена наличием локуса

viaB, в котором картированы гены, кодирующие биосинтез и экспорт капсулярного Vi антигена [39]. В последние годы установлено, что основной мишенью факторов патогенности SE служит адаптивный иммунный ответ хозяина и, прежде всего, функции ДК как оптимальных АПК для представления внутриклеточного патогена Т-лимфоцитам, их активации и формирования эффективного клеточного иммунного ответа Th1-типа [40]. Выявлены некоторые конкретные механизмы нарушения Th1-ответа. Как известно, для его осуществления необходима, во-первых, продукция IL-12, источником которого служат АПК, и, во-вторых, экспрессия высокоаффинного рецептора для этого цитокина на Т-клетках, состоящего из двух субъединиц — IL-12Rβ1 и IL-12Rβ2 [30]. Основной функцией IL-12 является передача сигнала к продукции IFN-γ Т-лимфоцитами. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлена уникальная способность SE снижать экспрессию mRNA для IL-12Rβ2 в CD4⁺ Т-лимфоцитах и секрецию ими IFN-γ, ограничивая тем самым оптимальный иммунный ответ хозяина [41]. Кроме того, SE оказывает прямое ингибирующее действие на экспрессию mRNA и продукцию IL-18 — другого цитокина, также индуцирующего дифференцировку Т-лимфоцитов в IFN-γ-продуцирующие клетки. Это показано в условиях опытов *in vitro* и *in vivo* [42].

Ответ системы цитокинов при SE-инфекции у животных

Роль конкретных цитокинов в патогенезе SE-инфекции изучается, главным образом, в экспериментах с обработкой мышей моноклональными антителами против цитокинов или на *knockout* мышах, лишенных генов отдельных цитокинов или их рецепторов. В таких исследованиях показана протективная роль IL-1α, TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-18 и IL-15, тогда как IL-4 и IL-10 скорее подавляют иммунную защиту хозяина против SE [43]. В тканях толстого кишечника свиней, естественно инфицированных *S. typhimurium*, методом гибридизации *in situ* в клетках воспаления, инфильтрирующих lamina propria и подслизистый слой, были обнаружены отчетливые позитивные сигналы для TNF-α, IL-1, IL-6 и IL-8. Эти данные указывают на непосредственное участие выявленных цитокинов в организации локальных реакций защиты и воспаления [11]. Спектр и динамика локального ответа цитокинов зависят от вирулентности возбудителя. Так, вирулентный штамм *S. typhimurium* индуцировал в тонком кишечнике гнотобионтных поросят секрецию IL-1β, TNF-α, IFN-γ, тогда как IL-18 в наибольших количествах высвобождался под воздействием мутантного невирулентного штамма *S. typhimurium* [14]. Такая же закономерность обнаружена в отношении локального синтеза IFN-γ

у недельных поросят, зараженных *per os* *S. typhimurium*. Базальный уровень IFN-γ резко возрастал в тонком кишечнике животных через сутки после введения авирулентного (но не вирулентного) штамма *S. typhimurium* [15]. Установлено, что мутантные штаммы *S. typhimurium*, лишенные факторов вирулентности *invC* (SPI 1) или *sseD* (SPI 2), вызывали у свиней значительно ослабленный ответ цитокинов Th1- и Th2-типов (IL-12, IL-2, IFN-γ или IL-4, IL-10 соответственно) по сравнению с диким штаммом возбудителя [10].

Одним из наиболее важных факторов защиты хозяина считают TNF-α, ранним источником которого являются МФ, нейтрофилы и ДК [22]. В эксперименте на мышах нейтрофилы и МФ выделены как главные ранние продуценты TNF-α, хотя при повторном заражении иммунных животных ответ TNF-α был редуцирован [44]. В разных условиях эксперимента оценка роли TNF-α в патогенезе SE-инфекции неоднозначна. Установлена оппозитная роль TNF-α при эндотоксемии, вызванной LPS *S. typhimurium*, и инфекции живой *S. typhimurium*. Мыши, лишенные (*knockout*) гена TNF-α (TNF-/-), оказались полностью резистентными к введению летальной (LD25) дозы LPS *S. typhimurium* и, наоборот, высокочувствительными (100% гибели против 0%) к живому возбудителю инфекции. В первой ситуации позитивную роль играла отмена гиперпродукции TNF-α как фактора патогенеза летальной эндотоксинемии, тогда как вторая явилась доказательством ключевой роли того же цитокина в защите от внедрения живой сальмонеллы. Авторы установили, что одна из конкретных функций TNF-α состоит в рекрутировании нейтрофилов в локус инфекции и активации в них внутриклеточного киллинга *S. typhimurium* [45]. В опытах на мышах с пероральной SE-инфекцией показана позитивная роль TNF-α в непрямом механизме созревания ДК, хотя существует и прямой механизм, не зависящий от сигнала через TNFR1 [46]. Кроме того, в непрямом контроле созревания ДК при SE-инфекции участвуют и другие цитокины, например, IFN-α/β [47].

Считают, что персистирующая инфекция аттенуированным штаммом *S. typhimurium* у мышей контролируется балансом провоспалительных (TNF-α и IFN-γ) и противовоспалительных (IL-10 и трансформирующий фактор роста /TGF-β/) цитокинов [48]. Однако при латентной инфекции *S. typhimurium* у мышей резистентной линии C3H/HeN роль TNF-α в поддержании латентного состояния, по-видимому, незначительна, так как его нейтрализация введением анти-TNF-α моноклональных антител не вызывала реактивации персистирующей SE-инфекции [49]. В противовес оценке TNF-α как необходимого фактора иммунной защиты при SE-инфекции представлены доказательства сти-

мулирующего воздействия этого цитокина на рост SE в условиях *in vitro* и *in vivo*. Добавление TNF- α в культуральную среду, обработка им сальмонелл перед заражением животных или введение бактериальной суспензии одновременно с экзогенным TNF- α приводили к усиленному размножению SE. Идентифицирован ген SE, отвечающий за описанный феномен взаимодействия с цитокином [50, 51].

По-видимому, каждый из цитокинов врожденного иммунитета имеет свое место и время приложения в патогенезе SE-инфекции. Это показано в отношении IL-1 β и IL-18, активная форма которых образуется из молекул-предшественников под влиянием каспазы-1. Мыши, лишенные этого фермента, более чувствительны к заражению *S. typhimurium*, чем мыши исходной линии. С использованием *knockout* мышей IL-18-/- или IL-1 β -/- установлено, что хотя оба субстрата каспазы-1 существенны для контроля SE-инфекции, IL-1 β доминирует в интестинальную фазу инфекции, в то время как IL-18 опосредует устойчивость к системной инфекции, не влияя на размножение возбудителя в кишечнике [52].

Серия работ посвящена цитокинам, участвующим в протективном клеточно-опосредованном ответе против SE. В раннюю фазу SE-инфекции клеточный ответ находится под контролем IL-12, IL-15 и IL-18, стимулирующих пролиферацию клеток-эффекторов врожденного иммунитета (ЕК, ЕКТ и $\gamma\delta$ T-клеток) и продукцию ими IFN- γ . Позднее IL-12 и IL-18 индуцируют синтез IFN- γ в активированных антигеном CD4⁺ Т-клетках, запуская их дифференцировку в Th1 и адаптивный иммунный ответ Th1-типа [20]. В настоящее время список медиаторов клеточного ответа Th1-типа расширился за счет «новых» цитокинов IL-23 и IL-27, секретлируемых вспомогательными клетками [30]. Уже подтверждена важная роль одного из них, а именно IL-23, в инициации Т-зависимого усиления воспалительных реакций в слизистой кишечника мышей, зараженных SE серотипа *Typhimurium*. У *knockout* мышей с делецией гена субъединицы IL-23p19 в ходе SE-инфекции был редуцирован синтез ряда Т-клеточных провоспалительных цитокинов (но не IFN- γ) и ослаблена инфильтрация слизистой нейтрофилами. Клетками-мишенями IL-23 оказались не только $\alpha\beta$ -, но и $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты [53].

При энтероколите, вызванном *S. typhimurium* у крупного рогатого скота, в лимфатическом протоке, дренирующем слизистые оболочки кишечника, ранней субпопуляцией активированных Т-клеток оказались $\gamma\delta$ T-клетки с повышенной экспрессией α -цепи рецептора для IL-2 (IL-2R α). Эти клетки были примированы LPS *S. typhimurium* и пролиферировали *in vitro* в ответ не только на IL-2, но и на IL-15 [12]. Установлено, что обе субъеди-

ницы IL-12 (p75 и p40) играют независимую и существенную роль в протективном иммунитете против SE. Мыши, дефицитные по IL-12p40 (-/-) и зараженные SE, имели высокое бактериальное обсеменение внутренних органов и повышенную летальность, в ассоциации с редукцией синтеза IFN- γ и подъемом уровня общего IgE [54]. В эксперименте на *knockout* мышах проведено сравнительное изучение роли IL-12p40 и IL-18 в защите от SE-инфекции. Мыши с дефицитом IL-18 (-/-) оказались способными к разрешению инфекции аттенуированным штаммом *S. typhimurium*, в то время как IL-12p40(-/-) мыши погибали через 60 дней из-за интенсивного размножения бактерий. Показано, что IL-12p40, но не IL-18, обладает дополнительным механизмом протекции, связанным с пролиферацией CD4⁺ Т-лимфоцитов, но не с продукцией ими IFN- γ . Поэтому, по мнению авторов, именно IL-12p40 играет ключевую роль в разрешении инфекции слабовирулентным штаммом *S. typhimurium* [55].

В отношении оценки роли IL-18 в патогенезе SE-инфекции данные не однозначны. Способность IL-18 индуцировать синтез IFN- γ в различных популяциях лимфоцитов безусловно ставит этот цитокин в ряд важных защитных факторов [20]. В одной из недавних работ показано, что CD4⁺Т-клетки селезенки инфицированных SE мышей еще до SE-специфического синтеза IFN- γ под влиянием IL-18 приобретают способность быстро продуцировать IFN- γ в ответ на неспецифические бактериальные стимулы [56]. Однако кроме способности стимулировать синтез IFN- γ , IL-18 обладает дополнительным спектром провоспалительных эффектов, индуцируя продукцию таких мощных медиаторов воспаления, как TNF- α , IL-1 β , хемокины IL-8 и MIP-1 α . Поэтому, наряду с TNF- α , IL-18 усугубляет ситуацию при эндотоксемии, вызванной LPS *S. typhimurium*. Оказалось, что нейтрализация IL-18 антителами защищает мышей от летальной дозы LPS *S. typhimurium*, что связано с редукцией синтеза TNF- α [57].

Большое число исследований посвящено роли IFN- γ в защите против SE. Этот цитокин, являясь главным медиатором клеточного врожденного и приобретенного иммунитета, занимает ключевые позиции в иммунопатогенезе многих вирусных и бактериальных инфекций [58]. Продуцентами IFN- γ могут быть клетки разного типа, в том числе клетки системы врожденного иммунитета. В частности, в интестинальную фазу первичной SE-инфекции самым ранним источником IFN- γ служат не только МФ, но и нейтрофилы, которые хранят внутриклеточный запас IFN- γ , затем ЕК, ЕКТ, $\gamma\delta$ и $\alpha\beta$ Т-клетки [44, 20, 22, 59, 56]. Роль клеток врожденного иммунитета (ЕК, ЕКТ и $\gamma\delta$ T-клеток) в продукции IFN- γ при SE-инфекции не одинакова.

ЕК доминируют в локальной защите от SE, являясь главным источником раннего синтеза IFN- γ в кишечнике [59] и сохраняя свое значение при повторном заражении мышей тем же возбудителем [44]. В то же время ЕКТ (NK1.1 + $\alpha\beta$ T-клетки) в разных условиях эксперимента демонстрируют оппозитный цитокиновый профиль, с доминированием продукции IFN- γ [60] или IL-4 [61]. Аналогично этому $\gamma\delta$ T-клетки могут по-разному влиять на иммунную защиту мышей против SE, являясь источником IFN- γ или цитокина Th2 — IL-13 [62]. В рамках развивающегося адаптивного SE-специфического иммунного ответа главным источником IFN- γ становятся CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, из них CD4⁺Т-клетки доминируют [63, 8].

Установлено, что в регуляции синтеза IFN- γ , кроме IL-12 и IL-18, принимает участие IFN I типа, индуцированный SE [29]. В противоречии с представлением о ведущей роли IL-12 в индукции синтеза IFN- γ CD4⁺Т-клетками, группа исследователей показала, что присутствие IL-12 не является обязательным для коммитирования Т-клеток в продуценты IFN- γ в ходе инфекции, вызванной у мышей *S. typhimurium*. Необходимые для этого сигналы зависят от событий, происходящих в первые часы инфекции, и связаны с презентацией антигена. Так, убитые SE не индуцируют IFN- γ -ответ CD4⁺Т-лимфоцитов *in vivo*, несмотря на способность МФ секретировать высокие уровни IL-12 и IL-18. Однако IL-12 требуется для поддержания продукции IFN- γ CD4⁺Т-клетками, специфичными к антигенам *S. typhimurium* [64]. С использованием мышей, лишенных (knockout) гена IFN- γ , установили ключевую роль этого цитокина в локальном иммунитете против аттенуированной *S. typhimurium*. В отличие от нормальных мышей, у knockout мышей IFN- γ -/- после заражения SE не происходило накопления активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в кишечнике, в то время как титры анти-LPS антител в сыворотке или экстракте из фекалий более чем в 100 раз превышали их уровень у зараженных мышей основной линии. Несмотря на высокий уровень антител, у knockout мышей IFN- γ -/- развивалась диссеминированная септицемия спустя 2 недели после заражения [65].

В опытах на трансгенных (IFN- γ +) и knockout (IFN- γ -) мышях установлено, что локальная экспрессия IFN- γ неиммунными клетками в тонком и толстом кишечнике животных, зараженных *per os* аттенуированным штаммом *S. typhimurium*, недостаточна для защиты эпителиального барьера кишечника от проникновения возбудителя [66]. Это подчеркивает протективную роль Т-лимфоцитов как главных продуцентов IFN- γ и других цитокинов адаптивного клеточного ответа. Так, на двух экспериментальных моделях показано участие другого провоспалительного цитокина — IL-17 — в реали-

зации Т-клеточного ответа против SE [39]. Как известно, основным источником IL-17 является сравнительно недавно выделенная особая субпопуляция активированных антигеном Т-лимфоцитов (Th17) [30]. В одной из самых последних работ показано, что SE серотипа Typhimurium вызывает в толстом кишечнике мышей, предварительно обработанных стрептомицином, Т-зависимый воспалительный ответ, включающий продукцию не только IFN- γ и IL-17, но и IL-22 [53].

Роль хемотаксических цитокинов (хемокинов), регулирующих миграцию АПК и иммунных клеток при SE-инфекции, не менее важна, чем роль самих эффекторных клеток. В частности, в опытах на knockout мышях с дефицитом фактора ингибции миграции макрофагов (MIF) выявлена существенная роль этого цитокина в контроле инфекции *S. typhimurium*. Высокая чувствительность knockout мышей сопровождалась редукцией Th1-ответа, судя по сниженному уровню IL-12, IFN- γ и TNF- α [67]. Установлена важная роль хемокина MIP-3 α /CCL20 (аттрактант активированных Т- и В-лимфоцитов и незрелых ДК) в контроле диссеминации *S. enteritidis* в пейеровы бляшки и селезенку зараженных мышей. Предварительная обработка мышей нейтрализующими антителами против MIP-3 α /CCL20 усиливала распространение бактерий в корреляции с доминированием в селезенке цитокина Th2 IL-4 над IFN- γ [68]. Позднее та же группа исследователей сходным образом установила участие хемокина CXCL16 (аттрактант активированных Т-клеток) в контроле колонизации возбудителем органов-мишеней и в регуляции первичного клеточного Th1-ответа против *S. enteritidis* [69]. Ни MIP-3 α /CCL20, ни CXCL16 не влияли на продукцию антител против поверхностного антигена *S. enteritidis* SefA, в отличие от хемокина MIP-1 α /CCL3, нейтрализация которого анти-MIP-1 α /CCL3 антителами *in vivo* значительно подавляла синтез анти-SefA антител у зараженных *S. enteritidis* мышей [68]. Выявлена также роль хемокина CCL2 как критического фактора иммунной защиты и выживаемости мышей, инфицированных вирулентным штаммом *S. typhimurium*. Обсемененность внутренних органов и летальность CCL2(-/-) мышей были значительно выше, чем у мышей исходной линии C57BL/6. Мыши с дефицитом CCL2 имели более высокие уровни IL-6 и TNF- α в слизистых оболочках и сыворотке крови, как выяснилось, из-за дисрегуляции синтеза цитокинов макрофагами, инфицированными SE [70].

В экспериментальных мышинных моделях SE-инфекции роль противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 проявляется скорее как отрицательная, связанная с нарушением иммунной защиты против SE. В противовес этому обнаружен протектив-

ный эффект другого противовоспалительного цитокина — TGF- β . Введение рекомбинантного (r) TGF- β зараженным *S. typhimurium* мышам повышало их выживаемость, в корреляции с усилением экспрессии IFN- γ , IL-1 α , IL-6, TGF- β и iNOS клетками селезенки на 3-й день инфекции [71]. С другой стороны, на новой модели инфекции *S. typhimurium* с предварительной обработкой мышей стрептомицином показано участие профибротических цитокинов и среди них TGF- β в развитии хронического воспаления и фиброза толстого кишечника [72].

Ответ системы цитокинов при SE-инфекции у человека

В условиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что эпителиальные клетки кишечника человека конститутивно экспрессируют макрофагальный воспалительный протеин-3 α (MIP-3 α /CCL20), являющийся хемоаттрактантом для ДК и Т-лимфоцитов — главных участников адаптивного иммунного ответа. Экспрессия MIP-3 α mRNA и продукция самого протеина значительно усиливается под влиянием провоспалительных монокинов TNF- α , IL-1 α или в ответ на инфекцию SE [73]. Хемокин, извлеченный из МФ (MDC/CCL22), известен как хемоаттрактант для Th2, экспрессирующих рецептор CCR4. Показана конститутивная продукция MDC/CCL22 клетками кишечного эпителия человека, которая позитивно регулируется TNF- α и стимулируется при инфицировании клеток SE. Авторы полагают, что роль этого хемокина состоит в регуляции воспалительных процессов в кишечнике и заключается в рекрутировании Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 [74]. Фактор ингибиции миграции МФ (MIF), который не только удерживает МФ в очаге воспаления, но и оказывает разнообразное влияние на иммунные и воспалительные реакции, пролиферацию и метаболизм клеток, также экспрессируется клетками кишечного эпителия человека. Установлено, что MIF в избытке присутствует в эпителии желудка, тонкого и толстого кишечника *in vivo*. В культурах клеток кишечного эпителия MIF высвобождается спонтанно и индуцируется SE, но, в отличие от хемокинов MIP-3 α и MDC (см. выше), его продукция не стимулируется под воздействием провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α или IFN- γ [75].

Уровни цитокинов в сыворотке крови и фекалиях больных являются отражением иммунных реакций, происходящих локально или системно под воздействием SE и ее антигенов, и поэтому могут использоваться для прогноза тяжести и исхода болезни [76]. Изучив сывороточные концентрации IL-6 и IL-8 в острой фазе бактериального или вирусного гастроэнтерита у детей, авторы обнаружили, что накопление в циркуляции IL-6 (но не IL-8) значительно выше при гастроэнтерите бактериальной

этиологии. В комбинации с С-реактивным протеином IL-6 может быть надежным критерием в ранней дифференцировке вирусных и бактериальных острых гастроэнтеритов [77]. Отечественные авторы обнаружили изменения сывороточных концентраций IL-1, TNF- α и IL-10 в зависимости от тяжести болезни, причем наивысший уровень противовоспалительного цитокина IL-10 найден у пациентов с тяжелым сальмонеллезом на 10 — 11-й день болезни [78]. Другие исследователи показали, что в острую фазу сальмонеллезной инфекции концентрации TNF- α , IL-12 и IFN- γ были значительно выше у лиц с исчезновением SE из стула при выздоровлении, чем у пациентов с нарушенным клиренсом бактерий, продолжавших выделять SE с фекалиями. Напротив, уровень IL-10 в последней группе больных изначально был более высоким [79]. По мнению авторов, эти данные убедительно демонстрируют роль цитокинов Th1-типа в очищении кишечного тракта от возбудителя. В нашем собственном исследовании показано, что тяжесть SE-инфекции у детей ассоциирована с недостаточностью ответа цитокинов Th1/Th2 типов IFN- γ и IL-4 при тенденции к усилению синтеза цитокинов врожденного иммунитета (IFN- α , IL-1 β , TNF- α , IL-10 и IL-1Ra) [80].

У пациентов с сальмонеллезом обнаружены повышенные сывороточные уровни IFN- γ , IL-12 и IL-18, причем концентрации IFN- γ тесно коррелировали с содержанием обоих Th1-индуцирующих цитокинов. Накопление в крови IL-18 (и IL-15) было более существенным и продолжительным у больных с системной формой сальмонеллеза, чем с гастроэнтеритом. Мононуклеары больных сальмонеллезом при их стимуляции SE *in vitro* продуцировали значительно больше IFN- γ и IL-12, чем выделенные от здоровых лиц. Клетками, экспрессирующими высокий уровень mRNA для IFN- γ , были не только $\alpha\beta$ Т-лимфоциты (Th1), но и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты (клетки системы врожденного иммунитета). Авторы заключают, что оба Th1-индуцирующих цитокина — IL-12 и IL-18 — участвуют в ответе против сальмонеллезной инфекции, стимулируя продукцию IFN- γ $\gamma\delta$ - и $\alpha\beta$ Т-лимфоцитами — эффекторами клеточного иммунитета против SE [81]. Однако другие исследователи выражают сомнение в отношении значительной роли IL-18 [82] или IL-12 [83] в патогенезе сальмонеллезной инфекции у человека. В одной из недавних работ авторы сравнивали иммунный ответ у детей, переносящих энтероколиты, вызванные SE или ротавирусом. Установили, что SE индуцирует более мощный IFN- γ -ответ и экспрессию Th1, чем ротавирус, однако продукция IL-12 была, напротив, относительно низкой, что, по мнению авторов, служит причиной большей продолжительности сальмонеллезной инфекции. Полагают, что IL-12 является ключевым фактором

ответа хозяина и определяет течение болезни при SE-инфекции [84].

Врожденные дефекты в оснащении Th1-ответа демонстрируют его существенную роль в иммунитете против SE. Так, склонность некоторых лиц к тяжелым инфекциям, вызванным SE или малопатогенными микобактериями, ассоциирована с неспособностью к продукции IFN- γ или к ответу на него. Причиной этих дефектов служат мутации в одном из пяти генов, кодирующих белки из каскада цитокинов 1-го типа (IL-12p40, IL-12R β 1, рецепторы IFN- γ (IFN- γ R1, IFN- γ R2), сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1 (STAT1)) [85]. Частичный дефект IFN- γ R1 сопровождается редукцией синтеза IL-12 и полной отменой киллинга внутриклеточных патогенов SE и *Toxoplasma gondii* макрофагами таких пациентов [86]. У пациента с тяжелой диссеминированной инфекцией *S. enteritidis* обнаружили мутацию в гене IL-12R β 1, которая приводила к неспособности Т-лимфоцитов специфически связывать IL-12 и продуцировать IFN- γ в ответ на IL-12 или IL-23. Этот генетический дефект приводил также к нарушению аккумуляции CD4⁺ Т-клеток-эффекторов памяти с функцией Th1 [87]. Повышенная чувствительность к инвазивным инфекциям (SE и микобактериям), в целом связана с генетическими нарушениями в оси IL-12/IL-23/IFN- γ . Анализ показал, что тяжелый генерализованный сальмонеллез, вызванный нетифозными сероварами SE, в большей степени связан с дефектами в IL-12/IL-23 компоненте этой оси, чем в IFN- γ -компоненте. На этом основании авторы заключают, что IL-12 и IL-23 являются ключевыми цитокинами в иммунитете против SE, частично опосредуя защиту через независимые от IFN- γ механизмы [88]. В согласии с этим установлено, что изменения в одном гене IL-12R β 1 ведут к нарушению передачи сигнала от IL-12 или IL-23, необходимого для развития врожденного и адаптивного иммунитета против внутриклеточных бактерий [89].

Серьезную проблему для здоровья населения всего мира составляет брюшной тиф, возбудителем которого является *S. typhi*. Продукция цитокинов при этом заболевании слабо изучена. Показано, что в острой фазе болезни способность клеток цельной крови пациентов высвобождать IL-1 β и TNF- α (но не IL-1Ra) в ответ на стимуляцию LPS подавлена и восстанавливается после курса антимикробной терапии. Низкий уровень продукции TNF- α коррелировал с замедленным выздоровлением [90]. Установлено также, что *S. typhi* подавляет секрецию *in vitro* IL-1, TNF- α и IL-2, одновременно стимулируя продукцию противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β изолированными из крови здоровых лиц макрофагами, и что обработка МФ препаратом rIFN- γ за 72 часа до стимуляции *S. typhi*

восстанавливает нарушенный баланс цитокинов [91]. Иммунологические корреляты протективного действия тифозных вакцин также нуждаются в уточнении. Неясна роль антител против O, H и Vi антигенов *S. typhi*, соотношение клеточного и гуморального механизмов иммунитета в защите от *S. typhi* [92, 93]. Аттенуированная тифозная вакцина индуцирует не только антитела, но и клеточный иммунитет против *S. typhi*, о чем свидетельствует способность мононуклеаров крови большинства вакцинированных лиц лизировать аутологичные клетки, инфицированные *S. typhi*. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) CD8⁺ были доминирующими среди клеток-продуцентов IFN- γ [92]. Изучено иммуногенное действие кандидата в тифозные вакцины, представляющего собой порины (белки наружной мембраны) *S. typhi*. Единичная доза вакцины индуцировала у волонтеров через 7 и 15 дней после иммунизации 5-кратную сероконверсию IgM и IgG-антител, включая IgG1 и IgG2 изотипы. Одновременно развивался Т-клеточный ответ, установленный по продукции IFN- γ [94]. Клеточный ответ на введение аттенуированной оральной вакцины *S. typhi* включает лимфопролификацию, продукцию цитокинов Th1-типа (IFN- γ и TNF- α) и генерацию CD8⁺ ЦТЛ [93]. Новый вариант аттенуированной оральной вакцины также вызывает широкий спектр реакций клеточно-опосредованного иммунитета — пролификацию Т-клеток под воздействием антигенов *S. typhi in vitro*, накопление ЦТЛ, продукцию IFN- γ , TNF- α и IL-10 (но не IL-2, IL-4, IL-5) [95].

Заключение

Таким образом, SE индуцирует в организме хозяина широкий спектр иммунных реакций, включающих клеточный и гуморальный ответ систем врожденного и приобретенного иммунитета. В то же время SE обладает арсеналом механизмов подавления иммунной системы хозяина на уровне распознавания антигена и развития протективного иммунного ответа Th1-типа. Профессиональные АПК (ДК и МФ) под воздействием продуктов генов вирулентности SE подвергаются апоптозу. Кроме того, SE подавляют экспрессию рецепторов IL-12 на поверхности CD4⁺Т-лимфоцитов, а также экспрессию mRNA для другого Th1-индуцирующего цитокина — IL-18. Эти механизмы направлены на выживаемость и распространение SE путем снижения потенциала клеточного ответа Th1-типа, необходимого для разрешения инфекции, вызванной внутриклеточным патогеном. В современных исследованиях основной акцент делается на взаимодействии SE с системой цитокинов хозяина, иммунорегуляторных пептидов, координирующих защитные реакции на всех стадиях инфекции. По-видимому, в раннюю фазу инфекции развитие событий пре-

допределяется взаимодействием между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, секретируемыми клетками врожденного иммунитета в местах репликации возбудителя. В регуляции локального воспаления и адаптивного иммунного ответа хозяина значительную роль играют хемокины, источником которых служат клетки кишечного эпителия, МФ и ДК пейеровых бляшек, мезентериальных лимфоузлов и селезенки.

Центральная роль ответа Th1-типа в защите против SE общепризнанна, но значение отдельных цитокинов — медиаторов этого ответа — изучено недостаточно, а сведения иногда противоречивы. Не определена роль противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, IL-1Ra, TGF- β в патогенезе SE-инфекции у человека, а также защитный потенциал анти-SE антител разных изотипов в ходе первичной инфекции. Следует заметить, что закономерности, выявленные в экспериментальных моделях, необязательно соответствуют событиям, происходящим в организме больного сальмонеллезом. Это обусловлено не только видовыми различиями иммуногенеза, но и определяющей ролью вирулентности SE, неидентичной в организме разных видов, в индукции уровня и спектра ответа цитокинов и иммунной защиты в целом.

Литература

1. Поздеев О.К. Энтеробактерии: руководство для врачей / О.К. Поздеев, Р.В. Федоров. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 720 с.
2. Coburn B. Salmonella, the host and disease: a brief review / B. Coburn, G. Grassl, B. Finlay // Immunol. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 85, № 2. — P. 112–118.
3. Layton A. Salmonella-induced enteritis: molecular pathogenesis and therapeutic implications / A. Layton, E. Galyov // Expert. Rev. Mol. Med. — 2007. — Vol. 9, № 18. — P. 1–17.
4. Sinha R. Sporadic enteric reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis: evidence for involvement of Salmonella typhimurium / R. Sinha, A. Aggarwal, K. Prasad, R. Misra // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30, № 1. — P. 105–113.
5. Saarinen M. Invasion of Salmonella into human intestinal epithelial cells is modulated by HLA-B27 / M. Saarinen, P. Ekman, M. Ikeda et al. // Rheumatology (Oxford) — 2002. — Vol. 41, № 6. — P. 651–657.
6. Minami K. Cerebrospinal fluid cytokines in Salmonella urbana encephalopathy / K. Minami, T. Yanagawa, M. Okuda et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2004. — Vol. 203, № 2. — P. 129–132.
7. Sebastiani G. Host immune response to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in mice derived from wild strains / G. Sebastiani, V. Blais, V. Sancho et al. // Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70, № 4. — P. 1997–2009.
8. Mittrücker H. Characterization of the murine T-lymphocyte response to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection / H. Mittrücker, A. Köhler, S. Kaufmann // Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70, № 1. — P. 199–203.
9. Fernandez-Cabezudo M. Evidence for the requirement for CD40-CD154 interactions in resistance to infections with attenuated Salmonella / M. Fernandez-Cabezudo, A. Ullah, R. Flavell, B. Al-Ramadi J. // Endotoxin Res. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 395–399.
10. Brumme S. Impact of Salmonella typhimurium DT104 virulence factors invC and sseD on the onset, clinical course, colonization patterns and immune response of porcine salmonellosis / S. Brumme, T. Arnold, H. Sigmarsson et al. // Vet. Microbiol. — 2007. — Vol. 124, № 3–4. — P. 274–285.
11. Cho W. Expression of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8) in colon of pigs naturally infected with Salmonella typhimurium and S. choleraesuis / W. Cho, C. Chae // J. Vet. Med. Physiol. Pathol. Clin. Med. — 2003. — Vol. 50, № 10. — P. 484–487.
12. Hedges J. Mucosal lymphatic-derived $\gamma\delta$ T cells respond early to experimental Salmonella enterocolitis by increasing expression of IL-2Ra / J. Hedges, D. Buckner, K. Rask et al. // Cell. Immunol. — 2007. — Vol. 246, № 1. — P. 8–16.
13. Norimatsu M. Differential response of bovine monocyte-derived macrophages and dendritic cells to infection with Salmonella typhimurium in a low-dose model in vitro / M. Norimatsu, J. Harris, V. Chance et al. // Immunology — 2003. — Vol. 108, № 1. — P. 55–61.
14. Splichal I. Early cytokine response of gnotobiotic piglets to Salmonella enterica serotype typhimurium / I. Splichal, I. Trebichavský, Y. Muneta, Y. Mori // Vet. Res. — 2002. — Vol. 33, № 3. — P. 291–297.
15. Trebichavský I. Systemic and local cytokine response of young piglets to oral infection with Salmonella enterica serotype Typhimurium / I. Trebichavský, I. Splichal, A. Splichalová et al. // Folia Microbiol. (Praha) — 2003. — Vol. 48, № 3. — P. 403–407.
16. Beal R. Temporal dynamics of the cellular, humoral and cytokine responses in chickens during primary and secondary infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium / R. Beal, C. Powers, P. Wigley et al. // Avian Pathol. — 2004. — Vol. 33, № 1. — P. 25–33.
17. Gerlach R. Salmonella pathogenicity islands in host specificity, host pathogen-interactions and antibiotics resistance of Salmonella enterica / R. Gerlach, M. Hensel // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. — 2007. — Vol. 120, № 7–8. — P. 317–327.
18. Harada A. A Salmonella type III secretion effector interacts with the mammalian serine/threonine protein kinase PKN1 / A. Harada, S. Miller // Cell. Microbiol. — 2006. — Vol. 8, № 5. — P. 837–846.
19. Lawley T. Host transmission of Salmonella enterica serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota / T. Lawley, D. Bouley, Y. Hoy // Infect. Immun. — 2008. — Vol. 76, № 1. — P. 403–416.
20. Mizuno Y. Host defense mechanisms against Salmonella infection / Y. Mizuno // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi — 2004. — Vol. 27, № 6. — P. 367–372.
21. Mastroeni P. Immunity to systemic Salmonella infection / P. Mastroeni // Curr. Mol. Med. — 2002. — Vol. 2, № 4. — P. 393–406.
22. Wick M. Living in the danger zone: innate immunity to Salmonella / M. Wick // Curr. Opin. Microbiol. — 2004. — Vol. 7, № 1. — P. 51–57.
23. Alaniz R. Membrane vesicles are immunogenic facsimiles of Salmonella typhimurium that potentially activate dendritic cells, prime B and T cell responses, and stimulate protective immunity in vivo / R. Alaniz, B. Deatherage, J. Lara, B. Cookson // J. Immunol. — 2007. — Vol. 179, № 11. — P. 7692–7701.
24. Franchi L. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and IL-1 β in Salmonella-infected macrophages /

- L. Franchi, A. Amer, M. Body-Malapel et al. // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7, № 6. — P. 576–582.
25. Cheminay C. Migration of Salmonella typhimurium-harboring bone marrow-derived dendritic cells towards the chemokines CCL19 and CCL21 / C. Cheminay, M. Schoen, M. Hensel et al. // *Microb. Pathog.* — 2002. — Vol. 32, № 5. — P. 207–218.
26. Sundquist M. Immunity to Salmonella from a dendritic point of view / M. Sundquist, A. Rydström, M. Wick // *Cell. Microbiol.* — 2004. — Vol. 6, № 1. — P. 1–11.
27. Wick M. Monocyte and dendritic cell recruitment and activation during oral Salmonella infection / M. Wick // *Immunol. Lett.* — 2007. — Vol. 112, № 2. — P. 68–74.
28. Zhao C. Salmonella typhimurium infection triggers dendritic cells and macrophages to adopt distinct migration patterns in vivo / C. Zhao, M. Wood, E. Galyov et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 36, № 11. — P. 2939–2950.
29. Pietilä T. Activation, cytokine production, and intracellular survival of bacteria in Salmonella-infected human monocyte-derived macrophages and dendritic cells / T. Pietilä, V. Veckman, P. Kyllönen et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2005. — Vol. 78, № 4. — P. 909–920.
30. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
31. Cunningham A. Salmonella induces a switched antibody response without germinal centers that impedes the extracellular spread of infection / A. Cunningham, F. Gaspal, K. Serre et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 10. — P. 6200–6207.
32. Li Y. Effect of in situ expression of human IL-6 on antibody responses against Salmonella typhimurium antigens / Y. Li, K. Reichenstein, R. Ullrich et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2003. — Vol. 37, № 2–3. — P. 135–145.
33. Monack D. Salmonella typhimurium persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected Nrpml1+/+ mice and can be reactivated by IFN- γ neutralization / D. Monack, D. Bouley, S. Falkow // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 199, № 2. — P. 231–241.
34. Chanana V. Reactive nitrogen intermediates and monokines induce caspase-3 mediated macrophage apoptosis by anaerobically stressed Salmonella typhi / V. Chanana, P. Ray, D. Rishi, P. Rishi // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 150, № 2. — P. 368–374.
35. Cook P. Salmonella-induced SipB-independent cell death requires Toll-like receptor-4 signalling via the adapter proteins Tram and Trif / P. Cook, S. Töttemeyer, C. Stevenson et al. // *Immunol.* — 2007. — Vol. 122, № 2. — P. 222–229.
36. Monack D. Salmonella-induced macrophage death: the role of caspase-1 in death and inflammation / D. Monack, W. Navarre, S. Falkow // *Microbes Infect.* — 2001. — Vol. 3, № 14–15. — P. 1201–1212.
37. Obregon C. Human alveolar macrophages infected by virulent bacteria expressing SipB are a major source of active IL-18 / C. Obregon, D. Dreher, M. Kok et al. // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71, № 8. — P. 4382–4388.
38. Fink S. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms / S. Fink, T. Bergsbaken, B. Cookson // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* — 2008. — Vol. 105, № 11. — P. 4312–4317.
39. Raffatellu M. The capsule encoding the viaB locus reduces IL-17 expression and mucosal innate responses in the bovine intestinal mucosa during infection with Salmonella enterica serotype Typhi / M. Raffatellu, R. Santos, D. Chessa et al. // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75, № 9. — P. 4342–4350.
40. Bueno S. T cell immunity evasion by virulent Salmonella enterica / S. Bueno, P. González, J. Schwebach, A. Kalergis // *Immunol. Lett.* — 2007. — Vol. 111, № 1. — P. 14–20.
41. Elhofy A. Salmonella infection does not increase expression and activity of the high affinity IL-12 receptor / A. Elhofy, I. Marriott, K. Bost // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165, № 6. — P. 3324–3332.
42. Elhofy A. Limited IL-18 response in Salmonella-infected murine macrophages and in Salmonella-infected mice / A. Elhofy, K. Bost // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67, № 10. — P. 5021–5026.
43. Eckmann L. Cytokines in host defense against Salmonella / L. Eckmann, M. Kagnoff // *Microbes Infect.* — 2001. — Vol. 3, № 14–15. — P. 1191–1200.
44. Kirby A. The innate immune response differs in primary and secondary Salmonella infection / A. Kirby, U. Yrlid, M. Wick // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 8. — P. 4450–4459.
45. Dharmana E. Divergent effects of TNF- α and lymphotoxin- α on lethal endotoxemia and infection with live Salmonella typhimurium in mice / E. Dharmana, M. Keuter, M. Netea et al. // *Eur. Cytokine Netw.* — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 104–109.
46. Sundquist M. TNF- α -dependent and -independent maturation of dendritic cells and recruited CD11c(int)CD11b+ cells during oral Salmonella infection / M. Sundquist, M. Wick // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175, № 5. — P. 3287–3298.
47. Tam M. MyD88 and IFN- α/β differentially control maturation of bystander but not Salmonella-associated dendritic cells or CD11c(int)CD11b+ cells during infection / M. Tam, M. Sundquist, M. Wick // *Cell. Microbiol.* — 2008. — Vol. 10, № 7. — P. 1517–1529.
48. Sashinami H. The cytokine balance in the maintenance of a persistent infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium in mice / H. Sashinami, T. Yamamoto, A. Nakane // *Cytokine* — 2006. — Vol. 33, № 4. — P. 212–218.
49. Diepen van A. Treatment with anti-TNF- α does not induce reactivation of latent Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in C3H/HeN mice / A. van Diepen, C. Martina, R. Flierman // *Scand. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 65, № 5. — P. 407–411.
50. Романова Ю.М. Механизмы активации патогенных бактерий в организме хозяина / Ю.М. Романова, Р.К. Бошнаков, Т.В. Баскакова, А.Л. Гинцбург // *Ж. микробиол.* — 2000. — № 4. Приложение. — С. 7–11.
51. Романова Ю.М. Активация размножения Salmonella typhimurium в органах зараженных животных при действии ФНО- α и острого γ -облучения / Ю.М. Романова, О.Н. Щегловитова, Р.К. Бошнаков и др. // *Rus. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 129–134.
52. Raupach B. Caspase-1-mediated activation of IL-1 β and IL-18 contributes to innate immune defenses against Salmonella enterica serovar Typhimurium infection / B. Raupach, S. Peuschel, D. Monack, A. Zychlinsky // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74, № 8. — P. 4922–4926.
53. Godinez I. Interleukin-23 orchestrates mucosal responses to Salmonella enterica serotype Typhimurium in the intestine / I. Godinez, M. Rafatellu, H. Chu et al. // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 77, № 1. — P. 387–398.
54. Lehmann J. IL-12p40-dependent agonistic effects on the development of protective innate and adaptive immunity against Salmonella enteritidis / J. Lehmann, S. Bellmann, C. Werner et al. // *J. Immunol.* 2001. — Vol. 167, № 9. — P. 5304–5315.
55. Price J. Gamma-IFN-independent effects of IL-12 on immunity to Salmonella enterica serovar Typhimurium / J. Price, K. Sempendorfer, R. Mantena et al. // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75, № 12. — P. 5753–5762.
56. Srinivasan A. Innate immune activation of CD4 T cells in salmonella-infected mice is dependent on IL-18 / A. Srinivasan, R. Salazar-González, M. Jarcho et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 10. — P. 6342–6349.

57. Netea M. Neutralization of IL-18 reduces neutrophil tissue accumulation and protects mice against lethal *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* endotoxemia / M. Netea, G. Fantuzzi, B. Kullberg et al. // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164, № 5. — P. 2644–2649.
58. Железникова Г.Ф. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе инфекций (обзор литературы) / Г.Ф. Железникова // *Клин. лаб. диагностика* — 2008. — № 4. — С. 3–8.
59. Harrington L. A role for natural killer cells in intestinal inflammation caused by infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / L. Harrington, C. Srikanth, R. Antony et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 372–380.
60. Berntman E. The role of CD1d-restricted NK T lymphocytes in the immune response to oral infection with *Salmonella typhimurium* / E. Berntman, J. Rolf, C. Johansson et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, № 7. — P. 2100–2109.
61. Naiki Y. Regulatory role of peritoneal NK1.1 + $\alpha\beta$ T cells in IL-12 production during *Salmonella* infection / Y. Naiki, H. Nishimura, T. Kawano et al. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163, 4. — P. 2057–2063.
62. Naiki Y. $\gamma\delta$ T cells may dichotomously modulate infection with avirulent *Salmonella choleraesuis* via IFN- γ and IL-13 in mice / Y. Naiki, H. Nishimura, S. Itoharu, Y. Yoshikai // *Cell. Immunol.* — 2000. — Vol. 202, N 1. — P. 61–69.
63. Yrlid U. In vivo activation of dendritic cells and T cells during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection / U. Yrlid, M. Svensson, A. Håkansson et al. // *Infect. Immun.* 2001. — Vol. 69, № 9. — P. 5726–5735.
64. John B. Role of IL-12-independent pathways in regulating generation of IFN- γ component of T cell responses to *Salmonella typhimurium* / B. John, D. Rajagopal, A. Pashine et al. // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 5. — P. 2545–2552.
65. Bao S. Interferon-gamma plays a critical role in intestinal immunity against *Salmonella typhimurium* infection / S. Bao, K. Beagley, M. France et al. // *Immunol.* — 2000. — Vol. 99, № 3. — P. 464–472.
66. Gajendran N. Regional IFN- γ expression is insufficient for efficacious control of food-borne bacterial pathogens at the gut epithelial barrier / N. Gajendran, H. Mittrücker, K. Bordsch et al. // *Int. Immunol.* — 2007. — Vol. 19, № 9. — P. 1075–1081.
67. Koebernick H. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against *Salmonella typhimurium* / H. Koebernick, L. Grode, J. David et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2002. — Vol. 99, № 21. — P. 13681–13686.
68. Fahy O. Control of *Salmonella* dissemination in vivo by macrophage inflammatory protein (MIP)-3 α /CCL20 / O. Fahy, S. Townley, N. Coates et al. // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84, № 11. — P. 1501–1511.
69. Fahy O. CXC16 regulates cell-mediated immunity to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis via promotion of gamma-interferon production / O. Fahy, S. Townley, S. McColl // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74, № 12. — P. 6885–6894.
70. Depaolo R. The chemokine CCL2 is required for control of murine gastric *Salmonella enterica* infection / R. Depaolo, R. Lathan, B. Rollins, W. Karpus // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73, № 10. — P. 6514–6522.
71. Galdiero M. Effect of transforming growth factor beta on experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice / M. Galdiero, A. Marcatili, G. Cipollaro de l'Ero et al. // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67, № 3. — P. 1432–1438.
72. Grassl G. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis // G. Grassl, Y. Valdez, K. Bergstrom et al. // *Gastroenterology* — 2008. — Vol. 134, № 3. — P. 768–780.
73. Izadpanah A. Regulated MIP-3 α /CCL20 production by human intestinal epithelium: mechanism for modulating mucosal immunity / A. Izadpanah, M. Dwinell, L. Eckmann et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 4. — P. 710–719.
74. Berin M. Production of MDC/CCL22 by human intestinal epithelial cells / M. Berin, M. Dwinell, L. Eckmann, M. Kagnoff // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 6. — P. 217–226.
75. Maaser C. Ubiquitous production of macrophage migration inhibitory factor by human gastric and intestinal epithelium / C. Maaser, L. Eckmann, G. Paesold et al. // *Gastroenterology* — 2002. — Vol. 122, № 3. — P. 667–680.
76. Stoycheva M. Cytokines in *Salmonella* infection / M. Stoycheva, M. Murdjeva // *Folia Med. (Plovdiv)* — 2004. — Vol. 46, № 4. — P. 5–10.
77. Lin C. The diagnostic value of serum IL-6 and IL-8 in children with acute gastroenteritis / C. Lin, C. Hsieh, S. Chen et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 43, № 1. — P. 25–29.
78. Мартынова Н.Н. Динамика содержания цитокинов и газового состава крови больных сальмонеллезом и острым шигеллезом / Н.Н. Мартынова, М.Н. Аленов, С.Г. Пак, К. Умбетова // *Тер. Архив* — 2006. — Т. 78, № 11. — С. 24–27.
79. Stoycheva M. Serum levels of IFN- γ , IL-12, TNF- α , and IL-10, and bacterial clearance in patients with gastroenteric *Salmonella* infection / M. Stoycheva, M. Murdjeva // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 37, № 1. — P. 11–14.
80. Железникова Г.Ф. Продукция цитокинов при сальмонеллезной инфекции у детей / Г.Ф. Железникова, О.А. Волохова, М.К. Бехтерева, Н.Е. Монахова // *Росс. алергол. журнал* — 2009. — № 3, вып. 1. — С. 462.
81. Mizuno Y. Th1 and Th2-inducing cytokines in *Salmonella* infection / Y. Mizuno, H. Takada, A. Nomura et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 131, № 1. — P. 111–117.
82. Pascual D. The protective role of IL-18 in *Salmonella* infection / D. Pascual // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 14, № 3. — P. 265–271.
83. Fieschi C. The role of IL-12 in human infectious diseases: only a faint signature // C. Fieschi, J. Casanova // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol. 33, № 6. — P. 1461–1464.
84. Lin A. Host defense against *Salmonella* and rotaviral gastroenteritis: a serial study of transcriptional factors and cytokines / A. Lin, C. Lin, C. Chen, W. Chen // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2008. — Vol. 41, № 3. — P. 265–271.
85. Ottenhoff T. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae / T. Ottenhoff, F. Verreck, E. Lichtenauer-Kaligis et al. // *Nat. Genet.* — 2002. — Vol. 32, № 1. — P. 97–105.
86. Janssen R. Divergent role for TNF- α in IFN- γ -induced killing of *Toxoplasma gondii* and *Salmonella typhimurium* contributes to selective susceptibility of patients with partial IFN- γ receptor deficiency / R. Janssen, A. Van Wengen, E. Verhard et al. // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 7. — P. 3900–3907.
87. Cleary A. Impaired accumulation and function of memory CD4 T cells in human IL-12 receptor beta 1 deficiency / A. Cleary, W. Tu, A. Enright et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, № 1. — P. 597–603.
88. MacLennan C. IL-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans / C. MacLennan, C. Fieschi, D. Lammas et al. // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190, № 10. — P. 1755–1757.
89. Vosse van de E. Human host genetic factors in mycobacterial and *Salmonella* infection: lessons from single gene disorders in IL-12/IL-23-dependent signaling that affect innate and adaptive immunity / E. van de Vosse, T. Ottenhoff // *Microbes Infect.* — 2006. — Vol. 8, № 4. — P. 1167–1173.

90. House D. Cytokine release by lipopolysaccharide-stimulated whole blood from patients with typhoid fever / D. House, N. Chinh, T. Hien et al. // J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186, № 2. — P. 240–245.
91. Fidan I. Effects of recombinant interferon-gamma on cytokine secretion from monocyte-derived macrophages infected with *Salmonella typhi* / I. Fidan, E. Yesilyurt, F. Gurelik et al. // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 31, № 6. — P. 467–475.
92. Salerno-Gonçalves R. Characterization of CD8⁺ effector T cell responses in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine / R. Salerno-Gonçalves, M. Pasetti, M. Sztein // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 4. — P. 2196–2203.
93. Sztein M. Cell-mediated immunity and antibody responses elicited by attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi strains used as live oral vaccines in humans / M. Sztein // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 15–19.
94. Salazar-González R. Induction of cellular immune response and anti-*Salmonella enterica* serovar typhi bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever / R. Salazar-González, C. Maldonado-Bernal, N. Ramírez-Cruz et al. // Immunol. Lett. — 2004. — Vol. 93, № 2–3. — P. 115–122.
95. Wahid R. Cell-mediated immune responses in human after immunization with one or two doses of oral live attenuated typhoid vaccine CVD 909 / R. Wahid, R. Salerno-Gonçalves, C. Tacket et al. // Vaccine — 2007. — Vol. 25, № 8. — P. 1416–1425.

Контактная информация:

Железникова Г.Ф. Тел. 8(812)234-90-06 E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

ЭВОЛЮЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ В, С И D

К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев

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

Evolution of antiviral treatment chronic for hepatitis B, C and D

K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev

Military-Medical Academy of S.M.Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлена эволюция взглядов на лечение пациентов с хроническими гепатитами с 70-х годов XX столетия по настоящее время. Последовательно охарактеризованы этапы развития терапии больных хроническими гепатитами В, С и D. Основной упор сделан на современном состоянии проблемы и перспективах, открывающихся перед исследователями. Представлены алгоритмы лечения пациентов с хроническими гепатитами.

Ключевые слова: хронические гепатиты В, С, D, интерферон, пегилированный интерферон, аналоги нуклеоз(т)идов.

Abstract. In the review is presented evolution of sights on treatment of patients with chronic hepatitises since 70-th years of XX century to the present days. Stages of development of therapy sick of chronic hepatitises B, C and D are consistently characterised. The basic emphasis is made on a current state of a problem and the prospects opening before researchers. Algorithms of treatment of patients with chronic hepatitises are presented.

Key words: Chronic hepatitises B, C, D, Interferon, Peg-interferon, Nucleos(t)ide analogues.

Введение

В середине XX века было принято разделение гепатитов на две группы: «инфекционный» — с коротким инкубационным периодом, вызываемый вирусом гепатита А, и «сывороточный», с длительным инкубационным периодом (тип В) [1]. В дальнейшем различия между этими нозологическими формами были уточнены, в частности, установлены пути передачи, примерные сроки инкубационного периода и особенности клинического течения. Однако основной фактор, характеризующий «сывороточный» гепатит, был выявлен случайно в 1965 году Барухом Самуэлем Бламбергом в ходе работ по изучению антител к сывороточным липопротеинам у лиц с переливаниями крови в анамнезе. Впоследствии австралийский антиген был определен в сыворотке 82% больных диффузными заболеваниями печени, имевших в анамнезе гемотрансфузии [2]. Дэйн Д. с соавт. в 1970 году при электронном микроскопировании сывороток пациентов, позитивных по австралийскому антигену, обнаружили наличие малых сферических частиц диаметром 20 нм, названных впоследствии частицами Дейна и являющихся возбудителем вирусного гепатита В (ВГВ, HBV) [3]. Именно поэтому целенаправленные шаги в этиотропном лечении хронических гепатитов мировая медицина впервые сделала в 70-х годах XX столетия с терапии хронического гепатита В (ХГВ).

Эволюция противовирусной терапии ХГВ

Началось все с использования синтетических аналогов нуклеозидов, уже к тому времени с успехом применявшихся в лечении герпетических инфекций. У пациентов-носителей HBsAg, в течение нескольких недель получавших лечение вирамидом (один из первых синтетических аналогов нуклеозидов), оценивался титр HBsAg перед началом терапии и по её завершении. Авторы исследования наблюдали достоверное его снижение на фоне терапии [4]. Подобные работы проводились и в отношении другого синтетического аналога нуклеозидов — аденин-арабинозида (видарабин) [5, 6]. Однако побочные эффекты (в первую очередь гепатотоксичность) исключили длительное применение первых аналогов нуклеозидов у больных хроническими заболеваниями печени. В это же время начали проводить исследования и по оценке воздействия на вирус гепатита В интерферона. Человеческий лейкоцитарный интерферон назначался больным ХГВ. На фоне терапии наблюдалось увеличение активности иммунокомпетентных клеток и, как следствие, нарастание эндогенного интерферона. Это позволило ученым с оптимизмом смотреть в будущее [7, 8]. В 80-е годы XX века основной упор в борьбе с хронической HBV-инфекцией был сделан на рекомбинантные интерфероны. В этот период начали формулироваться

цели терапии (нормализации активности трансаминаз, сероконверсия по HBeAg, элиминация HBsAg), проводились многоцентровые рандомизированные исследования. Испытывались различные дозировки интерферона (от 2,5 млн/ед 3 раза в неделю до 10 млн/ед 2 раза в неделю). Отрабатывались сроки лечения (от 12 недель до 6 месяцев) [9, 10, 11]. Проводимая в этом направлении работа, безусловно, дала положительный результат. Например, после четырехмесячной терапии интерфероном α -2a (4,5 млн/ед 3 раза в неделю) частота вирусологического ответа (отсутствие ДНК HBV после завершения лечения) составила 22%, а сероконверсия по HBeAg в похожем исследовании — 24% [9, 10]. На фоне интерферонотерапии отмечалась и положительная морфологическая динамика, которую связывали с подавлением вирусной репликации [12]. В меньшей степени продолжали изучать воздействие аналогов нуклеозидов на репликацию ВГВ. В исследовании П. Марселлина и его коллег носители HBsAg с активной вирусной репликацией получали видарабин в дозе 7,5 мг/кг массы тела в сутки в течение 14 дней. К концу терапии у большинства пациентов достоверно снизилась репликативная активность вируса, а в течение полугода сохранялся нормальный уровень АЛТ. Назначение повторного курса видарабина оказывало лишь транзитное влияние на репликацию вируса, что уже тогда заставляло задуматься о возможном развитии резистентности к аналогам нуклеозидов [13].

В 90-е годы энтузиазм в отношении монотерапии простыми рекомбинантными интерферонами у исследователей несколько убавился. Поводом для этого послужили многочисленные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, результаты которых достоверно показали, что эффективность стандартных схем интерферонотерапии при хронической HBV-инфекции не превышает 30% — 40% [14, 15, 16, 17]. Оптимизма данному варианту лечения ХГВ не прибавляла и его высокая стоимость [18]. В то же время на волне активного поиска препаратов, эффективных в отношении вируса иммунодефицита человека, стали появляться новые синтетические аналоги нуклеозидов. Так, в начале 90-х годов *in vitro* репликативную активность ВГВ удалось успешно ингибировать новым нуклеозидным аналогом — ЗТС, впоследствии получившим некоммерческое название ламивудин [19]. Этот препарат успешно прошел и многочисленные клинические испытания, а главное, удовлетворял немаловажному требованию с точки зрения общественного здравоохранения — он мог обеспечить доступность эффективного лечения ХГВ практически всем социальным категориям, в первую очередь за счет удобства приема, относительной недороговизны и безопасности длительного применения. Проводившееся в течение одного года в Китае рандомизированное, двойное слепое клиническое

исследование на 350 больных показало, что лечение ламивудином (25 или 100 мг 1 раз в сутки) приводило к значительному улучшению гистологической картины в сравнении с группой, получавшей плацебо [20]. Большинство пациентов (334) из этого исследования перешли в фазу дальнейшего испытания: то есть, больные, которые ранее получали ламивудин, рандомизированно распределялись либо на продолжение лечения им, либо на прием плацебо. Те пациенты, которые ранее принимали плацебо, стали лечиться ламивудином. В группе, получавшей этот препарат, в течение последующего года сохранялось уменьшение количества ДНК, сероконверсия по HBeAg, а также нормализация АЛТ. Это свидетельствовало о продолжающемся эффекте терапии в течение двух лет лечения. Последующие клинические исследования показали, что ламивудин эффективен не только у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени, но и при декомпенсированной патологии этого органа, а также в педиатрической практике [21]. Ламивудин хорошо проявил себя как средство профилактики реинфекции у больных после трансплантации печени [22, 23]. Полученные результаты, с учетом хорошей переносимости, удобного перорального приема и более низкой цены, сделали данный препарат оптимальным для лечения хронической HBV-инфекции. В конце 90-х годов успешно прошел клинические испытания и другой синтетический аналог, но уже нуклеотидов — адефовир дипивоксил. Как и ламивудин, его отличали удобство в применении, хорошая переносимость. На фоне его использования снижалась активность сывороточных трансаминаз, вирусной репликации, отмечалась положительная морфологическая динамика [24]. Однако достигнутые успехи были омрачены развитием резистентности ВГВ к новым противовирусным препаратам (в большей степени к ламивудину, чем к адефовиру). Эксперименты *in vitro* и длительные клинические наблюдения показали, что YMDD мутантные штаммы, вероятно, реплицируются менее активно, чем «дикие» типы вируса гепатита В, что объясняет медленное развитие резистентности к нуклеозидным аналогам [25]. На рисунках 1 и 2 представлены обобщенные данные по эффективности ламивудина и адефовира при ХГВ [20, 24, 26].

Таким образом, к началу XXI века было накоплено немало опыта по лечению хронической HBV-инфекции и окончательно сформулированы цели противовирусной терапии: HBeAg сероконверсия, негативация по ДНК ВГВ и элиминация HBsAg (с последующей эрадикацией хронической вирусной инфекции), снижение активности ХГВ (достижение состояния «неактивного носительства» в большинстве случаев), предупреждение прогрессии в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

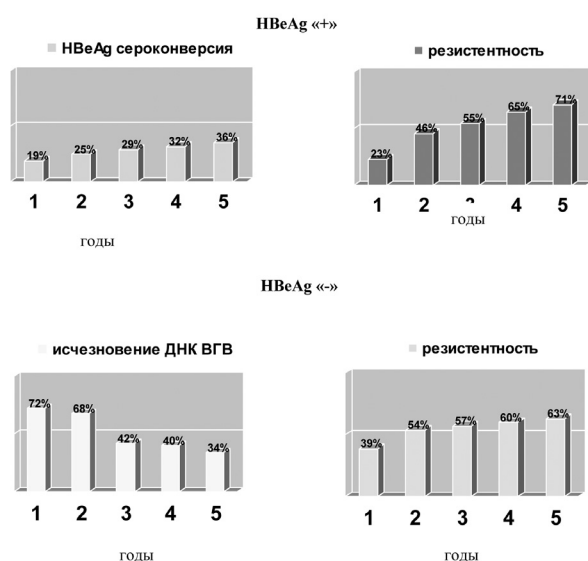


Рис. 1 Эффективность ламивудина у больных ХГВ

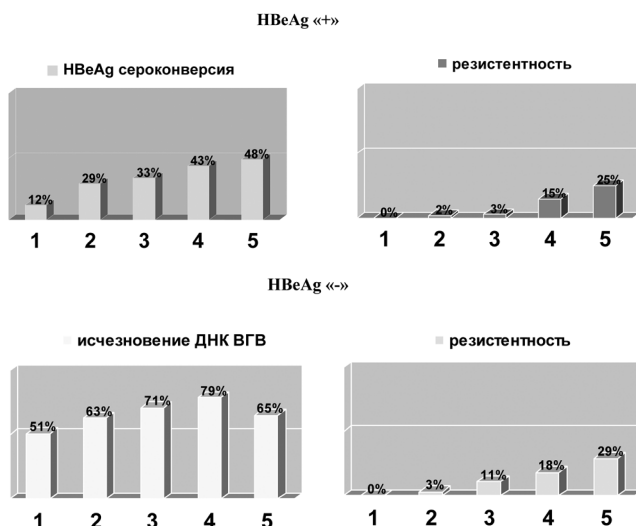


Рис. 2 Эффективность адефовира у больных ХГВ

Результаты многочисленных исследований отдаленных эффектов интерферонотерапии ХГВ позволили по-новому взглянуть на препарат с учетом появления передовой пролонгированной (пегилированной) формы (ПИФН). Так, одиннадцатилетнее наблюдение за HBeAg-положительными пациентами, получавшими стандартный интерферон, по сравнению с плацебо показало существенное снижение риска развития цирроза печени (18% и 34%), ГЦК (3% и 13%) и увеличение выживаемости (98% и 53%) [27].

В недавних работах было установлено, что частота элиминации HBsAg увеличивается со временем у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне лечения стандартным интерфероном. В частности, клиренс HBsAg у HBeAg-положительных пациентов после успешной

интерферонотерапии составил 40% через 5 лет, 60% через 10 лет и 80% через 15 лет, а у HBeAg-негативных — 45% через 1,5 года наблюдения [28, 29]. Ранее в ретроспективном исследовании у 309 больных HBV циррозом печени, среднее наблюдение за которыми составило 5,7 лет, было показано, что элиминация HBsAg напрямую связана с повышением выживаемости больных ХГВ [30].

Таким образом, было определено существенное отличие терапии ХГВ интерферонами (иммунomodулирующий и противовирусный эффекты) от лечения аналогами нуклеоз(т)идов (только противовирусный эффект). Если пациент отвечал на определенной длительности интерферонотерапию, то развивался стойкий ответ, который мог приводить к элиминации HBsAg уже после лечения. В то же время нуклеоз(т)идные аналоги оказывали более мощный противовирусный эффект. Однако отсутствие влияния на иммунную систему и высокая частота рецидивов после прекращения лечения обосновывали их длительное назначение (годы) до наступления HBeAg сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности.

Появление пегинтерферона (ПИФН α -2a 180 мкг/сут. и ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг/сут. 1 раз в неделю) позволило повысить эффективность терапии больных ХГВ [31, 32, 33, 34]. Так, частота HBeAg сероконверсии, по данным двух крупных рандомизированных исследований Janssen (2005) и Lau (2005), по окончании терапии составила 25% и 27% соответственно, через шесть месяцев наблюдения — 29%–32%, а через 12 месяцев — 42% по данным Lau. При этом было показано, что комбинация ПИФН с ламивудином в течение 1 года достоверно эффективнее моноинтерферонотерапии в процессе лечения, но становится сравнимой в процессе динамического наблюдения.

Кроме того, трехлетнее наблюдение за 266 HBeAg-положительными пациентами, получавшими ПИФН α -2b по 100 мкг в неделю в течение 52 недель и достигшими УВО, продемонстрировало высокую частоту элиминации HBeAg (81%), нормализацию активности АЛТ (77%), значительное снижение репликативной активности вируса менее 10 тыс. копий в мл (58%), клиренс HBsAg (30%). Следует отметить, что через полгода после завершения терапии элиминация HBsAg наблюдалась у 7% пациентов, а через 3 года у 11% [35]. В свою очередь, через год после завершения лечения 230 HBeAg-негативных пациентов ПИФН α -2a элиминация HBsAg составила 1%, через 3 года — 9%, через 4 года — 11%, а через 5 лет — 12% [36].

Анализ эффективности противовирусной терапии больных HBeAg-положительным ХГВ пегилированным интерфероном в зависимости от генотипа вируса показал наибольшую ее эффективность при генотипе А (оценивалась HBeAg сероконверсия) — 52%

(12 из 23 человек). Наименьшая эффективность отмечена при лечении пациентов с генотипом D — 22% (2 из 9 человек). Больные с генотипом B и C отвечали на лечение в 30% (23 из 76 человек) и 31% (50 из 162 человек) случаев соответственно [31]. В этой связи наилучшими кандидатами для проведения интерферонотерапии HBeAg-положительного ХГВ рассматривались пациенты с генотипами вируса A, B и C, имеющие высокую активность АЛТ (более двух норм) и/или низкую репликацию вируса ($<2,0 \times 10^8$ МЕ/мл) [37]. Следует отметить, что в России, особенно на европейской территории, частота встречаемости генотипа D достигает 96% [38]. С другой стороны, частота элиминации HBeAg у HBeAg-негативных больных с генотипом D, получивших 48-недельный курс противовирусного лечения ПИФН α -2a, была сопоставима со среднепопуляционной (11% — при генотипе D к 5 году наблюдения; 12% — в среднем при остальных генотипах), что обусловлено иммуномодулирующим эффектом препарата [36]. Поэтому в настоящее время генотип ВГВ, по мнению ведущих европейских экспертов, имеет недостаточную прогностическую ценность и как единственный критерий не должен исключать возможность проведения терапии [39].

В процессе мониторинга интерферонотерапии за больными ХГВ было установлено, что снижение концентрации HBeAg более информативно для прогнозирования УВО, чем снижение в крови уровня ДНК ВГВ (рис. 3). [40, 41]. Было продемонстрировано, что концентрация HBeAg в большей степени, чем уровень сывороточной ДНК ВГВ, отражает состояние внутрипеченочной и в особенности циркулярной, ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA).

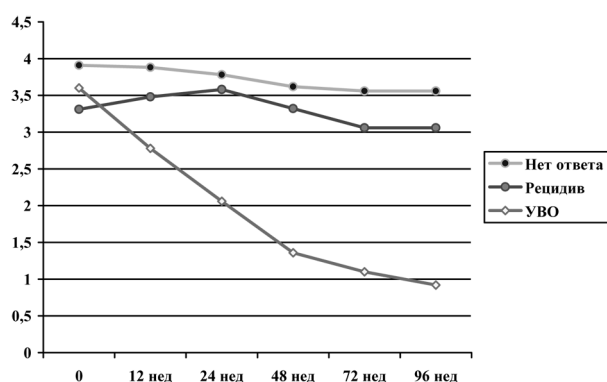


Рис. 3 Уровень HBeAg у пациентов с УВО, рецидивом и отсутствием ответа на лечение ПИФН α -2a (HBeAg -)

В последних исследованиях выявлена высокая прогностическая значимость количественного определения HBeAg как для HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных больных ХГВ. Показано, что 57% и 54% пациентов с концентрацией HBeAg менее 1500 МЕ/мл на 12-й и 24-й неделях интерферонотерапии достигали HBeAg сероконверсии через 6 месяцев после окончания лечения, а у 18% и 20% этих боль-

ных, соответственно, отмечалась элиминация HBeAg [42]. Mouscarì и соавт. обнаружили, что снижение содержания HBeAg более 0,5 log МЕ/мл на 12-й неделе лечения ПИФН α -2a HBeAg-негативных пациентов достоверно предсказывало УВО (HBV ДНК к 24-й неделе наблюдения менее 70 копий/мл) в 89% случаев, а снижение на 1 log МЕ/мл на 24-й неделе — в 92%. Однако необходимо отметить, что к 12-й неделе лечения значимое снижение концентрации HBeAg в сыворотке крови отмечалось лишь у 19% пациентов, а на 24-й — у 25% [43].

В 2005 г. совещательный комитет по противовирусным препаратам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США единогласно рекомендовал одобрить применение перорального противовирусного препарата энтекавир, ставшего третьим нуклеозидным аналогом и разрешенным для лечения HBV-инфекции. В 2006 г. тем же комитетом был одобрен четвертый аналог нуклезидов, активный в отношении вируса гепатита В — телбивудин. Данные препараты отличали удобство в применении, безопасность и, в отличие от ламивудина и адефовира, значительно более выраженное подавление репликации ВГВ.

Так, исследование, проведенное на 715 HBeAg-положительных пациентах, по сравнению энтекавира (0,5 мг в сут. в течение 52 нед., 314 человек) и ламивудина (100 мг в сут. в течение 52 нед., 401 человек) показало, что терапия энтекавиром достоверно улучшила гистологическую картину, значительно снизила вирусную репликацию и активность сывороточных трансаминаз по сравнению с ламивудином. По безопасности применения препараты не уступали друг другу. Немаловажно отметить, что в ходе исследования к энтекавиру не наблюдалось развития резистентности [44]. Энтекавир показал аналогичную эффективность и в лечении HBeAg-негативных пациентов. В исследование было включено 648 больных. Препарат также сравнивался с ламивудином. Использовались те же терапевтические дозы, длительность лечения составила 52 недели [45]. Кроме того, 96-недельное применение энтекавира продемонстрировало отсутствие развития к нему резистентности [46].

Обобщенные данные по эффективности энтекавира представлены на рисунке 4.

В частично похожих по дизайну исследованиях проводилось сравнение телбивудина и ламивудина (GLOBE). В течение 104 недель HBeAg-положительные (921 человек) и HBeAg-негативные пациенты (446 человек) получали либо телбивудин (600 мг в сут.), либо ламивудин (100 мг в сут.). У обеих категорий пациентов телбивудин показал статистически значимую, более выраженную супрессию репликативной активности вируса, по сравнению с ламивудином. Безопасность исследуемых препаратов была полностью сопоставима. Однако у

25% HBeAg-положительных и у 11 HBeAg-негативных пациентов через 2 года развилась вирусная резистентность к телбивудину [47, 48].

Обобщенные данные по эффективности телбивудина представлены на рисунке 5.

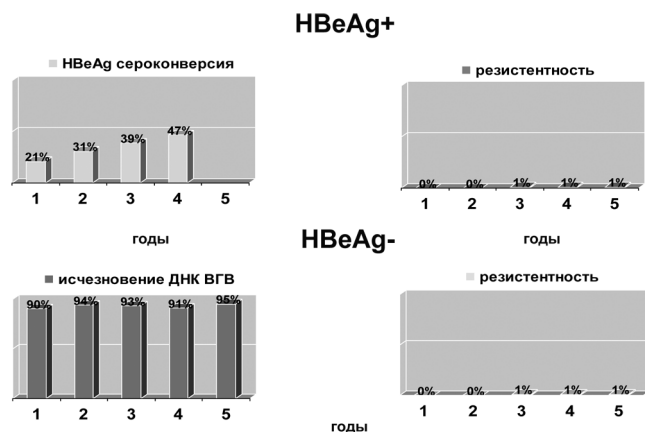


Рис. 4 Эффективность энтекавира при ХГВ

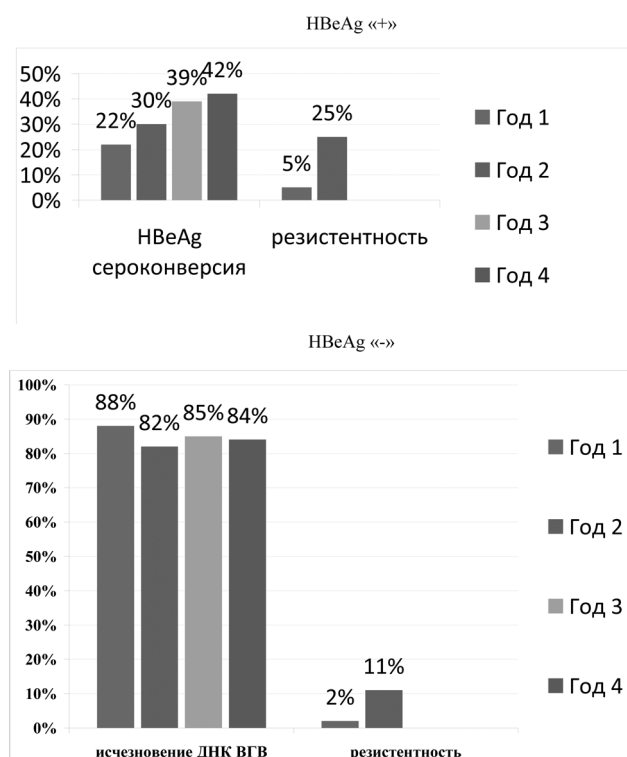


Рис. 5 Эффективность телбивудина при ХГВ

Результаты исследования GLOBE также продемонстрировали, что подавление репликации вируса ГВ к 24-й неделе лечения телбивудином является высокоинформативным критерием эффективности терапии через 2 года [47, 49]. Все это, а также опыт, накопленный в ходе многочисленных исследований по безопасности и эффективности нуклеоз(т)идных аналогов, позволило выработать алгоритм мониторинга больных ХГВ, получающих данные противовирусные препараты (рис. 6) [50].



Рис. 6 Алгоритм мониторинга больных ХГВ, получающих терапию нуклеоз(т)идами

В начале XXI века была обнаружена противовирусная активность в отношении ВГВ у нового нуклеотидного аналога тенофовира. С 2002 года начали проводиться клинические испытания данного препарата. Обобщенные данные по эффективности тенофовира как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов представлены на рис. 7 [51].

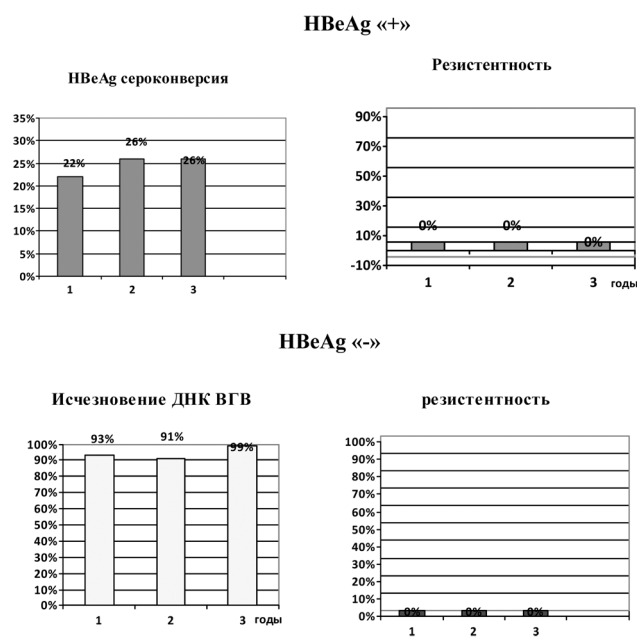


Рис. 7 Эффективность тенофовира при ХГВ

Обращает на себя внимание высокая противовирусная активность и отсутствие резистентности ВГВ к препарату в течение трех лет терапии. Это позволяет с оптимизмом смотреть на длительную многолетнюю монотерапию тенофовиром хронической HBV-инфекции. Следует отметить, что в отличие от большинства стран в РФ данный препарат пока еще не зарегистрирован.

Таким образом, на сегодняшний день результаты многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности терапии ХГВ легли

в основу практических рекомендаций ведущих мировых ассоциаций по изучению печени. Наиболее удобными в практическом применении являются рекомендации Европейской ассоциации (EASL), где основными критериями для начала лечения как HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных пациентов являются следующие [39]:

1. Уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл (для компенсированного HBV-цирроза достаточно положительной качественной ПЦР);

2. Активность АЛТ выше референтных величин (для компенсированного HBV-цирроза активность АЛТ не имеет значения);

3. Умеренная и выраженная некровоспалительная активность (A2-A3 по METAVIR);

4. Умеренный и выше фиброз (F2-F4 по METAVIR).

При этом терапия определенной длительности (для ПИФН 48 недель как при HBeAg-положительном, так и HBeAg-негативном ХГВ; для нуклеоз(т)идов только при HBeAg-положительном ХГВ до достижения HBeAg-сероконверсии с последующей 6–12-месячной пролонгацией) предпочтительна у пациентов с репликативной активностью ВГВ менее 2×10^6 МЕ/мл и активностью АЛТ более 3-х норм. Среди нуклеоз(т)идов к препаратам первой линии относятся энтекавир, телбивудин и тенофовир. При этом телбивудин следует продолжать только при неопределенной ДНК ВГВ на 24-й неделе лечения. В остальных случаях возможна длительная терапия энтекавиром или тенофовиром до наступления HBeAg-сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности.

Что касается возможности элиминации HBsAg на фоне лечения аналогами нуклеоз(т)идов, то в докладе Hoofnagle J.H. на последней конференции Европейского общества по изучению печени (2009 г.) была показана возрастающая вероятность HBsAg сероконверсии по мере увеличения длительности терапии (рис. 8).

Частота HBsAg сероконверсии

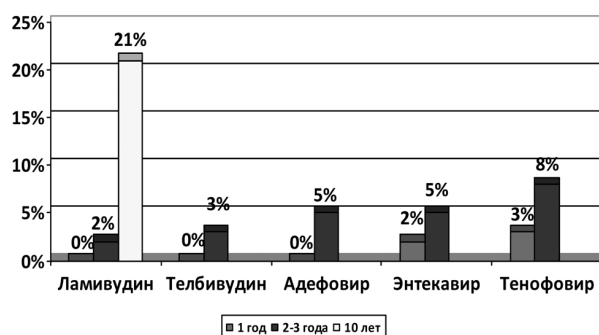


Рис. 8 Возможности длительной терапии аналогами нуклеоз(т)идов

Несмотря на достигнутые успехи в лечении больных ХГВ, все же остается одна немаловажная проблема — экономическая составляющая тера-

пии. В исследовании Rajendra A. и Wong J.B. было показано, что стоимость лечения ПИФН в течение 1 года примерно соответствует стоимости терапии современными нуклеоз(т)идами в течение двух-трех лет. Это связано с иммуномодулирующим эффектом интерферона, развивающимся и длительно сохраняющимся даже после завершения лечения [52].

Что касается применения комбинированной терапии в качестве первой линии терапии у первичных пациентов с ХГВ в широком масштабе, то сегодня мы можем обсуждать только перспективы такого лечения, поскольку рандомизированных исследований недостаточно, чтобы судить об окончательной его эффективности. Данные исследования включали изучение комбинаций пегилированного интерферона с ламивудином или адефовиром и нуклеоз(т)идных аналогов (ламивудин с адефовиром). Вместе с тем, ограниченность полученных результатов заключалась в отсутствии исследований с использованием недавно зарегистрированных препаратов, таких как энтекавир, телбивудин и тенофовир. Более того, все режимы комбинированной терапии сводились к одновременному началу и окончанию лечения ПИФН и нуклеоз(т)идом. Хотя альтернативные способы назначения препаратов возможны. Например, начало терапии с нуклеоз(т)идного аналога с добавлением в последующем интерферона и/или продолжение лечения нуклеоз(т)идом после комбинированной терапии определенной длительности.

Совсем недавно весьма интересные результаты были получены голландскими гепатологами у 79 пациентов с ХГВ (37 HBeAg-положительных и 42 HBeAg-негативных), которые в течение 48 недель получили комбинацию ПИФН- α -2а 180 мкг/нед и адефовира 10 мг/сут с последующим наблюдением до 5 лет. Обращают на себя внимание высокие показатели элиминации HBsAg (15%, 17% и 22%) и HBsAg-сероконверсии (13%, 17% и 17%) в конце лечения, через 24 и 72 недели наблюдения соответственно [53].

Суммируя известные данные фундаментальных и клинических исследований в гепатологии, следует отметить, что на сегодняшний день нет преимуществ комбинированного лечения больных ХГВ над монотерапией в отношении скорости достижения супрессии ДНК ВГВ, частоты HBeAg-сероконверсии, HBsAg-сероконверсии и гистологического улучшения. Однако комбинированная терапия достоверно снижает показатель вирусной резистентности. Кроме того, комбинация ПИФН и ламивудина, как оказалось, в целом имеет аддитивный эффект на подавление репликации ВГВ.

Таким образом, еще раз необходимо подчеркнуть, что в настоящий момент у нас недостаточно данных, чтобы рекомендовать комбинированное

лечение как терапию первой линии для первичных пациентов с ХГВ. Однако она может быть использована лицами с повышенным риском осложнений основного заболевания: суб- и декомпенсированный HBV-цирроз, HBV/ВИЧ коинфекция, реципиенты печеночного трансплантата. Для пациентов с лекарственно-резистентными мутантными штаммами ВГВ комбинация нуклеоз(т)идов с отсутствием перекрестной резистентности и высоким генетическим барьером резистентности может быть рекомендована для профилактики последующего развития полирезистентности возбудителя.

Запланированные перспективные исследования должны помочь определить в будущем место комбинированной терапии. Среди главных задач: оценка эффективности новых нуклеоз(т)идов с высоким генетическим барьером резистентности как в комбинации с пегинтерфероном, так и между собой; изучение эффективности комбинированной терапии ПИФН определенной длительности и нуклеоз(т)идным аналогом при длительном использовании; анализ эффективности новой комбинации по сравнению с добавлением второго препарата к предыдущему при развитии лекарственной резистентности вируса; определение эффективности добавления нового препарата или переключения на него при недостаточном ответе на предшествующую терапию нуклеоз(т)идом.

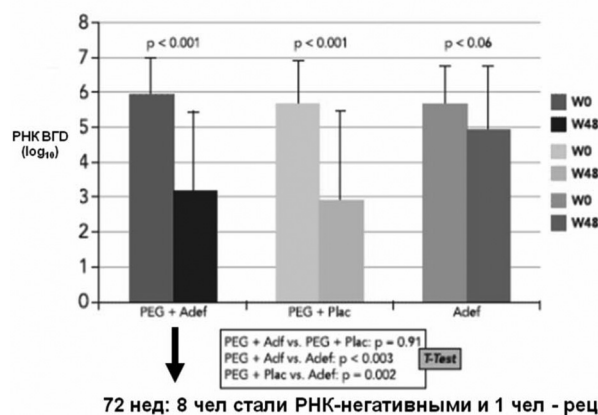
Эволюция противовирусной терапии ХГД

В 1977 г. М. Ризетто открыл вирус гепатита D (ХГД), вызывающий дельта-инфекцию только при наличии у больного HBsAg. В 80-е годы, как было сказано выше, основной упор в лечении ХГВ, а соответственно и ХГД, исследователи делали на рекомбинантные интерфероны, которые показали недостаточную эффективность в отношении HBV-инфекции и оказывали слабое воздействие на дельта-вирус [54]. В 90-е годы исследовались и подбирались дозировки простого рекомбинантного интерферона для лечения хронической HDV-инфекции, однако значимого эффекта в терапии ХГД достичь не удалось [55, 56, 57].

В начале XXI столетия с появлением пегилированных интерферонов эффективность противовирусной терапии ХГД несколько возросла. Так, в исследованиях с ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг/нед, выполненных в 2004 и 2006 гг., частота УВО колебалась от 17% до 36%. Также необходимо отметить, что добавление к терапии рибавирина достоверно не увеличивало частоту УВО [58, 59].

Исследователями из Германии, Греции и Турции в 2006 г. под руководством М. Manns и С. Yurdaydin была выполнена оригинальная работа — HEP-NET/Международное исследование (HIDIT-1) по оценке эффективности и безопасности ПИФН α -2a и адефовира при ХГД. В исследо-

вание был включен 91 пациент: 39 в Турции; 43 в Германии; 9 в Греции. Больных рандомизировали на 3 группы: 1. — ПИФН α -2a 180 мкг/нед и Адефовир 10 мг/сут. (n=30); 2. — ПИФН α -2a 180 мкг/нед и плацебо (n=29); 3. — Адефовир 10 мг/сут (n=31). Курс лечения в каждой группе составил 48 недель, наблюдения — 24 недели. В ходе исследования была установлена интересная закономерность: содержание HBsAg достоверно не отражало уровень ДНК ВГВ. Напротив, отмечалась прямая корреляционная взаимосвязь между концентрацией HBsAg и уровнем РНК ВГД ($r=0,324$; $p=0,002$). Нормализация активности АЛТ к 48-й неделе терапии обнаруживалась у четверти больных во всех группах, за исключением пациентов, получавших монотерапию адефовиром. Репликативная активность ВГВ значимо снижалась у всех пациентов к 48-й неделе, однако в конце периода наблюдения возвращалась к исходному уровню. Уровень HBsAg у больных ХГД, получавших комбинацию ПИФН α -2a и адефовира, на фоне лечения достоверно снижался по сравнению с монотерапией ПИФН α -2a или адефовиром. При этом у трех пациентов первой группы (у двух в процессе терапии и у одного в ходе наблюдения) наблюдалась элиминация HBsAg. У всех больных на фоне терапии выявлялось достоверное снижение РНК HDV к 48-й неделе (рис. 9) [60, 61].



72 нед: 8 чел стали РНК-негативными и 1 чел - рецидив

Рис. 9 Уровень РНК ВГД на фоне противовирусной терапии

Данное исследование продемонстрировало значимый противовирусный эффект ПИФН α -2a в отношении ВГД более чем у 40% пациентов (снижение вирусной нагрузки на 2 порядка и более): УВО развился у 27% пациентов. В то же время было показано, что адефовир не влияет на репликацию ВГД, но может использоваться у пациентов с высоким уровнем ДНК ВГВ. Комбинация же ПИФН α -2a и адефовира не имела преимуществ по сравнению с монотерапией ПИФН α -2a в отношении снижения репликативной активности ВГД, но достоверно влияла на уменьшение концентрации HBsAg и его элиминацию.

Эволюция противовирусной терапии ХГС

Несмотря на то, что вирус ГС (ВГС, HCV) был выделен М. Houghton и его коллегами в 1989 г. [62], взгляды на этиотропную терапию хронического гепатита С (ХГС) уже с начала 90-х годов претерпели значительные изменения. По настоящее время не останавливается процесс оптимизации лечения. Условно выделяют, а также прогнозируют следующие этапы в развитии противовирусной терапии HCV-инфекции: 1. Эмпирическая фаза (охватывает период с 1990 по 2000 гг.); 2. Фаза усовершенствования (2000 – 2010 гг.); 3. Фаза специфической направленности терапии (с 2011 г.), переходящая в этап, прогнозируемый как фаза «комбинации малых молекул» [63].

Эмпирическая фаза. В 90-е годы XX века, опираясь на опыт лечения ХГВ, в качестве этиотропного препарата стали исследовать рекомбинатные интерфероны. Вначале они применялись в монорежиме, подбирались дозировки, увеличивались сроки лечения с 6 до 12 месяцев, было установлено значение генотипов ВГС и вирусной нагрузки для прогнозирования результатов и длительности терапии. Появились и первые успехи, однако частота УВО (отсутствие РНК HCV в течение 24 недель после завершения лечения) не превышала 25%. Добавление к стандартному интерферону нуклеозидного аналога рибавирина, одобренного FDA в качестве противовирусного препарата, активного в отношении ВГС, в середине 90-х годов значительно повысило эффективность лечения [64, 65, 66, 67, 69]. В этот период активно изучались интенсивные режимы высокодозной интерферонотерапии, когда препарат пытались вводить ежедневно по 5 – 10 млн МЕ. Благодаря общим усилиям, к началу нового столетия удалось увеличить частоту УВО до 47% [68].

Фаза усовершенствования. В конце XX, начале XXI веков в клиническую практику начали внедряться пегилированные интерфероны (ПИФНа-2а и ПИФНа-2b). Применение этих препаратов в комбинации с рибавирином позволило сделать качественный прорыв в лечении хронической HCV-инфекции. Частота УВО (при всех генотипах вируса) возросла до 66%. Также было показано, что комбинированная противовирусная терапия более успешна у пациентов, инфицированных не первым и не четвертым генотипами вируса. Так, частота УВО при лечении пациентов с генотипом 1 HCV составила от 29% (при 24-недельном курсе терапии и дозе рибавирина 200 мг/сут.) до 52% (при 48-недельном курсе лечения и дозе рибавирина 1000 – 1200 мг/сут.). В то же время у пациентов с генотипами вируса 2 и 3 УВО наблюдался у 79% – 84% как при 24, так и при 48-недельной терапии. Это позволило обозначить оптимальные сроки лечения и дозу рибавирина: для пациентов с генотипом 1 ВГС – 48 недель и

рибавирин 1000 – 1200 мг/сут. (в зависимости от массы больного), для больных с генотипами 2 и 3 – 24 недели и рибавирин 800 мг/сут. [70, 71].

Однако недостаточная эффективность комбинированной терапии ХГС требовала более точных прогностических критериев. На основании накопленного опыта такие критерии были сформулированы. Быстрый вирусологический ответ (БВО) – HCV РНК отрицательная к концу 4-й недели лечения (<50 МЕ/мл). Полный ранний вирусологический ответ (РВО) – БВО отсутствует, но HCV РНК не определяется на 12-й неделе лечения (<50 МЕ/мл). Частичный РВО – нет БВО, РНК HCV выявляется на 12-й неделе, но при снижении на 2log10 и более от исходной. Медленный вирусологический ответ (МВО) – отсутствие БВО, наличие частичного РВО и исчезновение вируса из сыворотки крови лишь на 24-й неделе терапии [72, 73].

Как показали результаты исследования, проведенного под руководством П. Марселина и доложенные на 18-й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени в 2008 г., частота УВО у пациентов с генотипом 1, достигших БВО, составила 87%. Однако таких лиц оказалось всего 16%. Больные, у которых наблюдался полный РВО, составили 68%, а частичный РВО – 27%. У пациентов, не достигших РВО, УВО был отмечен лишь в 5% случаев (рис. 10) [73].

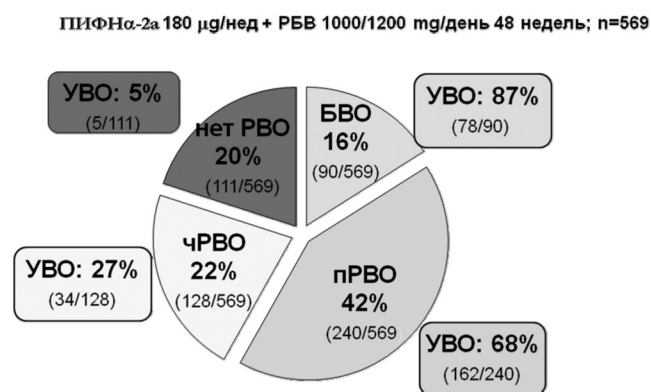


Рис. 10 УВО при генотипе 1b в зависимости от ответа в процессе лечения

Опираясь на сформулированные прогностические критерии и результаты клинических исследований, были предложены более эффективные схемы лечения хронической HCV-инфекции с генотипом 1. В частности, при БВО и низкой вирусной репликации (менее 800 000 МЕ/мл) больные ХГС могут получать лечение ПИФН и рибавирином в течение 24-х недель. Проведенные исследования показали, что в данной ситуации частота УВО на фоне полугодового лечения составила 93%, а годового – 96%. Необходимо отметить, что при высокой вирусной нагрузке, наличии метаболического синдрома, цирроза, ВИЧ коинфекции

и других неблагоприятных факторов, несмотря на высокую частоту УВО в двух группах, рецидивы заболевания достоверно реже встречались у больных, получавших терапию 1 год (4%), против 37% у пациентов, лечившихся 24 недели. Вот почему 24-недельная терапия у пациентов с 1 генотипом может быть рекомендована только при наличии БВО, исходно низкой вирусной нагрузке и отсутствии неблагоприятных прогностических факторов [74, 75].

Не меньшей прогностической ценностью обладает РВО. Пациенты, у которых наблюдался полный РВО, достигали УВО, по данным разных авторов, от 52% до 77%. При этом продление сроков терапии до 72 недель достоверно не увеличивало частоту УВО [70, 76, 77, 78, 79, 80].

В свою очередь, больным, у которых наблюдался частичный РВО, а к 24-й неделе РНК ВГС не выявлялась (МВО), напротив, продление сроков лечения до 72-х недель достоверно увеличивало вероятность УВО (от 46% до 69%), в то время как при стандартных сроках терапии данной категории больных УВО отмечался в 16% – 52% [79, 81].

Таким образом, на основании полученного опыта, был предложен алгоритм лечения пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС (рис. 11).

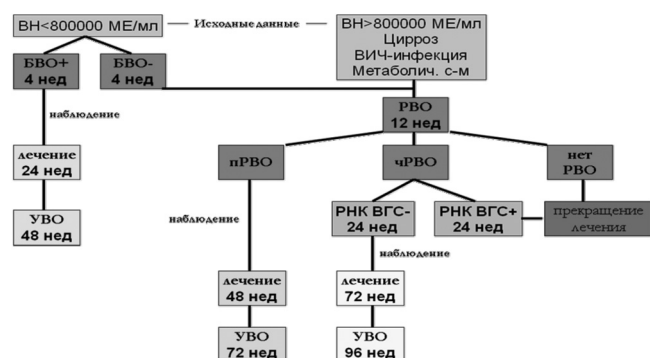


Рис. 11 Алгоритм лечения ХГС — генотип 1

Хорошо известно, что генотипы 2 и 3 ВГС наиболее благоприятны в прогностическом плане. На фоне стандартных режимов противовирусной терапии БВО наблюдается у 60% – 71% пациентов; полный РВО — у 24% – 29%; частичный РВО — у 1% – 3%; УВО — у 68% – 77%. При этом у пациентов с БВО при генотипах 2 и 3 УВО развивался в 86% случаев [82]. Встает закономерный вопрос: возможно ли укорочение длительности терапии при генотипах 2, 3 и БВО? В исследовании North-C было показано, что при наличии БВО частота УВО статистически значимо не различалась как при длительности терапии 14 недель (91%), так и при стандартном 24-недельном курсе лечения (95%) [83].

Однако в исследовании ACCELERATE, на первый взгляд, 16-недельный курс терапии у боль-

ных с БВО не продемонстрировал существенных преимуществ по сравнению с 24-недельным. Частота УВО, соответственно, составила 79% и 85% ($p=0,02$). В то же время у пациентов, достигших БВО и имевших исходно низкую репликацию ВГС (менее 400 000 МЕ/мл), частота УВО была сопоставима как при укороченном, так и при стандартном курсе лечения, приближаясь к 90% [84].

Второй вопрос, решение которого заинтересовало исследователей, нужно ли увеличение длительности терапии пациентам с генотипами 2 и 3 ВГС, не достигшим БВО? Как было доложено на 42-м конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени в 2007 г., частота УВО достоверно не различалась у данных пациентов, получавших лечение в течение 24-х и 48-ми недель (67% – 76%, $p=0,46$). Однако частота рецидивов заболевания была статистически значимо ниже у больных, пролеченных в течение 1 года (4 и 26%) [85]. В этой связи в настоящее время заканчивается клиническое исследование (NCORE 2/3) у пациентов с генотипами 2 и 3 и отсутствием БВО, для того чтобы ответить на поставленный вопрос о возможной пользе увеличения терапии до 48-ми недель.

Таким образом, на сегодняшний день, опираясь на имеющиеся результаты, предложен следующий алгоритм лечения больных ХГС с генотипами 2 и 3 ВГС (рис. 12).

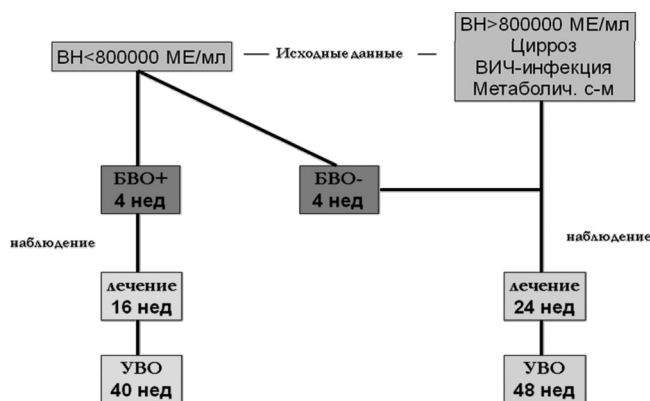


Рис. 12 Алгоритм лечения ХГС при генотипе 2,3

В настоящее время делаются попытки оптимизировать лечение больных ХГС и первым генотипом вируса, имеющих высокую репликативную активность ВГС и/или другие неблагоприятные прогностические факторы. Результаты некоторых пилотных исследований показали достоверное повышение частоты УВО при увеличении дозы ПИФН и рибавирина, по сравнению со стандартным курсом лечения [86]. В этой связи для окончательного суждения о необходимости повышения дозы используемых препаратов необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные исследования.

Этапы будущего терапии ХГС.**Фаза специфической направленности терапии в отношении ВГС**

Возможно, повышать дозировку ПИФН и рибавирина, а также длительность терапии не придется, по аналогии с использованием стандартного интерферона в конце 90-х годов, когда ему на смену пришел пегилированный интерферон. В настоящее время активно исследуются новые прямые с мощным противовирусным эффектом препараты — малые молекулы — ингибиторы полимеразы и протеазы ВГС, регистрация которых планируется в ближайшее время (табл. 1).

Таблица 1

Новые прямые противовирусные препараты

Ингибиторы протеазы	Ингибиторы полимеразы
Телапревир	R7128 PS-00868554
Боцепревир	BI 207127 ANA 598
R7227 TMC 435	VCH-916 VCH-212
BI 201335 МК-7009	ABT-333 МК-3281
SCH 900518	IDX 184

На эти лекарственные средства возлагается особая надежда. Уже сейчас результаты клинических исследований эффективности и безопасности теллапревира и боцепревира, используемых в качестве третьего компонента в комбинированной противовирусной терапии, показали, что УВО у пациентов с генотипом 1, получавших тройную терапию (ПИНФа-2а, рибавирин, теллапревир или ПИНФа-2b, рибавирин, боцепревир), достигает 69% и 75%, против 46% и 38% на фоне стандартных схем лечения, соответственно [87, 88].

Значительное снижение вирусной нагрузки при лечении не ответивших на стандартную терапию пациентов с генотипами 2 и 3 продемонстрировала тройная терапия с использованием нового ингибитора полимеразы R7128. Так, комбинация ПИНФа-2а, рибавирина и R7128 приводила к БВО в 88% случаев по сравнению с 20% при стандартной терапии ПИНФа-2а и рибавирином [89].

В данной статье не рассматриваются вопросы, связанные с противовирусной терапией у пациентов, которые не достигли УВО на первый курс лечения ПИФН и рибавирином. В настоящее время лишь пациенты с рецидивом после первого курса могут рассчитывать на повторную терапию большей длительности. Что касается пациентов, которые имеют частичный ответ или вообще «не отвечают» в процессе лечения, то все надежды специалистов связаны именно с внедрением в практику ингибиторов ферментов ВГС, которые должны помочь этой трудной категории больных.

Заключение

В заключении необходимо отметить, что золотым стандартом в оценке эффективности противовирусного лечения ХГС является УВО. В этой связи интересно 18-летнее наблюдение за 344 HCV-инфицированными пациентами, получившими монотерапию стандартным интерфероном и достигшими УВО. По результатам данного исследования, через 18 лет после окончания интерферонотерапии РНК HCV не определялась во всех образцах сыворотки крови и мононуклеаров. Она выявлялась в ткани печени только у двух из 114 человек (1,7%). Стабилизация или регрессия фиброза были отмечены у 88% пролеченных больных, а прогрессия фиброза (12%) ассоциировалась только с сопутствующей жировой болезнью печени. Биохимические показатели находились в пределах нормы у 94% пациентов. Таким образом, было показано, что УВО является длительным и ассоциируется с эрадикацией HCV-инфекции [90]. Это более чем убедительное доказательство значимости и необходимости этиотропной терапии у больных хроническими вирусными гепатитами.

Литература

1. Sherlock S. Course of long incubation (virus B) hepatitis / S. Sherlock // Brit. Med. Bull. 1972. — Vol.28. — P. 109—113.
2. Levene C. Incidence of antibodies against beta-lipoproteins (Ag system), and the factors influencing isoimmunisation in transfused patients in the U.S.A. and Italy / C. Levene, B.S. Blumberg, A. Vierrucci et al. // Lancet. — 1967. — Vol.2, №7516. — P. 582—585.
3. Dane D.S. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis / D.S. Dane, C.H. Cameron, M. Briggs // Lancet. — 1970. — Vol.1, №7649. — P. 695—698.
4. Vilela M.D. Action of an anti-viral on the Australia antigen in patients with hepatitis A virus and in healthy carriers / M.D. Vilela, W.A. Siqueira, L.D. Rodriguez et al. // G E N. — 1977. — Vol. 31, №3. — P. 149—155.
5. Whitley R. Vidarabine: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use / R. Whitley, C. Alford, F. Hess et al. // Drugs. — 1980. — Vol. 20, №4. — P. 267—282.
6. Auer I.O. Therapy of chronic hepatitis (author's transl) / I.O. Auer // Leber Magen Darm. — 1980. — Vol.10, №5. — P. 251—258.
7. Sherlock S. Treatment of chronic hepatitis / S. Sherlock // Ann Acad Med Singapore. — 1980 — Vol.9, №2. — P. 185—187.
8. Hafkin B. Effects of interferon and adenine arabinoside treatment of hepatitis B virus infection on cellular immune responses / B. Hafkin, R.B. Pollard, M.L. Tiku et al. // Antimicrob Agents Chemother. — 1979. — Vol.16, №6. — P. 781—787.
9. Fattovich G. Long-term effect of low dose recombinant interferon therapy in patients with chronic hepatitis B / G. Fattovich, L. Brollo, S. Boscarro et al. // J.Hepatol. — 1989. — Vol.9, №3. — P. 331—337.
10. Coppens J.P. Prospective trial of recombinant leucocyte interferon in chronic hepatitis B: a 10-month follow-

- up study / J.P. Coppens, C. Cornu, E. Lens et al. // *Liver*. — 1989. — Vol.9, №5. — P. 307–313.
11. Porres J.C. Different doses of recombinant alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis B patients without antibodies against the human immunodeficiency virus / J.C. Porres, V. Carreo, I. Mora et al. // *Hepatogastroenterology*. — 1988. — Vol.35, №6. — P. 300–303.
 12. Brook M.G. Histological improvement after anti-viral treatment for chronic hepatitis B virus infection / M.G. Brook, L. Petrovic, J.A. McDonald et al. // *J. Hepatol.* — 1989. — Vol.8, №2. — P. 218–225.
 13. Marcellin P. Vidarabine treatment of chronic active hepatitis associated with hepatitis B virus multiplication. A randomized multicenter study / P. Marcellin, D. Ouzan, F. Degos et al. // *Gastroenterol Clin. Biol.* — 1987. — Vol.11, №8-9. — P. 568–573.
 14. Di Bisciglie A.M. A randomized, controlled trial of recombinant alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B / A.M. Di Bisciglie, T.L. Fong, M.W. Fried et al. // *Am J Gastroenterol.* — 1993. — Vol.88, №11. — P. 1887–1892.
 15. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. / F. Tin, A. Liberati, A. Crax et al. // *J Hepatol.* 1993 Jun;18(2):154–62.
 16. Lok A.S. Treatment of chronic hepatitis B / A.S. Lok // *J. Viral. Hepat.* — 1994. — Vol.1, №2. — P. 105–124.
 17. Dusheiko G.M. Lamivudine treatment of chronic hepatitis B / G.M. Dusheiko // *Rev. Med. Virol.* — 1998. — Vol.8 — P. 153–159.
 18. Hong J.H. Current status of anti-HBV chemotherapy / J.H. Hong, Y. Choi, B.K. Chun et al. // *Arch Pharm. Res.* — 1998. — Vol.21, №2. — P. 89–105.
 19. Doong S.L. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2\',3\'-dideoxy-3\'-thiacytidine and related analogues / S.L. Doong, C.H. Tsai, R.F. Schinazi et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1991. — Vol.88, №19. — P. 8495–8499.
 20. Lai C.L. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group / C.L. Lai, R.N. Chien, N.W. Leung et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol.339. — P. 61–68.
 21. Sokal E. Doze finding and safety of lamivudine in children and adolescents with chronic hepatitis B / E. Sokal, E.A. Roberts, G. Mieli-Vergani et al. // *Hepatology*. — 1998. — Vol.28. — P. 489A.
 22. Grellier L. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis / L. Grellier, D. Mutimer, M. Ahmend et al. // *Lancet*. — 1996. — Vol.348. — P. 1212–1215.
 23. Perrillo R. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation / R. Perrillo, J. Rakela, J. Deinstage et al. // *Hepatology*. — 1999. — Vol.29. — P. 1581–1586.
 24. Hadziyannis S.J. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years / S.J. Hadziyannis, N.C. Tassopoulos, E.J. Heathcote et al. // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol.131, №6. — P. 1743–1751.
 25. Melegari M. Hepatitis B mutants associated with 3 TC and famciclovir administration are replication defective / M. Melegari, P.P. Scaglioni, J.R. Wands // *Hepatology*. — 1998. — Vol.27. — P. 628–633.
 26. Hadziyannis S.J. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B / S.J. Hadziyannis, G.V. Papatheodoridis, E. Dimou et al. // *Hepatology*. — 2000. — Vol.32, №4, Pt.1. — P. 847–851.
 27. Lin S.M. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / S.M. Lin, M.L. Yu, C.M. Lee et al. // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol.46, №1. — P. 45–52.
 28. Lampertico P. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy / P. Lampertico, E. Del Ninno, M. Vigan et al. // *Hepatology*. — 2003. — Vol.37, №4. — P. 756–763.
 29. Moucari R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up / R. Moucari, A. Korevaar, O. Lada et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.50, №6. — P. 1084–1092.
 30. Fattovich G. Delayed clearance of serum HBsAg in compensated cirrhosis B: relation to interferon alpha therapy and disease prognosis. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP) / G. Fattovich, G. Giustina, J. Sanchez-Tapias et al. // *Am J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.93, №6. — P. 896–900.
 31. Lau G.K. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B / G.K. Lau, T. Piratvisuth, K.X. Luo et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol.352, №26. — P. 2682–2695.
 32. Janssen H.L. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial / H.L. Janssen, M. van Zonneveld, H. Senturk et al. // *Lancet*. — 2005. — Vol.365, №9454. — P. 123–129.
 33. Chan H.L. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone / H.L. Chan, N.W. Leung, A.Y. Hui et al. // *Ann Intern Med.* — 2005. — Vol.142, №4. — P. 240–250.
 34. Marcellin P. Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / P. Marcellin, G.K. Lau, F. Bonino et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Sep.
 35. Buster E.H. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b / E.H. Buster, H.J. Flink, Y. Cakaloglu et al. // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol.135, №2. — P. 459–467.
 36. Marcellin P. Peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative Chronic Hepatitis B Study Group. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a / P. Marcellin, F. Bonino, G.K. Lau et al. // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol.136, №7. — P. 2169–2179. — e.1–4.
 37. Buster E.H. Factors that Predict Response of Patients with Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-alpha / E.H. Buster, B.E. Hansen, G.K. Lau et al. // *Gastroenterology*. — 2009. — Sep. 5. В печати.
 38. Нурмухаметова Е.А. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина // *Фарматека*. — 2008. — Т.156, №2. — С.33–35.
 39. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50, №2. — P. 227–242.
 40. Brunetto M.R. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B / M.R. Brunetto, F. Moriconi, F. Bonino et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.49, №4. — P. 1141–1150.
 41. Moucari R. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients / R. Moucari, V. Mackiewicz, O. Lada et al. // *Hepatology*. — 2009. — Vol.49, №4. — P. 1151–1157.

42. Lau GKK HBsAg decline in patients treated with PEGASYS and its association with post-treatment response in HBeAg positive chronic hepatitis B. / GKK Lau // Presented at: Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). — Poster 083. — February 13–16, 2009; Hong Kong, China.
43. Moucari R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up / R. Moucari, A. Korevaar, O. Lada et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.50, №6. — P. 1084–1092.
44. Chang T.T. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B; BEHoLD A1463022 Study Group / T.T. Chang, R.G. Gish, R. de Man et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol.354, №10. — P. 1001–1010.
45. Lai C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; BEHoLD A1463027 Study Group / C.L. Lai, D. Shouval, A.S. Lok et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354, №10. — P. 1011–1020.
46. Gish R.G. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B / R.G. Gish // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol.133. — P. 1437–1444.
47. Lai C.L. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B / C.L. Lai, E. Gane, Y.F. Liaw et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol.357. — P. 2576–88.
48. Liaw Y.F. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B; GLOBE Study Group / Y.F. Liaw, E. Gane, N. Leung et al. // *J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol.136, №2. — P. 486–495.
49. Zeuzem S. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B / S. Zeuzem, E. Gane, Y.F. Liaw et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol.51, №1. — P. 11–20.
50. Keeffe E.B. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update / E.B. Keeffe, D.T. Dieterich, S.H. Han et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol.6, №12. — P. 1315–1341.
51. Marcellin P. Tenofovir dioxoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B / P. Marcellin, E.J. Heathcote, M. Buti et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol.359, №23. — P. 2442–2455.
52. Rajendra A. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C / A. Rajendra, J.B. Wong // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol.47, №4. — P. 608–617.
53. Takkenberg B. Baseline HBsAg level predict HBsAg loss in chronic hepatitis B patients treated with a combination of peginterferon alfa-2a and adefovir: an interim analysis / B. Takkenberg, H. Zaaijer, C. Weegink et al. // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol 50 (Suppl 1). — P. S8.
54. Rizzetto M. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon / M. Rizzetto, F. Rosina, G. Saracco et al. // *J. Hepatol.* — 1986. — Vol.3. — Suppl.2. — P. 229–233.
55. Rosina F. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study / F. Rosina, C. Pintus, C. Meschievitz et al. // *Hepatology.* — 1991. — Vol.13, №6. — P. 1052–1056.
56. Farci P. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a / P. Farci, A. Mandas, A. Coiana et al. // *N.Engl.J.Med.* — 1994. — Vol.330, №2. — P. 88–94.
57. Gaudin G.L. The French experience of treatment of chronic type D hepatitis with a 12-month course of interferon alpha-2B. Results of a randomized controlled trial / G.L. Gaudin, P. Faure, H. Godinot et al. // *Liver* — 1995. — Vol.15, №1. — P. 45–52.
58. Castelnau C. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up / C. Castelnau, F. Le Gal, M.P. Ripault et al. // *J. Hepatol.* — 2006. — Vol.44, №3. — P. 728–735.
59. Niro G.A. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta / G.A. Niro, A. Ciancio, G.B. Gaeta et al. // *Hepatology.* — 2006. — Vol.44, №3. — P. 713–720.
60. Heidrich B. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe / B. Heidrich, K. Deterding, H.L. Tillmann et al. // *J. Viral Hepat.* — 2009. — № 12. — P. 883–94.
61. Yurdaydin C. Hepatitis D. / C. Yurdaydin, E.S. Koytak, J.S. Glenn // *Curr Treat Options Gastroenterol.* — 2007. — Vol.10, №6. — P. 456–463.
62. Балаян М.С. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. — 2-е изд. / М. С. Балаян, М. И. Михайлов. — М., 1999. — 42 с.
63. Weisberg I. New Treatments for Hepatitis C: Life Cycle Lessons / I. Weisberg, S.H. Sigal, I.M. Jacobson // *Current Hepatitis Reports.* — 2007. — Vol.6. — P. 75–82.
64. Marcellin P. Recombinant human gamma-interferon in patients with chronic active hepatitis B: pharmacokinetics, tolerance and biological effects / P. Marcellin, M.A. Lioriot, N. Boyer et al. // *Hepatology.* — 1990. — Vol.12, №1. — P. 155–158.
65. Tripi S. Interferon-alpha alone versus Interferon-alpha plus Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Not Responding to Previous Interferon-alpha Treatment / S. Tripi, G. Di Gaetano, M. Soresi et al. // *BioDrugs.* — 2000. — Vol.13, №4. — P. 299–304.
66. Barbaro G. Interferon-alpha-2B and ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon-alpha alone: an Italian multicenter, randomized, controlled, clinical study / G. Barbaro, G. Di Lorenzo, M. Soldini et al. // *Am J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol.93, №12. — P. 2445–2451.
67. Clarysse C. Genotype, serum level of HCV-RNA and response to interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C / C. Clarysse, C. Van den Eynde, F. Nevens et al. // *Neth. J. Med.* — 1995. — Vol.47, №6. — P. 265–271.
68. Lee S.S. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values / S.S. Lee, M. Sherman // *J Viral Hepat.* — 2001. — Vol. 8, №3. — P. 202–205.
69. Saracco G. The long-term efficacy of interferon alfa in chronic hepatitis C patients: a critical review / G. Saracco, M. Rizzetto // *J. Gastroenterol., Hepatol.* — 1995. — Vol.10, №6. — P. 668–673.
70. Manns M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol.358, №9286. — P. 958–965.
71. Hadziyannis S.J. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose; PEGASYS International Study Group / S.J. Hadziyannis, H. Jr. Sette, T.R. Morgan et al. // *Ann Intern Med.* — 2004. — Vol.140, №5. — P. 346–355.
72. Лобзин Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. — Санкт-Петербург: Фолиант. — 2006. — 184 с.
73. Marcellin P. Improved Prediction of SVR by Differentiating Early Virologic Response (EVR) into Rapid Virologic Response (RVR), Complete EVR (cEVR) and Partial EVR

(pEVR) in Genotype 1 Patients Treated with Peginterferon Alfa-2a (40KD) Pegasys) and Ribavirin (Copegus) / P. Marcellin, D. Jensen, S. J. Hadziyannis et al. // Hepatology International. — Vol.2, Supplement 3, №3 — 2008. — Abstract FP022. — P. 332.

74. Jensen D.M. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy / D.M. Jensen, T.R. Morgan, P. Marcellin et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol.43, №5. — P. 954–60.

75. Zeuzem S. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia / S. Zeuzem, M. Buti, P. Ferenci et al. // J. Hepatol. — 2006. — Vol.44, №1. — P. 97–103.

76. Fried M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol.347, №13. — P. 975–982.

77. Ferenci P. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin / P. Ferenci, M.W. Fried, M.L. Shiffman et al. // J. Hepatol. — 2005. — Vol.43, №3. — P. 425–433.

78. Berg T. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin / T. Berg, M. von Wagner, S. Nasser et al. // J. Gastroenterol. — 2006. — Vol.130, №4. — P. 1086–1097.

79. Sanchez — Tapias J.M. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment / J.M. Sanchez — Tapias, M. Diago, P. Escartin, J. Enriquez et al. // J. Gastroenterol. — 2006. — Vol.130, №4. — 1086–1097.

80. Bronowicki J.P. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin / J.P. Bronowicki, D. Ouzan, T. Asselah et al. // J. Gastroenterol. — 2006. — Vol.131, №4. — P. 1040–1048.

81. Pearlman B.L. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders / B.L. Pearlman, C. Ehleben, S. Saifee // J. Hepatol. — 2007. — Vol.46, №6. — 1688–1694.

82. Fried M.W., Rapid virological response is a more important predictor of sustained virological response (SVR)

than genotype in patients with chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried // Program and abstracts of the 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. — J. Hepatol. — April 2008.

83. Dalgard O. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response / O. Dalgard, K. Bjørø, H. Ring-Larsen et al. // J. Hepatol. — 2008. — Vol.47, №1. — P. 35–42.

84. Shiffman M.L. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3; ACCELERATE Investigators / M.L. Shiffman, F. Suter, B.R. Bacon et al. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol.357, №2. — P. 124–134.

85. Willems B. 48 Weeks & High Ribavirin Dose May Improve SVR Rates for Genotype 2/3, French study / B. Willems // Program and abstracts of the 42nd Meeting of the European Association for the Study of Liver Diseases. — J. Hepatol. — April 2007.

86. Fried M.W. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alpha-2a and ribavirin / M.W. Fried, D.M. Jensen, M. Rodriguez-Torres et al. // J. Hepatol. — 2008. — Vol.48, №4. — P.1033–1043.

87. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM1) (SPRINT-2). In print // www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00705432?term=SPRINT-2&rank=1.

88. Zeuzem S. Telaprevir in combination with peginterferon — alfa-2a with or without ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: final results of the prove2 / S. Zeuzem, C. Hezode, P. Ferenci et al. // Abstract 243. — J. Hepatol. — 2008. — Vol.48, №4 (suppl). — P. 113 A.

89. Gane E.G. Antiviral activity of the HCV nucleocleide polymerase inhibitor R7128 in HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg BID with PEG-IFN and ribavirin for 28 days / E.G. Gane, M. Rodriguez-Torres, D.R. Nelson et al. // J. Hepatol., Abstract LB10. — 2008. — Vol.48, №4 (suppl). — P. 267 A.

90. Maylin S. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C / S. Maylin, M. Martinot-Peignoux, R. Moucari et al. // J. Gastroenterol. — 2008. — Vol.135, №3. — P. 821–829.

Контактная информация:

Жганов К.В. Тел.: 8 (812) 542-92-14 E-mail: kvzhdanov@rambler.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕТРЯНОЧНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев, М.В. Савина

НИИ детских инфекций, г. Санкт-Петербург

Modern features of varicella encephalitis in children

N.V. Scripchenko, G.P. Ivanova, V.N. Komantsev, M.V. Savina

Research Institute of Children Infection, Saint-Petersburg

Резюме. Проведено обследование 65 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с ветряночными энцефалитами. Установлено преобладание мозжечковой формы заболевания, составляющей 93,9 %, отличающейся развитием мозжечковых и легких пирамидных нарушений на фоне церебральной, характеризующихся развитием судорожно-коматозного синдрома. Установлено, что заболевание отличается редкостью выявления изменений на МРТ, составляющей 12,3 %. Выявлено, что изменения вызванных потенциалов наблюдается у всех пациентов и характеризуется преобладанием демиелинизирующих изменений стволовых структур при мозжечковой форме и нейрональных нарушений полушарий головного мозга при церебральной форме. Исходом мозжечковой формы было выздоровление в 100 % случаев, а при церебральной – развитие эпилепсии в 50 % и летального исхода – у 25 %.

Ключевые слова: ветряная оспа, энцефалит, дети, МРТ, вызванные потенциалы.

Abstract. There was conducted a survey among 65 children aged from 1 year to 17 with varicella encephalitis. There was determined predominance of cerebellar forms of the disease, in 93,9 %, that is characterized by the development of the light pyramidal disorders on the contrast to the cerebral that is characterized by the development of convulsive-comatose syndrome. It was determined that the disease is distinguished by the rareness of the detected changes on the MRI, 12,3 % only. It was detected that the changes of the evoked potentials could be seen among all the patients and are characterized by the predominance demyelinating changes of the brainstem structures when having a cerebellar form and neuronal disorders of the cerebral hemisphere when having a cerebral form. The outcome of the cerebellar form is recovery in 100 % of cases, and in cerebral – the development of epilepsy was detected in 50 % and death in 25 %.

Key words: chickenpox, encephalitis; children, MRI, evoked potentials.

Введение

Ветряная оспа – острое инфекционное заболевание вирусной этиологии, характеризующееся развитием симптомов интоксикации и появлением везикулезной сыпи. Ветряная оспа широко распространена в детском возрасте, что связано с всеобщей восприимчивостью, легкостью передачи инфекции, отсутствием широкой специфической профилактики. Элементарные тельца вируса в содержимом везикулезных высыпаний впервые обнаружил Н. Агадо (1911), а выделение вируса на культуре ткани осуществил в 1953 г. Т.Н. Веллер. Вирус представляет собой сферическую частицу диаметром 150–200 нм, содержащую ДНК, и по своим биологическим свойствам близок к вирусу простого герпеса. Кроме такого заболевания, как ветряная оспа, развивающегося при первичной встрече с возбудителем, вирус вызывает также опоясывающий герпес, возникающий при реактивации латентной инфекции, и имеет название вируса варицелла-зостер (ВВЗ). Возбудитель относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству альфа-герпес-вирусов [1]. Известно, что ветряной оспе подвержены дети всех возрастов, включая новорожден-

ных, тогда как опоясывающий герпес превалирует по частоте встречаемости среди взрослого населения. К типичным формам ветряной оспы относятся формы, протекающие с поражением кожи и слизистых. Вовлечение в патологический процесс нервной системы и других органов рассматривается как осложнение заболевания и встречается, по данным литературы, нечасто [2]. Так, частота неврологических осложнений, развивающихся при ветряной оспе, среди которых наиболее значимым является ветряночный энцефалит (ВЭ), по данным литературы, составляет от 0,1 до 7,5%. Однако частота ВЭ в общей структуре детей с вирусными энцефалитами относительно велика и колеблется от 25 до 30%, что свидетельствует о важности данной проблемы в детском возрасте [4]. При этом считается, что в патогенезе развития неврологических осложнений при ветряной оспе играют роль преимущественно аллергические механизмы, а при опоясывающем герпесе – инфекционные, что и определяет характер неврологической симптоматики при каждом заболевании [5, 6, 7, 8]. Тем не менее, летальность при ВЭ колеблется в широких пределах от 1 до 20% и, несмотря на совершенствование терапевти-

ческих методик, регистрируется у пациентов разных возрастов, но чаще у иммунологически компрометированных больных [9, 10, 11]. Кроме того, изменения, происходящие в ЦНС при ВЭ, до недавнего времени были представлены только постмортальными исследованиями. Развитие лучевых методов диагностики и вызванных потенциалов (ВП) позволили при жизни объективизировать изменения, происходящие в ЦНС при энцефалитах разной этиологии, в том числе и при ветряночных. Однако в литературе такие исследования немногочисленны и фрагментарны [7, 8].

Все вышеизложенное и послужило поводом для проведения данного исследования с целью изучения особенностей клинической картины и исходов ветряночных энцефалитов в сопоставлении с исследованием картины магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга и вызванных потенциалов (ВП).

Материалы и методы исследования

Проведен анализ клинической картины и исходов заболевания у 65 больных с ВЭ в возрасте от 1 года до 15 лет. Среди заболевших мальчики составили 55,2%. Всем больным проводилась стандартная противовирусная терапия (зовиракс, интерфероны), а при нарастании клинической симптоматики у 16,9% детей также применялись иммуномодуляторы (ронколейкина и внутривенные иммуноглобулины), использовались патогенетические и симптоматические средства. Вирусологическое обследование включало исследование ЦСЖ методом ПЦР с определением ДНК ВВЗ и крови методом ИФА на антитела класса М и G к ВВЗ. При проведении ИФА использовались тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, для ПЦР — ООО «AmpliSens» производства ООО «ИнтерЛабСервис» г. Москва. ИФА проводилось в вирусологической лаборатории НИИДИ (д.б.н. Е.А. Мурина), ПЦР — в Городском вирусологическом центре СПб и лаборатории «Хеликс». Всем детям с ВЭ проводилось МРТ головного мозга в первые 3 дня от начала развития неврологической симптоматики. При выявлении изменений на МРТ повторное обследование проводилось через 3 и 6 месяцев до стабилизации МР-картины. Программа лучевого обследования головного мозга включала проведение стандартных импульсных последовательностей: SE ИП (T1 ВИ, T2 ВИ), FLAIR ИП и контрастирование (магневист, омнискан) на сверхпроводящем магнитном томографе «Signa» 1,5 Т фирмы General Electric. 50 детям с ВЭ проводилось исследование вызванных потенциалов (ВП): акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) и соматосенсорные вызванные потенциалы на стимуляцию большеберцового нерва (ССВП n. tibialis) на 4-канальном электронейромиографе фирмы «Нейрософт» (Россия) по стандартной методике в остром периоде и в динамике через 4 недели [12]. При ана-

лизе АСВП рассчитывался межпиковый интервал I — V, учитывались амплитуды I, III и V пиков. Оценка III пика проводилась с использованием абсолютных показателей, для оценки амплитуды V пика рассчитывалось соотношение V пика к I (V/I). При анализе ССВП n. tibialis учитывались потенциал поясничного утолщения (N22) и корковый потенциал (P37), рассчитывались межпиковый интервал N22 — P37, показывающий время центрального афферентного проведения, и амплитуда коркового потенциала P37, как показатель функциональной активности корковых нейронов.

Результаты и их обсуждение

С 1999 г. по 2009 г. в клиники НИИДИ было госпитализировано 180 детей с подозрением на неврологические осложнения, развившиеся при ветряной оспе. Больные поступали с диагнозами направления «энцефалит?», «менингит?». Возраст госпитализированных колебался от 3 месяцев до 17 лет, но в 73,7% случаев был младше 10 лет. Из госпитализированных детей подтвержденные случаи неврологических осложнений при ветряной оспе составили 42,8% (77 детей). Дети поступали с жалобами на повышение температуры в 84,9%, рвоту в 55,3%, тошноту в 40,2%, головную боль в 68,2% случаев. У 39,1% детей отмечалось появление очаговой неврологической симптоматики, у 6,1% больных — развитие судорог. У 103 пациентов неврологические осложнения ветряной оспы были отвергнуты, были диагностированы другие инфекционные нозологические формы, развивающиеся одновременно с ветряной оспой, утяжелявшие течение основного заболевания, что и послужило причиной госпитализации. Так, наиболее часто встречались острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, составившие 51,4%, и гастроэнтериты или энтероколиты (20,3%), реже диагностировались лакунарные ангины — 11,7%, фебрильные судороги — 6,8%, инфекционный мононуклеоз в 3,9% случаев, стафило- и стрептодермии у 4,9% детей. Редкими были случаи остеомиелита (1 больной), флегмоны шеи (1 больной), поли- и моноартриты крупных суставов (2 ребенка).

Из 77 детей с подтвержденными случаями неврологических осложнений ветряной оспы синдром энцефалита составил 85%, реже были диагностированы другие синдромы, а у 1 ребенка наблюдалось развитие спонтанного субарахноидального кровоизлияния (рис. 1).

ВЭ являлись наиболее частыми и характерным проявлением поражения нервной системы при ветряной оспе у детей. Развитие неврологических симптомов при ВЭ во всех случаях отмечалось со 2 по 11 сутки от момента появления сыпи, но в большинстве случаев (83%) — с 3 по 7 сутки, с максимальным подъемом на 5 сутки (рис. 2).

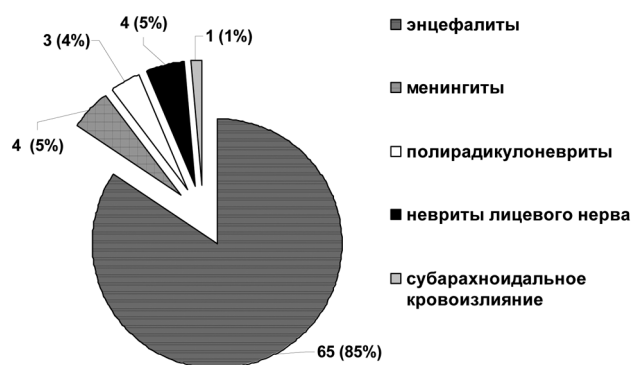


Рис. 1. Частота различных неврологических синдромов при ветряной оспе (n = 77)

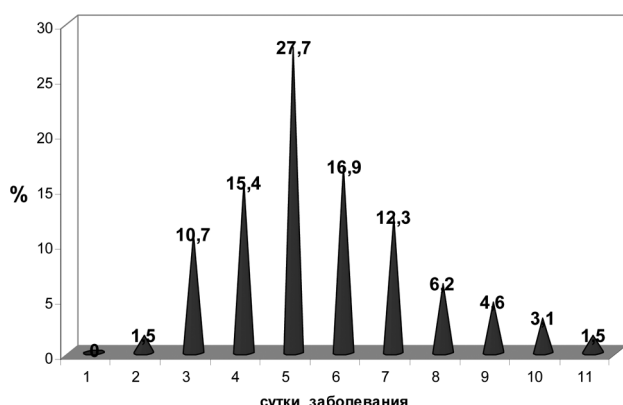


Рис. 2. Сроки развития неврологических симптомов при ветряночных энцефалитах от начала высыпаний

Возраст детей с ВЭ колебался от 1 до 15 лет, но дети младше 7 лет преобладали по частоте, составив 76,5% случаев. Самой многочисленной была группа детей от 4 до 6 лет, на которую приходилось 46% среди всех заболевших (табл. 1).

Клиническая картина имела особенности в зависимости от формы заболевания, определяющей максимальную топику неврологических нарушений. Так, при ВЭ наиболее частой была церебральная форма, составившая 93,9%.

Название данной формы и определяло основной спектр клинических проявлений, характеризующихся развитием мозжечковых нарушений. Для данной клинической формы наиболее типичным было появление статической и динамической

атаксии, возникавшей во всех случаях заболевания. Несколько реже развивались другие мозжечковые нарушения, такие как скандированная речь, отличающаяся замедленностью произношения, нечеткостью звуков, в 85,2% случаев, и нистагм — у 81,9% детей. При этом степень выраженности мозжечковых нарушений была различной — от легкой до тяжелой. Так, при легкой степени мозжечковых нарушений отмечались лишь пошатывание при ходьбе и небольшая интенция в руках, при средней выраженности нарушений пациент не мог самостоятельно передвигаться, одновременно появлялся нистагм в крайних отведениях и скандированность речи. При тяжелой степени атаксии ребенок не мог не только стоять, но даже и сидеть, с трудом брал предметы в руки, также отмечался горизонтальный нистагм и скандированность речи; наблюдался тремор в конечностях и туловище при попытке движения. В большинстве случаев (62,3%) у детей отмечалась атаксия средней степени выраженности, значительно реже выявлялись тяжелая степень мозжечковых нарушений (26,2% случаев) и легкая — у 11,5% детей. Мозжечковые нарушения нередко сопровождались появлением общемозговых симптомов, характеризующихся головной болью, повторной рвотой и головокружением у 65,6% больных. Выраженность мозжечковых нарушений имела прямую корреляцию со степенью общемозговой симптоматики. Нарушение сознания до уровня оглушения было не характерным при данной форме заболевания и отмечалось только у 18% детей (табл. 2). Объективно в неврологическом статусе у пациентов, кроме атаксии, нистагма и изменения речи, также выявлялась диффузная мышечная гипотония. В первые 4–5 дней от развития симптоматики в 52,3% случаев наблюдалось угнетение глубоких рефлексов, в ряде случаев до степени арефлексии, при сохранности поверхностных рефлексов. В последующем, к 6–7 суткам, появлялись высокие глубокие рефлексы, нередко с клонусами стоп, анизорефлексией. В 22,9% глубокие рефлексы с первых суток заболевания были оживлены, а при выздоровлении ребенка приходили в норму. У 26,4% детей глубокие рефлексы не менялись в процессе наблюде-

Таблица 1

Возраст детей с ветряночными энцефалитами в зависимости от клинической формы

Возраст (лет)	1 – 3		4 – 6		7 – 9		10 – 12		13 – 15		16 – 18	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Церебральная форма (n = 61)	9	14,8	30	49,2	9	14,7	8	13,1	4	6,6	1	1,6
Церебральная форма (n = 4)	0	0	0	0	2	50	0	0	2	50	0	0
Итого (n = 65)	9	13,8	30	46	11	16,9	8	12,3	6	9,2	1	1,5

ния. Редким при данной форме ВЭ было появление симптоматики, свидетельствующей о вовлечении в воспалительный процесс ствола мозга. Так, развитие вертикального нистагма мы наблюдали только у 8,1% детей. Общеинфекционный синдром при данной форме встречался в 70,5% случаев. При этом чаще (в 54,1%) развивался субфебрилитет с подъемом температуры до 38°C, реже наблюдалось повышение температуры до фебрильных цифр. Длительность лихорадочного периода была кратковременной и колебалась от 1 до 3 суток. У 29,5% больных с церебеллярной формой ВЭ развитие неврологической симптоматики не сопровождалось изменением температуры. Менингеальный синдром развивался в 49,1% случаев и характеризовался появлением умеренной ригидности затылочных мышц на 1–2 поперечных пальца и симптома Кернига до 110–130°. Воспалительные изменения в ЦСЖ выявлялись у 72,2% больных. Во всех случаях определялся невысокий лимфоцитарный плеоцитоз от 30 до 100 клеток в 1 мкл (в среднем $58 \pm 22 \times 10^6$ /л), содержание белка было в норме. Нарастание очаговых симптомов чаще постепен-

ное на протяжении 2–5 дней. Однако неврологические нарушения, как правило, имели нестойкий и обратимый характер. Длительность заболевания у большинства пациентов составила от 3–4 недель. Только в 16,1% случаев наблюдалось более длительное сохранение мозжечковой недостаточности до 1,5–2 месяцев. Исходом церебеллярной формы заболевания во всех случаях было полное выздоровление без остаточного неврологического дефицита.

Более редкой, как по данным литературы, так и в наших наблюдениях, было развитие церебральной формы ветряночного энцефалита, развившейся только у 4-х пациентов (6,1%) (табл. 2). Развитие симптомов при церебральной форме ВЭ наблюдалось с 5 по 7 сутки от начала высыпаний. Первыми симптомами заболевания в половине случаев были мозжечковые нарушения, которые на вторые сутки сопровождались нарастанием отека головного мозга в виде клиники нарушения сознания и появления возбуждения, сменяющегося угнетением. В 50% случаев церебральная форма ВЭ дебютировала с развития судорог. При данной форме ВЭ ха-

Таблица 2

**Частота неврологических симптомов при различных
клинических формах ветряночного энцефалита у детей (n=65)**

Клинические симптомы	Церебеллярная форма, n = 61		Церебральная форма, n = 4		Уровень значимости, p*
	n	%	n	%	
Нарушения сознания	11	18	4	100	<0,05
– оглушение	11	18	0	0	>0,05
– сопор, кома	0	0	4	100	<0,05
Общемозговые нарушения (головная боль, рвота)	32	52,4	4	100	>0,05
Общеинфекционный синдром:	43	70,5	4	100	>0,05
температура до 38°C	33	54,1	0	0	>0,05
температура выше 38°C	10	16,4	4	100	<0,05
Мозжечковые нарушения	61	100	2	50	>0,05
Пирамидные расстройства	46	75,4	4	100	>0,05
- рефлекторные	46	75,4	4	100	>0,05
- парезы	0	0	4	100	<0,05
Акинетико-ригидный синдром	0	0	1	25	>0,05
Корковые нарушения	0	0	1	25	>0,05
Судороги	0	0	4	100	<0,05
Воспалительные изменения в ЦСЖ	48	78,7	4	100	>0,05

*Для оценки значимости различия частоты проявления клинических симптомов при различных клинических формах ветряночных энцефалитов, из-за малого числа наблюдений в одной из групп и значениях m равных 0% или 100%, нами использовались поправка Йетса. В случаях, когда рассчитанные частоты принимали значения меньше 25% или больше 75%, применялось арксинусное преобразование, предложенное Фишером.

рактерным было развитие неврологической симптоматики во всех случаях на фоне фебрильной лихорадки до 38,5–39°C. Кроме того, отличительной особенностью данной клинической формы во всех случаях было глубокое нарушения сознания: у 1 пациента до сопора, в 3 случаях до комы, а также развитие судорожного синдрома у всех заболевших.

Прогрессирующее расстройство сознания у всех пациентов с церебральной формой ВЭ потребовало перевода пациентов на ИВЛ. При этом длительность ИВЛ колебалась от 3 до 17 суток и определялась тяжестью и продолжительностью сохранения отека головного мозга. Судорожный синдром в остром периоде не был стойким, применение специфической противосудорожной терапии (конвулекс, депакин) быстро купировало судороги. Однако попытка отмены противосудорожной терапии после восстановления сознания приводила к возобновлению судорожного синдрома, что свидетельствовало о формировании симптоматической эпилепсии в исходе заболевания. У всех больных в остром периоде ВЭ были резко выражены менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц и симптом Кернига до 3–4 поперечных пальцев. В ЦСЖ определялся невысокий, чаще смешанный плеоцитоз от 30 до $150 \times 10^6/\text{л}$. Пирамидные нарушения имели во всех случаях более выраженный характер, чем при церебеллярной форме, и характеризовались развитием гемипарезов со снижением мышечной силы до 2–3 баллов в 2/3 случаев. После восстановления сознания у одного ребенка отмечались корковые нарушения в виде афазии, апраксии и брадипсихии, сохранявшиеся в течение 2 месяцев. Исходом данной формы явилось формирование симптоматической эпилепсии в половине случаев, а в 25% — полное выздоровление без остаточного неврологического дефицита. Обратное развитие неврологических нарушений было более продолжительным, чем при церебеллярной форме энцефалита, и отмечалось на протяжении 3–6 месяцев. В одном случае церебральная форма ВЭ закончилась летальным исходом. При патоморфологическом исследовании, проведенном в институте (д-р мед. наук В.В. Власюк), было выявлено распространенное поражение ствола мозга и больших полушарий с вовлечением мелких сосудов (артериол и венул) и развитием как ишемических, так и мелких геморрагических изменений. Воспалительные изменения в веществе мозга привели к формированию прогрессирующего отека, развитию комбинированного височнотенториального и транстенториального вклинения, а также нарушению функции жизненно важных центров в продолговатом мозге, что и послужило причиной смерти.

При вирусологических исследованиях крови методом ИФА на первой неделе заболевания антитела класса М выявлялись у 92,3% больных, а с

3 недели — в 29,2% случаев одновременно с антителами класса М, также определялись и антитела класса G. При церебральных формах ВЭ антитела класса М выявлялись только на 3–4 неделе заболевания, что свидетельствовало об угнетении иммунного ответа при развитии тяжелых форм ВЭ (д-р биол. наук Е.А. Мурина). Положительные результаты при исследовании ЦСЖ методом ПЦР у 20 детей определялись только у 15% больных с мозжечковой формой ВЭ, что, возможно, было обусловлено низкой концентрацией ДНК возбудителя в ЦСЖ в большинстве случаев заболевания, но подтверждало значимость инфекции на течение патологических изменений в ЦНС.

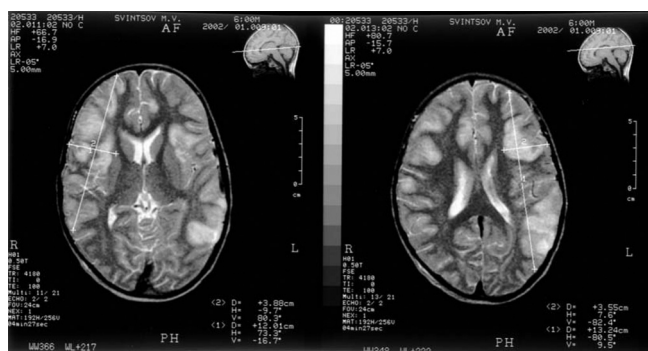
При проведении МРТ головного мозга изменения выявлялись редко и преобладали по частоте при церебральной форме заболевания. Так, при церебральной форме очаговые изменения выявлялись в 50% случаев, а при церебеллярной только в 9,8% случаев. Среди всех обследуемых с ВЭ очаговые изменения на МРТ выявлялись лишь у 12,3% детей и характеризовались появлением во всех случаях гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ и FLAIR- ИП, и только у 12,5% гипointенсивного сигнала на T1-ВИ. Ни в одном из наблюдений очаги не накапливали контраст. Локализация очагов в большинстве случаев была представлена структурами задней черепной ямки (табл. 3).

Таблица 3

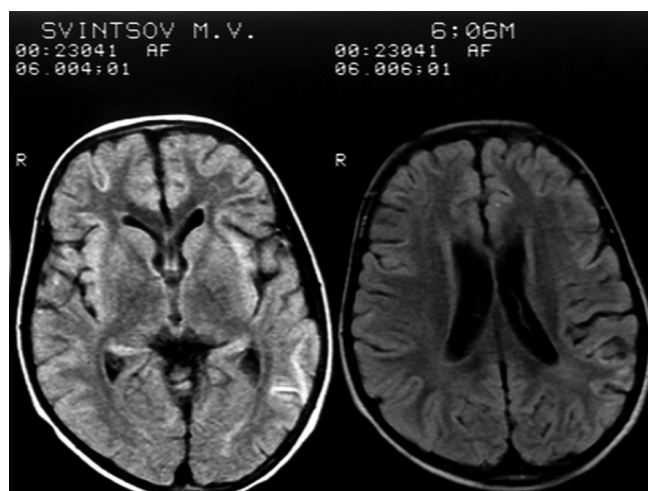
Локализация МРТ паттернов при ветряночных энцефалитах у детей (n = 8)

Локализация МРТ паттерн	Число случаев (n)
1. Белое вещество больших полушарий	2
2. Ножки мозжечка	6
3. Полушария мозжечка	4
4. Ствол	4
5. Кора больших полушарий	2

Наиболее часто очаги локализовались в ножках мозжечка, несколько реже в области ствола и полушарий мозжечка, что было характерно для мозжечковой формы заболевания. При церебральной форме наблюдалась локализация очагов в белом и сером веществе больших полушарий. У 75% очаги полностью исчезали через 3 месяца после острого периода, что сопровождалось полным восстановлением нормальной картины МРТ. У 25% детей только через 6 месяцев отмечался полный регресс с очагов, но наблюдалось развитие атрофических изменений большого мозга в виде расширения субарахноидальных пространств и размеров боковых желудочков (рис. 3).



а



б

Рис. 3. МРТ больного С., 6 лет, с церебральной формой ветряночного энцефалита:

а) аксиальная плоскость, T2-ВИ. 3-и сутки заболевания. Очаги в кортикально — субкортикальных отделах обоих полушарий;

б) аксиальная плоскость, FLAIR-ИП. Через 6 месяцев после острого периода, исчезновение очагов, расширение размеров боковых желудочков и субарахноидальных пространств

Изменения стволовых структур при ВЭ, диагностируемая при исследовании АСВП, выявлялись у всех детей, при этом степень и частота нарушений преобладала при церебеллярных формах (табл. 4).

Таблица 4

Частота нарушений, вызванных АСВП и ССВП при ветряночном энцефалите, в зависимости от клинических проявлений (n=50)

Модальность ВП	Церебеллярная форма (n = 46)	Церебральная форма (n = 4)	Уровень значимости, p
АСВП	100%	50%	>0,05
ССВП	39,1%	100%	<0,05

Вне зависимости от формы при ВЭ в 46% случаев наблюдались демиелинизирующие нарушения стволовых структур, в 52% — нейрональные нарушения на уровне моста мозга (34%) и на мезенцефальном уровне (18%) (табл. 5). Только у 16% детей имели место выраженные демиелинизирующие изменения стволовых структур с увеличением межпикового интервала I—V АСВП выше 4,3 мс, в большинстве случаев наблюдались легкие демиелинизирующие нарушения, которые исчезали при повторных исследованиях через 4—6 недель. Во всех случаях церебральной формы и в 39,1% случаев при мозжечковой форме методом ССВП диагностировались нарушения со стороны полушарий головного мозга, которые проявлялись как демиелинизирующими (20%), так и нейрональными изменениями (38%).

Таблица 5

Частота и степень нарушений показателей ССВП n. tibialis и АСВП при ветряночном энцефалите, n= 50

Показатель ВП	Частота нарушений, %	Значение показателя при ВЭ М ± δ	Норма М ± δ	Достоверность отличий, P
ССВП n. tibialis				
Межпиковый интервал N22-P37, мс	20	25,53 ± 4,35	19 ± 1,2	<0,05
Амплитуда P37, мкВ	38	2,08 ± 0,79	4,7 ± 1,9	<0,05
АСВП				
Межпиковый интервал I—V, мс	46	4,18 ± 0,10	3,9 ± 0,07	<0,05
Амплитуда III пика, мкВ	34	0,12 ± 0,04	0,24 ± 0,02	<0,05
Амплитуда V пика (соотношение V/I)	18	0,76 ± 0,16	>1,0	<0,05

Таким образом, ВЭ до настоящего времени являются достаточно частым проявлением осложненного течения ветряной оспы у детей, по сравнению с другими неврологическими осложнениями данного заболевания, нередко могут иметь тяжелые проявления в виде выраженной атаксии, а иногда сопровождаться развитием судорожно-коматозного синдрома. Летальность среди детей при ВЭ в клинике института снизилась с 12,5% в 1981—1990 гг. до 1,5% в последние 10 лет, что подтверждает зна-

чение применения специфической противовирусной терапии (ацикловир) при данном заболевании. Однако летальность при церебральной форме заболевания сохраняется высокой и составляет 25%, что свидетельствует о значимости данной проблемы у детей и необходимости поиска новых терапевтических подходов, особенно при тяжелых формах заболевания. Тем не менее, в литературе имеется неоднозначность взглядов на патогенез ВЭ [13, 14]. По существующим классификациям ВЭ по-прежнему относятся к группе постинфекционных, поскольку в патогенезе его развития рассматриваются преимущественно иммунопатологические механизмы и минимизируется значимость вирусного воздействия, что делает необязательным применение специфической терапии при данном заболевании. При этом существуют взгляды, что мозжечковая форма обусловлена развитием аллергических механизмов, а церебральная — инфекционных, что и определяет тяжесть заболевания и характер неврологической картины. Считается, что церебральная форма ВЭ встречается на ранних сроках развития инфекции, и потому обусловлена непосредственно вирусным воздействием, тогда как мозжечковая — на более поздних [1, 3, 6, 7]. В нашем исследовании как церебральная, так и мозжечковые формы развивались в одни и те же сроки от момента появления сыпи. Кроме того, в 15% случаев мы обнаружили ДНК вируса методом ПЦР при исследовании ЦСЖ у пациентов с мозжечковой формой ВЭ, что в совокупности позволяет предположить общность их патогенеза. Мы полагаем, что развитие церебральной формы обусловлено более широким и выраженным поражением ЦНС с вовлечением преимущественно больших полушарий мозга и заинтересованностью как белого, так и серого вещества, что и определяло клиническую картину заболевания, подтверждалось данными МРТ и исследованием ВП. В то же время при мозжечковых формах инфекции клиническая картина и исследования ВП свидетельствовали о преобладающих нарушениях со стороны структур задней черепной ямки. Развитие летального исхода было обусловлено необратимостью изменений ишемически-геморрагического характера, локализующихся как в полушария большого мозга, так и в области продолговатого мозга, что сопровождалось нарушением функции жизненно важных центров.

Выводы

1. Ветряночный энцефалит у детей является самым распространенным синдромом поражения нервной системы при ветряной оспе у детей и составляет 85% среди других поражений, развивается со 2-х по 11-е сутки от начала высыпаний, с максимальным подъемом с 4-го по 6-й день, и в 76,5% встречается у детей до 7 лет.

2. Заболевание в большинстве случаев (в 93,9%) характеризуется развитием церебеллярной формы, отличающейся мозжечковыми нарушениями и рефлекторными пирамидными расстройствами, с исходом в выздоровление в 100% случаев, и значительно реже, у 6,1% больных, церебральной формой, характеризующейся судорожно-коматозным синдромом, с исходом в эпилепсию в 50% случаев и летальностью у 25% заболевших.

3. Изменения при проведении МРТ головного мозга при ветряночных энцефалитах выявляются только у 12,3% больных, преобладают при церебральной форме инфекции и имеют полных обратный регресс в течение 3–6 месяцев с формированием атрофических изменений в 25% случаев.

4. Нарушения при исследовании акустических стволовых и сомато-сенсорных вызванных потенциалов выявляются у всех пациентов при ветряночном энцефалите вне зависимости от формы, дополняют клинико-лучевую картину заболевания и характеризуются преобладанием частоты нарушений со стороны стволовых структур при церебеллярной форме и изменений показателей нарушений функциональной активности полушарий головного мозга — при церебральной.

Литература

1. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. — Элиста: АПП «Джангар», 2005. — 64 с.
2. Иванова В.В. Инфекционные болезни у детей: учебное пособие / под ред. В.В. Ивановой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. — 928 с.
3. Зинченко А.П. Острые нейроинфекции у детей: руководство для врачей / Под ред. А.П. Зинченко. — Л.: Медицина, 1986. — 320 с.
4. Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.
5. Steiner I, Kennedy P.G., Pachner A.R. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster // *Lancet Neurol* — 2007. — Vol. 6 (11). — p. 1015–28.
6. Лещинская Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей / Е.В. Лещинская, И.Н. Мартыненко — АМН СССР. — М.: Медицина, 1990. — 250с.
7. Whitley R.J. Virus encephalitis / R.J. Whitley, D.W. Kimberlin // *Pediatrics in Review*. — 1999. — Vol. 20 (6). — p. 192–98.
8. Solomon T., Hart I.J., Beeching N.J. Virus encephalitis: a clinicians guide // *Practical Neurology*. — 2007. — Vol. 7. — p. 288–305.
9. Деконенко Е.П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием / Е.П. Деконенко, Л.В. Шишкина // *Журн. неврол. и психиат. им. Корсакова*. — 2005. — №2. — с.54–59.
10. Nebuloni M. VZV fulminant necrotizing encephalitis with cocombitant EBV — related lymphoma and CMV ventriculitis: report of an AIDS case / M. Nebuloni et al. // *J. of NeuroVirology*. — 1998. — Vol. 4. — p. 457–66.
11. Kleinschmidt-deMasters B. K. The pattern of varicella zoster virus encephalitis / B. K. Kleinschmidt-deMasters,

C. Amplie-Lefond, D.H. Gilden // Hum. Pathol. — 1996. — 27(9). — p. 927–38.

12. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology // Gunter Deuschl // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. — 1999. — Suppl. 52. — p. 79–90.

13. Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster // Seminars in Pediatric Infectious Diseases. — 2002. — Vol.13 (1). — p. 120–6.

14. Roos K.L. Central nervous infections. Encephalitis // Neurologic Clinics — 1999. — Vol.17 (4). — p. 813–33.

Контактная информация:

Скрипченко Н.В. Тел.: 8 (812) 2346004 E-mail: nauka@niidi.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРБИДОЛА В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ ОЧАГЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.В. Малышев¹, А.В. Семена², В.С. Петухов¹, И.О. Мясников³

¹ НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

³ ТО Управления Роспотребнадзора по Вологодской обл. в г. Череповце, Череповец

Experience in application Arbidol disease area rotavirus

V.V. Malyshev¹, A.V. Semena², V.S. Petukhov¹, I.O. Myasnikov³

¹ Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg

² Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

³ Office Rospotrebnadzor Vologda region in the city of Cherepovets, Cherepovets

Резюме. Профилактика ротавирусной инфекции у взрослых, особенно в организованных коллективах, остается нерешенной проблемой. Это и явилось основанием к применению в качестве профилактического средства в организованных коллективах, где отмечается появление ротавирусной инфекции, отечественного противовирусного препарата Арбидол. В открытом сравнительном исследовании участвовали 500 мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Наряду с общими противоэпидемическими мероприятиями по профилактике острых кишечных инфекций в опытной группе (300 человек) применен Арбидол (0,2 г 1 раз в день внутрь в течение 10 дней). Группу сравнения составили 200 человек. Наблюдение проводилось в течение 3-х месяцев после проведения профилактического курса. В результате в группе, которая получала Арбидол, заболеваемость ротавирусной инфекцией была достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. При сравнении полученных данных в отношении больных ОКИ неустановленной этиологии отмечается, что в опытной группе число заболевших было достоверно меньше ($p < 0,001$), чем в контрольной. Таким образом, использование Арбидола в комплексе с организационно-противоэпидемическими мероприятиями позволяет снизить заболеваемость ротавирусной инфекцией.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ротавирусная инфекция, эпидемический очаг.

Abstract. Prevention of rotavirus infection in adults, especially in organized groups, remains an unresolved problem. That was the basis for use as a prophylactic agent in the organized collectives, where there is an emergence of rotavirus infection, an antiviral drug domestically Arbidol. In an open comparative study involved 500 men aged 18 to 22 years. Along with the general anti-epidemic measures for the prevention of acute intestinal infections in the experimental group (300 people) used Arbidol (0,2 g 1 per day for 10 days). Group comparisons were 200 people. The observation was carried out within 3 months after the prophylactic course. As a result, in the group treated Arbidol, the incidence of rotavirus infection was significantly lower ($p < 0,001$) than in the comparison group. When comparing the data obtained for patients with acute intestinal unknown etiology indicates that in the experimental group the number of cases was significantly lower ($p < 0,001$) than in controls. Thus, the use Arbidol in conjunction with organizational control measures can reduce the incidence of rotavirus infection.

Key words: Disease area, acute intestinal infection, rotavirus infection.

Введение

Вызываемые кишечными вирусами (КВ) инфекции человека представляют собой острые антропонозные заболевания с фекально-оральным механизмом передачи и способные к эпидемическому распространению. Эти инфекции имеют тенденцию к росту [1, 2, 3, 4]. Анализ уровня заболеваемости кишечными антропонозами за период 1994 – 2008 гг. свидетельствует о высокой значимо-

сти этих инфекций для населения России. Вирусные кишечные антропонозы (ВКА) характеризуются значительным полиморфизмом клинической картины. Помимо полиомиелита, КВ вызывают полиомиелитоподобные заболевания, асептический менингит и энцефалит, эпидемическую миалгию, миокардиты и перикардиты, герпангину, эпидемический геморрагический конъюнктивит, диарею, эпидемическую рвоту, гепатит, а также общие ли-

хорадочные заболевания с сыпью и без нее [1, 3, 4]. Один и тот же КВ может вызывать несколько различных клинических синдромов и, наоборот, многие идентичные синдромы могут вызываться разными вирусами.

При использовании специфических лабораторных методов обнаружения кишечных вирусов и их маркеров у больных, вирусоносителей, а также в водных объектах внешней среды, питьевой воде и продуктах питания, в смывах с предметов медицинского назначения и инструментария в лечебных учреждениях был подтвержден фекально-оральный механизм передачи как основной механизм передачи КВ. Наибольшее выделение КВ во внешнюю среду происходит в основном с фекалиями больных и вирусоносителей, и именно это поддерживает их непрерывную циркуляцию среди людей [1, 3, 4]. В 1 г фекалий может содержаться до 10^6 – 10^{11} вирусных частиц [1, 3, 5, 6]. Резервуаром инфекции являются больные ВКА или вирусоносители.

КВ являются наиболее устойчивыми вирусами в отношении внешних воздействий. Они стабильны в широком диапазоне pH 2–pH 11. Однако по кислотоустойчивости аттенуированные и вирулентные штаммы отличаются. Энтеровирусы начинают инактивироваться при повышении температуры более 50°C , что сопровождается повреждением вирусного капсида и выходом нуклеотида в окружающую среду. Однако ряд представителей КВ требуют более продолжительного воздействия. Так, для полной инактивации представителя семейства Enteroviridae – вируса гепатита А, требуется несколько минут кипячения [1, 3, 6, 7].

Низкие температуры стабилизируют КВ. При минусовых температурах они не теряют инфекционности в течение многих недель и месяцев, а то и лет (при температуре -20°C – -80°C). Лиофильное высушивание быстро инактивирует их, что возможно связано с удалением из вириона молекул воды и разрушением капсида. Под влиянием прямого солнечного света и ультрафиолетовых лучей энтеровирусы инактивируются. Считают, что при этом происходит «сшивки» РНК вируса и белкового капсида. Резистентность КВ к действию различных физических и химических факторов обусловлена простотой и жесткостью их структуры. Это обеспечивает возможность длительного выживания вирусов в окружающей среде. Сохранению КВ способствует наличие органических загрязнений, а также адсорбция на минеральных частицах [7, 8].

КВ репродуцируются в цитоплазме чувствительных клеток. Продолжительность цикла составляет 6–7 ч. В результате в клетке образуется от нескольких десятков до нескольких сотен зрелых вирионов. Количество их зависит от вида клеток и типа вирусов [1, 2, 3].

Носительство КВ широко распространено и, как правило, протекает бессимптомно. Уровень носительства КВ в различные сезоны года может колебаться, по данным разных авторов, от 5 до 95% [5, 6].

На фоне массового носительства КВ и широкого их распространения во внешней среде эпидемический процесс ВКА может проявляться как в виде спорадических случаев заболеваний, так и эпидемических вспышек различной интенсивности.

Анализируя эпидемический процесс ВКА, вполне уместно говорить о его саморегуляции, подтверждением чему является достаточное изучение их цикличности, проявлений эпидемического процесса, сезонности, формирования внутренних резервуаров возбудителей в воинских и других организованных коллективах [1, 3, 4].

Доказательством этому служит то, что известный эпидемиологический параллелизм проявлений с другими сходными вирусными заболеваниями ВКА позволяет говорить об общих закономерностях эпидемического процесса разных по этиологии заболеваний (гастроэнтериты и диареи энтеровирусной, ротавирусной, калицивирусной и другой природы, вирусные гепатиты). Практически общим является частое сочетание у больных клинко-эпидемиологической характеристики заболеваний и появление одинаковых синдромов, что затрудняет как клиническую, так и эпидемиологическую диагностику ВКА.

Во всех объектах внешней среды и, в первую очередь в водных, удавалось выделять КВ. Причем ряд авторов [2, 3, 6, 8] указывают август – сентябрь, как период максимального обнаружения энтеровирусов. В наших многолетних исследованиях циркуляции КВ период максимального обнаружения ротавирусов и вируса гепатита А соответствовал декабрю – апрелю (до 90% в годовом обнаружении вирусных патогенов). Однако единичные находки регистрировались и в другие периоды года. Энтеровирусы ЕСНО, Коксаки А и Коксаки В действительно в большем проценте случаев обнаруживались нами у военнослужащих в эпидемических очагах ОКИ в августе – октябре (до 65% в годовом обнаружении энтеровирусов).

Удельный вес кишечных вирусных инфекций в общей структуре этиологически нерасшифрованных ОКИ достигает 60–80% и более, причем на долю ротавирусной инфекции (РВИ) приходится 5–40%, а в отдельных эпидемических очагах – до 98% [2, 3, 6, 8]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 180 млн заболеваний ротавирусной инфекцией и около 800 тыс. из них – с летальным исходом. Есть основания полагать, что практически каждый человек переболевает ротавирусной инфекцией, что подтверждается обна-

ружением специфических противовирусных IgG-антител у 60–90% детей уже в 6-летнем возрасте. Вместе с тем, защитный титр антител с возрастом снижается, что может привести к повторному заболеванию. Также повторные случаи ротавирусной инфекции вызваны наличием различных типов вируса и отсутствием перекрестного иммунитета. Вирус обнаруживается в фекалиях больных с первых дней болезни. Установлено, что переболевший человек способен выделять ротавирус с фекалиями в течение 2–3 недель и более, представляя высокую эпидемиологическую опасность для окружающих [2, 3, 6, 8].

В последние годы практически во всех регионах РФ происходит неуклонный рост заболеваемости ротавирусной инфекцией как у детей, так и среди взрослого населения. Так, в Санкт-Петербурге за 2000–2002 гг. заболеваемость ротавирусной инфекцией среди детей возросла с 64,7 до 104,4 на 100 тыс. населения. По нашим данным, при вспышках острых кишечных инфекций у взрослых в организованных коллективах ротавирусная инфекция составляет до 50% всех случаев ОКИ неустановленной этиологии [2, 3, 6, 7, 8].

Цель исследования

Профилактика ротавирусной инфекции у взрослых, особенно в организованных коллективах, остается нерешенной проблемой. Это и явилось основанием к применению в качестве профилактического средства в организованных коллективах, где отмечается появление ротавирусной инфекции, отечественного противовирусного препарата Арбидол-ЛЭНС (ЗАО «ФармСтандарт», Москва, рег. №0001143/02-2001).

Материалы и методы исследования

Организованные коллективы были сформированы в периоды с марта 2004 г. по июль 2005 г. из лиц, прибывших, в основном, из областных и районных городов Центральной части России. В данном коллективе в течение весны — лета 2005 г. отмечался рост случаев острых кишечных инфекций, в том числе и ротавирусной этиологии, по сравнению с аналогичным периодом 2004 г. В открытом сравнительном исследовании участвовали 500 мужчин в возрасте от 18 до 22 лет. Наряду с общими противоэпидемическими мероприятиями по профилактике острых кишечных инфекций в опытной группе (300 человек) применен Арбидол (0,2 г 1 раз в день в течение 10 дней). Группу сравнения составили 200 человек. Наблюдение проводилось в течение 3-х месяцев после проведения профилактического курса. У заболевших острыми кишечными инфекциями этиология заболевания устанавливалась по результатам бактериологических (посев) и вирусологических (ИФА) исследований фекалий.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние Арбидола на заболеваемость ротавирусной инфекцией у взрослых (n=500)

Диагноз	Число заболевших	
	Опытная группа n-300	Группа сравнения n-200
Острые кишечные инфекции	Абс.	29 81
	Частотность	9,7 40,5
	95% доверительный интервал вероятности Ip95%	6,6÷13,3 33,8÷47,4
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	8,18
	p	p<0,001
В том числе вызванная:		
Ротавирусы	Абс.	3 19
	Частотность	1,0% 9,5%
	95% доверительный интервал вероятности	0,2÷2,4 5,8÷13,9
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	4,67
	p	p<0,001
Неустановленной этиологии	Абс.	9 24
	Частотность	8,7% 31,0%
	95% доверительный интервал вероятности	6,1÷12,1 22,7÷41,7
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	3,93
	p	p<0,001

Как видно из представленных данных, в группе получавших Арбидол, заболеваемость ротавирусной инфекцией была достоверно меньше ($p<0,001$), чем в группе сравнения. При сравнении полученных данных в отношении больных ОКИ неустановленной этиологии отмечается, что в опытной группе число заболевших было достоверно меньше ($p<0,001$), чем в контрольной. Полученные данные еще раз подтверждают профилактическую эффективность Арбидола в отношении как кишечных инфекций вообще, так и ротавирусной инфекции в частности.

При изучении тяжести течения ротавирусной инфекции в обеих группах получены следующие данные (таблица 2).

Таблица 2

**Влияние Арбидола на тяжесть течения
ротавирусной инфекции
у взрослых (n=22)**

Всего больных	Опытная группа	Группа сравнения	
	3	19	
В том числе по тяжести течения:			
легкая	Абс.	3	10
	Частотность	100%	52,6%
	95% доверительный интервал вероятности Ip95%	71,3	30,7÷74,1
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	2,44	
	p	p<0,05	
средней степени тяжести	Абс.	-	10
	Частотность	-	47,4
	95% доверительный интервал вероятности Ip95%	28,7	25,9÷69,3
	t-крит. Стьюдента с поправкой Фишера	2,44	
	p	p<0,05	
тяжелая	—	—	—

Оценивая полученные данные, можно говорить о том, что при применении Арбидола ротавирусная инфекция протекает в большинстве случаев в легкой степени ($p<0,05$).

У всех пациентов заболевание начиналось остро. В $89,2\pm3,8\%$ случаев начальный период заболевания, то есть до формирования полной клинической картины ротавирусной инфекции, составлял от 12 до 24 часов, в $10,8\pm3,8\%$ случаев этот период составил от 24 до 48 часов. Отмечается достоверное преобладание случаев с продолжительностью начального периода заболевания до 24 часов над числом случаев с продолжительностью этого периода более суток ($P<0,05$). В этот период больные отмечали недомогание, общую слабость, повышенную утомляемость, головную боль, озноб, умеренно выраженные катаральные явления (заложенность носа, першение в горле), урчание и неприятные ощущения в животе.

При характеристике синдрома общей интоксикации отмечено, что повышение температуры тела выше $37,0^{\circ}\text{C}$ при поступлении в стационар наблюдалось у $66,7\pm5,1\%$ больных ротавирусной инфекцией. Этот симптом встречался у $79,6\%$ больных среднетяжелой формой. Повышение температуры тела при легком течении заболевания отмечено

у $59,9\%$ пациентов, что достоверно реже ($p<0,05$), чем при среднетяжелом течении ротавирусной инфекции. Высота температурной реакции соответствовала тяжести болезни. Так, при легкой форме ротавирусной инфекции температура тела до $37,0^{\circ}\text{C}$ была у $40,1\%$ пациентов, не превышала $37,5^{\circ}\text{C}$ у $45,6\%$ и только у $14,3\%$ она достигала уровня $37,8 - 38,0^{\circ}\text{C}$. В случае среднетяжелого течения ротавирусной инфекции, напротив, температура тела не превышала 37°C у $21,6\%$ пациентов, повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ встречалось только у $24,3\%$; лихорадка на уровне $37,6 - 38,0^{\circ}\text{C}$ выявлена у $29,8\%$ пациентов и у $24,3\%$ она превышала 38°C . Лихорадка выше $39,1^{\circ}\text{C}$ в наших исследованиях не встречалась. Таким образом, больные со среднетяжелым течением ротавирусного заболевания характеризовались более частым повышением температуры тела, а высота лихорадочной реакции была выше, чем у больных с легким течением.

Одним из признаков общей интоксикации также является слабость. В наших наблюдениях этот признак встречался в $92,3\%$ случаев, и степень его выраженности не коррелировала со степенью тяжести течения заболевания. Головная боль, наблюдаемая нами в $47,6\%$ случаев ротавирусной инфекции, была несильной и не имела определенной локализации.

Поражение желудочно-кишечного тракта отмечалось у всех больных. Так, тошнота при ротавирусной инфекции, по нашим наблюдениям, встречалась чаще, чем рвота, — в $83,4\%$ случаев. При легком течении заболевания тошнота беспокоила $81,3\%$ пациентов. При среднетяжелом течении этот симптом встречался несколько чаще, чем при легкой форме ротавирусной инфекции, — у $86,4\%$ пациентов.

Рвота была у $78,1\%$ заболевших. При легком течении ротавирусной инфекции она встречалась достоверно реже — $62,7\%$ случаев. При среднетяжелом течении она была у всех заболевших. При легком течении ротавирусной инфекции рвота, как правило, была однократной, реже — повторной. При среднетяжелом течении ее кратность не превышала трех. В наших наблюдениях, при легком течении ротавирусного заболевания, рвота была только в первый день болезни. При среднетяжелом течении у $91,8\%$ пациентов ее продолжительность также не превышала одних суток и только у $8,2\%$ она была и на второй день заболевания.

Постоянным синдромом являлась диарея, которая встречалась у всех больных. В наших наблюдениях кишечные расстройства возникали с первого — второго дня болезни. Своей максимальной выраженности они достигали к концу первых — началу вторых суток болезни. При легком течении ротавирусной инфекции макси-

мальная частота стула в разгар заболевания не превышала 5 раз в сутки: у 57,6% до 3 раз в сутки, у 30,5% до 4 и у 11,8% до 5 раз в сутки. При среднетяжелой форме ротавирусной инфекции максимальная частота стула не превышала 7–8 раз в сутки в 72,9% случаев, у 21,6% заболевших она составляла 9–10 раз и только 5,6% пациентов — до 12 раз. При легком течении ротавирусной инфекции, сроки нормализации стула составили 2–3 дня. При среднетяжелом течении этот период не превышал 3–5 дней.

При проведении дополнительного обследования 390 человек (271 в контрольной группе и 119 в группе сравнения), контактных с заболевшими острыми кишечными инфекциями, у 3-х человек в группе сравнения обнаружено выделение ротавирусов без каких-либо клинических проявлений, что составило 2,5% от числа обследованных. При наблюдении за лицами с установленным бессимптомным выделением, уже в повторно взятом у них через 2 дня копроматериале, ротавирусный антиген при вирусологическом исследовании не был выявлен. За этот период не было отмечено появления каких-либо признаков заболевания. Учитывая вышеизложенное, можно говорить о самостоятельном прекращении бессимптомного выделения ротавирусов.

Выводы

Таким образом, использование Арбидола в комплексе с организационно-противоэпидемическими мероприятиями позволяет снизить заболеваемость острыми кишечными инфекциями ротавирусной этиологии.

Наличие бессимптомных носителей представляет наибольшую эпидемическую опасность для организованного коллектива, где преобладает, вероятно, контактно-бытовой путь передачи. Выявить и изолировать в эпидемическом очаге бессимптомных вирусовыделителей можно только при целенаправленном вирусологическом обследовании. В контрольной группе, получавшей Арбидол, бессимптомных носителей выявлено не было.

Литература

1. Основы санитарной вирусологии / Г.А. Багдасарян [и др.]. — М.: Медицина, 1977. — 200 с.
2. Букринская А.Г. Ротавирусная инфекция / А.Г. Букринская, Н.М. Грачева, В.И. Васильева — М.: Медицина, 1989. — 223 с.
3. Васильев Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин — Серия «Мир медицины». — СПб.: Издательство «Лань», 2000. — 272 с.
4. Ворошилова М.К. Энтеровирусные инфекции человека / Ворошилова М.К. — М.: Медицина, 1979. — 360 с.
5. Лобзин Ю.В. Этиология и клинко-эпидемиологическая характеристика вирусных кишечных антропонозов в войсках / Ю.В. Лобзин, П.И. Огарков, В.В. Малышев, А.В. Семена // Воен.-мед. журн. — 2002. — Т. 323, №11. — С. 52–58.
6. Машилов В.П. Ротавирусный гастроэнтерит у взрослых. / В.П. Машилов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1997. — №5. — С. 51–54.
7. Малышев В.В. Клинико-эпидемиологическая и молекулярная характеристика ротавирусной инфекции у взрослых / В.В. Малышев, А.В. Семена // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2004. — №2–3. — С. 87.
8. Малышев В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки ротавирусной инфекции в организованном коллективе / В.В. Малышев, А.В. Семена // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2005. — Т.7. — №2. — Пр.1. — С. 41.

Контактная информация:

Семена А.В. Тел: 89112191996 E-mail: semenaav@mail.ru

АБСЦЕСС СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ БРЮШНОМ ТИФЕ: КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАКТОВКА ОСЛОЖНЕНИЯ

А.Н. Коваленко ¹, В.В. Колкутин ², А.В. Ковалев ², В.А. Цинзерлинг ³, А.А. Мурачев ⁴

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

² Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Москва

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет

⁴ 1586 Окружной военный клинический госпиталь Московского военного округа, Подольск

Abscess of the spleen in typhoid fever: clinical and morphological interpretation of the complication

A.N. Kovalenko ¹, V.V. Kolkutin ², A.V. Kovalev ², V.A. Zinserling ³, A.A. Murachev ⁴

¹ Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

² Russian Center Legal-Medical Expertise, Moscow

³ Saint-Petersburg State University, medical faculty

⁴ 1586 Military Hospital, Podolsk

Резюме. Абсцесс селезенки относится к необычным осложнениям брюшного тифа. Клинические и патоморфологические наблюдения случаев этого осложнения немногочисленны и в основном относятся к регионам с эпидемическим распространением брюшного тифа. До настоящего времени нет единой точки зрения на патогенез данного состояния. Представлен опыт диагностики и лечения подобного осложнения у молодого мужчины. Диагностический алгоритм включал применение ультразвуковой диагностики, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Клинико-морфологическая трактовка данного осложнения, расцененного как разрыв полостного образования селезенки, осуществлена на основании подробного гистологического исследования пораженного органа. Причиной осложнения была врожденная диспластическая патология — ангиомы селезенки.

Ключевые слова: брюшной тиф, абсцесс селезенки, диагностика и патогенез осложнения.

Abstract. Abscess of the spleen refers to an unusual complication of typhoid fever. Clinical and pathomorphological observation of cases of this complication are few and mainly relate to the regions with the epidemic spread of typhoid fever. Up to the present time there is no single point of view on the pathogenesis of this condition. Experience in diagnosis and treatment of such complication in young man is presented in this article. The diagnostic algorithm included the use of ultrasound diagnostics, computerized tomography and magnetic resonance imaging. Clinical and morphological interpretation of this complication, considered it as a rupture of a cavity in the spleen, was performed on the basis of the detailed histological examination. The cause of the complication was a congenital dysplastic abnormality — angioma of the spleen.

Key words: typhoid fever, abscess of spleen, diagnostics and pathogenesis of complications.

Введение

Заболеваемость брюшным тифом (БТ) в начале XXI века в Российской Федерации уменьшилась до спорадических случаев и небольших эпидемических вспышек. В связи с постоянными миграционными потоками населения из эндемичных по БТ регионов Азии актуальна вероятность заноса возбудителя инфекции в эпидемически благополучные регионы России [1, 2].

Характерный для БТ генерализованный инфекционный процесс проявляется в полной мере при тяжелом течении болезни, приводя к развитию морфофункциональной недостаточности жизненно важных органов и систем. Осложнения выявляются у 10–15 % больных и чаще развиваются в случаях, когда БТ длится более двух недель.

Среди осложнений наиболее часто наблюдаются очаговая пневмония, миокардит, а наиболее опасными являются кишечное кровотечение и перфорация стенки тонкой кишки в месте локализации брюшно-тифозной язвы, а также инфекционно-токсический шок [3, 4].

К исключительно редким клиническим находкам при БТ относятся полостные образования селезенки. Клинические и патоморфологические наблюдения случаев этих осложнений немногочисленны и в основном относятся к регионам с эпидемическим распространением заболевания [5–8]. По данным отечественных клиницистов и патоморфологов, подобное поражение селезенки у больных БТ диагностируется крайне редко, а описание в научной медицинской литературе

представлено лишь единичными наблюдениями. Так, по материалам Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург), за последние 60 лет был выявлен один больной БТ, у которого разрыв полостного образования селезенки сопровождался развитием перитонита с последующим летальным исходом [9]. Единичное описание такого осложнения, трактуемого как абсцесс селезенки, также закончившегося разрывом его стенки и летальным исходом, относится к периоду военных действий в Афганистане [10]. Исследователи не пришли к единому мнению относительно патогенеза данного осложнения. Одними авторами подобное поражение трактуется как абсцесс селезенки [11–18], другими — как ее инфаркты [19, 20], остальными — как разрыв органа [21, 22]. Поражение селезенки обычно выявлялось при тяжелом течении БТ и зачастую сопровождалось развитием множества других осложнений, таких как эмпиема плевры [23] или синдром полиорганной недостаточности [24].

В период эпидемической вспышки БТ в 2006 г. [2] наблюдали больного с поражением селезенки, клинически интерпретированное как ее абсцесс, на фоне тяжелого течения заболевания и развития других осложнений (миокардита, пневмонии, экссудативного плеврита и ограниченного перитонита). Клинико-морфологическая диагностика и судебно-медицинская экспертная трактовка поражения селезенки были осуществлены с применением комплекса современных клинических, лабораторных, инструментальных и традиционных макро- и микроскопических морфологических методов исследования.

Выписка из истории болезни больного N, 20 лет. Поступил 03. 10. 2006 г. в инфекционное отделение на седьмой день болезни из эпидемического очага БТ. Температура тела до 39°C, жалобы на общую слабость и потливость, жидкий стул один-два раза в сутки. Язык обложен белым налетом. Живот вздут, урчит при пальпации в правой подвздошной области, печень увеличена (+1 см). В анализе крови лейкоцитов $3,6 \times 10^9/\text{л}$. Назначен ципрофлоксацин 1 г в сутки. 11.10 был получен результат бактериологического исследования крови (выделена культура *S. Typhi*) и выставлен клинический диагноз: БТ.

При флюорографии околоносовых пазух 25.10 был выявлен уровень жидкости в правой верхнечелюстной пазухе. Выполнена ее пункция, и был получен 1 мл слизистого содержимого. Заключение отоларинголога: острый катаральный правосторонний верхнечелюстной синусит.

С 23.10 самочувствие больного ухудшилось. Появились боли в левом боку и подреберье, усилилась лихорадка до 39,6°C. Пульс — 56 уд/мин. При аускультации ослабление дыхания в левой подмышечной области. Пальпировался нижний

полюс селезенки. С 25.10 больному начата терапия цефтриаксоном по 4 г в сутки внутривенно. При УЗИ 26.10 печень увеличена: косо-вертикальный размер правой доли составляет 153 мм, толщина левой доли — 55 мм. Контуры ее четкие, ровные. Эхоструктура ткани однородная. Селезенка увеличена до 177,8×60 мм. В ее заднем конце определяется гипоехогенный участок размером 36×22 мм неоднородной структуры. В переднем ее конце — аналогичные участки 54×40 мм и 12×9 мм. Кровоток в патологических участках не определяется. Заключение: очаговые образования селезенки (абсцессы?). Гепатоспленомегалия.

Больному 27.10 была выполнена магнитно-резонансная томография. На томограммах брюшной полости, взвешенных по T1 и T2, в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (рис. 1), печень увеличена в размерах за счет правой доли, высота которой составляет 19,2 см. Контуры ее ровные и четкие, структура — однородная. Селезенка увеличена в размерах до 13,4×8,9 см. Контуры ровные и четкие. В переднем конце селезенки определяется объемное патологическое образование неоднородной структуры, в центральных отделах преимущественно гиперинтенсивное на T2 и гипоинтенсивное на T1-взвешенных изображениях 5,2×4,0×4,1 см. Края этого образования нечеткие, неровные, с участками локальных утолщений, направленных к центру образования. На T1-взвешенных изображениях по периферии этого образования определяются участки линейного гиперинтенсивного магнитно-резонансного сигнала (геморрагический компонент). Аналогичное образование размером 3,1×1,8×2,1 см располагается в заднем конце селезенки. При внутривенном контрастировании в области этих образований участков локального накопления контрастного вещества не выявлено. В зоне сканирования увеличения лимфатических узлов не было. Заключение: магнитно-резонансная картина объемных патологических образований селезенки, вероятнее всего, формирующихся абсцессов. Гепатоспленомегалия.

В этот же день была проведена спиральная компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (рис. 2). Печень увеличена в размерах, плотность ее ткани не изменена, структура однородная. Селезенка увеличена в размерах до 126×78 мм, структура ее неоднородная. В селезенке определяются участки пониженной плотности (+14...+23 HU) размерами 50×41 мм и 26×20 мм с относительно четкими контурами. После проведения внутривенного контрастного усиления с последующим отсроченным сканированием плотность этих участков практически не изменилась. Заключение: компьютерно-томографическая картина соответствует формирующимся абсцессам селезенки.

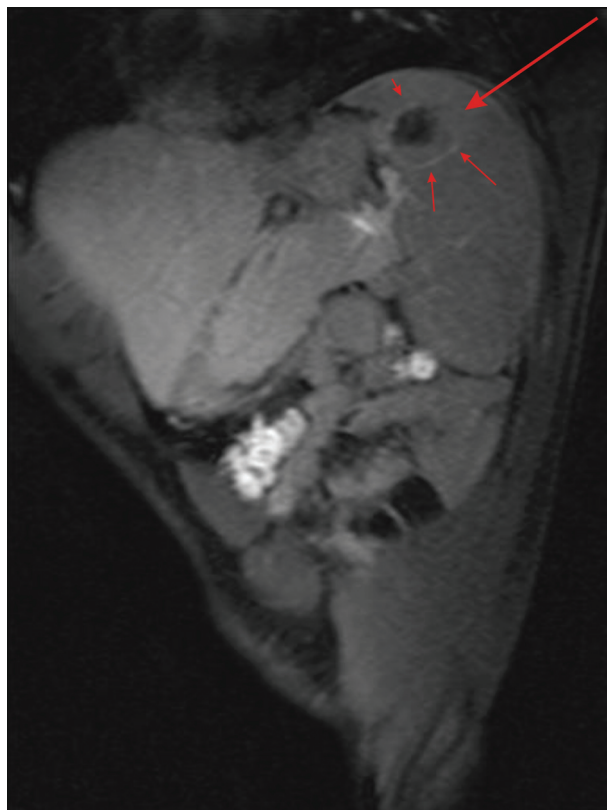
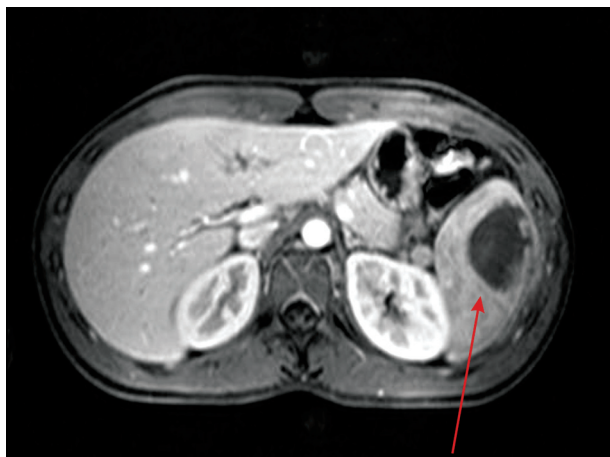


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография селезенки больного N (T1-взвешенные томограммы, аксиальная и корональная плоскости). Полости с четко визуализируемыми стенками неравномерной толщины в области переднего и заднего концов селезенки

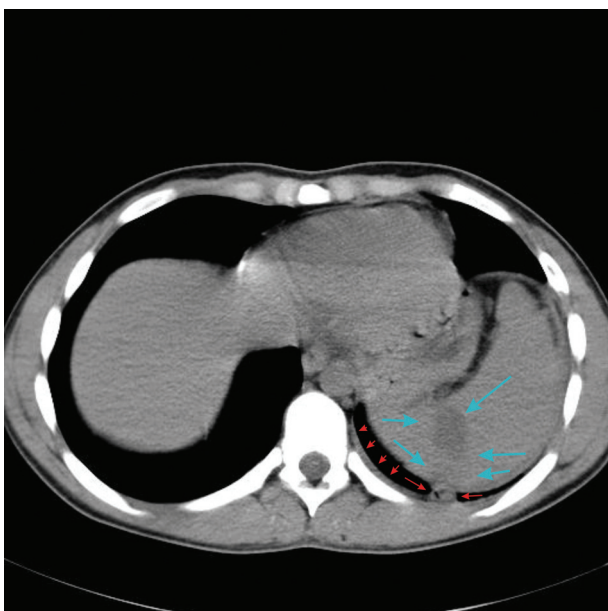


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография селезенки больного N (аксиальный срез и двухмерная реконструкция аксиальных срезов). Полости в области переднего и заднего концов селезенки, содержащие неоднородной плотности гиподенсное содержимое. Очаговое утолщение брюшины в проекции диафрагмальной поверхности селезенки. Вскрывшаяся в просвет полости брюшины полость в области переднего конца селезенки

С 27.10 в терапию больного был включен тиенам по 3 г в сутки через аортальный катетер. При рентгенографии органов грудной полости 28.10 в левом реберно-диафрагмальном синусе была выявлена жидкость объемом около 50 мл, что было расценено как начальное проявление левостороннего плеврита.

На фоне проводимой интенсивной терапии улучшения в состоянии больного не наблюдалось. С 30.10 появилась отрицательная динамика — начали нарастать интоксикация и анемия, по данным УЗИ, увеличились размеры полости в переднем полюсе селезенки (до 60×40 мм), появились множественные мелкие полости в ткани селезенки и признаки периспленита, сохранялась жидкость в левой плевральной полости. В связи с высокой вероятностью разрыва стенок полостных образований селезенки, трактовавшихся по результатам клинических и лучевых исследований как ее абсцессы, и попадания их содержимого в полость брюшины, а также генерализации инфекционного процесса, было выполнено оперативное вмешательство (30.10). В ходе операции в полости брюшины было выявлено до 100 мл светлого выпота без запаха. Лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки увеличены. Селезенка значительно увеличена в размерах (18×12×6 см), неподвижная, плотная, запаяна в левом поддиафрагмальном пространстве. К селезенке интимно припаян большой сальник. Воспалительная инфильтрация распространялась на окружающие ткани и хвост поджелудочной железы. В процессе оперативного удаления селезенки был вскрыт «гнойник» объемом до 60 мл, расположенный внутри ткани селезенки, наружная стенка которого была спаяна с прилежащим к нему участком купола диафрагмы (рис. 3). При бактериологическом исследовании содержимого полостного образования селезенки была выделена культура *S. Typhi*.

При обзорной рентгенографии органов грудной полости 01.11 установлено тотальное, неоднородное, средней интенсивности затенение ткани левого легкого. Тень средостения расширена в поперечнике. Заключение: левосторонняя тотальная плевропневмония. При УЗИ 01.11 в левой плевральной полости было выявлено около 200 мл выпота.

При ЭХО-кардиографии от 07.11 было обнаружено расхождение листков перикарда до 4–5 мм по передней и задней стенкам сердечной сорочки, что было расценено как проявления инфекционно-токсического миокардита.

Послеоперационный период у больного протекал без особенностей. Лихорадка была купирована к 03.11. В анализах крови отмечалось повышение количества тромбоцитов ($80^9 \times 10^9/\text{л}$ 10.11) с последующим снижением ($35^4 \times 10^9/\text{л}$ 31.11), что

было расценено как реактивный тромбоцитоз после проведенной спленэктомии. Больной был выписан по выздоровлении на 74-й день болезни, на 68-й день стационарного лечения.

При выписке был сформулирован заключительный клинический диагноз. Основное заболевание: брюшной тиф (высев *S. Typhi* из крови от 6.10 и из селезенки 30.10) тяжелой степени тяжести. Осложнения основного заболевания: абсцесс селезенки, левосторонняя плевропневмония. Сопутствующие заболевания: острый катаральный верхнечелюстной синусит справа, неокрепший рубец передней брюшной стенки.

При макроскопическом исследовании доставленной на судебно-медицинскую экспертизу селезенки было установлено, что выявленные лучевыми методами исследования и в ходе проведения оперативного вмешательства полостные образования представляют собой кисты, имеющие плотную, серовато-белесоватую, хорошо выраженную, четко отграниченную от неизмененной ткани селезенки капсулу неравномерной толщины (2–5 мм). Внутренняя поверхность кист имеет блестящую, местами мутноватую, гладкую бугристо-тяжистую поверхность (рис. 4). В области вскрывшейся кисты переднего конца селезенки пристеночно фиксированы буровато-белесоватые, плотноватые, различных сроков давности свертки крови. В паренхиме заднего конца селезенки располагается аналогичная по своему строению не вскрытая киста, заполненная мутноватой, клейкой на ощупь жидкостью, без кровоизлияний, размером 20×10×15 мм. В области ворот селезенки определяется подкапсульное очаговое разрастание фиброзной ткани размером 40×25×15 мм.

При исследовании гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, на элементы соединительной ткани по Ван-Гизону (рис. 5) и на железо по Перлсу (рис. 6) в области кист и в ткани селезенки признаков гнойного воспаления и абсцедирования обнаружено не было.

Заключение: две вторичные (ложные) кисты селезенки нетравматического происхождения с капсулой давностью более одного года, с участками организации (асептического некроза, грануляционной ткани и новообразованной соединительной ткани) и кровоизлияний различной давности, с многочисленными диспластическими сосудами. Умеренно выраженный миелоз и эозинофилия красной пульпы, гиперплазия белой пульпы селезенки. Выраженный фиброз жировой клетчатки в области ворот селезенки с наличием мелких кровоизлияний.

После проведения патоморфологического исследования селезенки был установлен окончательный судебно-медицинский диагноз. Основное заболевание: брюшной тиф тяжелой степени тяже-

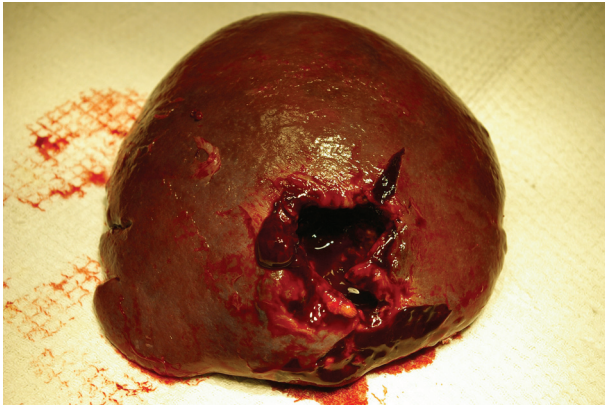


Рис. 3. Удаленная селезенка со вскрывшимся в ходе операции полостным образованием

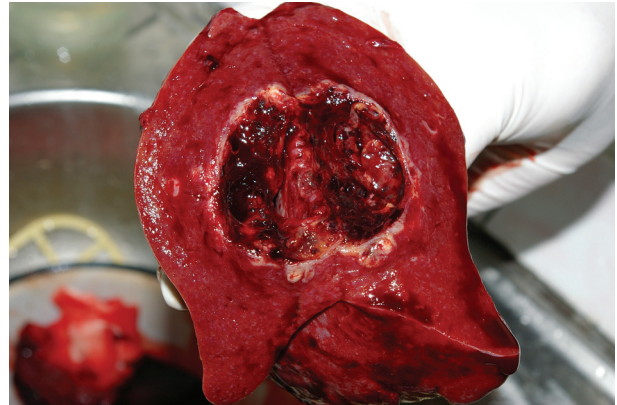


Рис. 4. Общий вид селезенки больного N со вскрытой полостью в области ее переднего конца

сти. Осложнения основного заболевания: левосторонняя плевропневмония, перикардит и инфекционно-токсический миокардит. Сопутствующее заболевание: острый катаральный правосторонний верхнечелюстной синусит. Фоновое заболевание и его осложнения: две вторичные (ложные) кисты селезенки нетравматического происхождения с участками организации и кровоизлияний с немногочисленными диспластическими сосудами, одна из которых в период заболевания БТ опорожнилась в полость брюшины и привела к развитию очагового перитонита, потребовавшего оперативного вмешательства и удаления селезенки.

Этиопатогенез заболевания у больного N был следующим. Две вторичные (ложные) кисты селезенки у больного N не состоят в прямой причинной связи с имеющимся у него основным заболеванием. Они возникли задолго до начала БТ, по-видимому, на месте врожденных ангиом селезенки, что подтверждается обнаружением при гистологическом исследовании в области их стенок и полостей диспластически измененных сосудов и кровоизлияний различной давности. В результате генерализованного инфекционного процесса и нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле, вызванных брюшно-тифозными бактериями, количество продуцируемой в полостях кист жидкости стало резко увеличиваться. Это привело к перерастяжению капсул обеих кист, нарушению кровообращения в окружающей их ткани селезенки, микроразрывам стенок более крупной капсулы и ткани селезенки (в области ее переднего конца), сквозному разрыву стенки этой капсулы по диафрагмальной поверхности селезенки и опорожнению ее содержимого, содержащего брюшно-тифозные бактерии, в полость брюшины. Достоверных признаков поражения селезенки сальмонеллами БТ не выявлено. Перечисленные патоморфологические изменения в селезенке клинически проявились у больного N появлением вы-

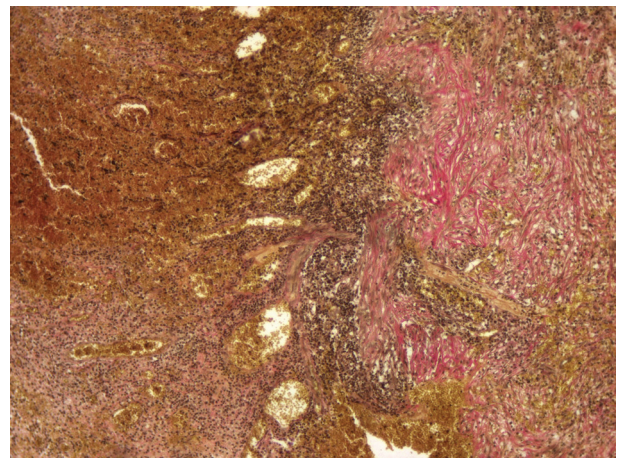


Рис. 5. Капсула кисты с хаотичным расположением коллагеновых волокон различной степени зрелости, местами образующих структуры округлой формы. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 200$

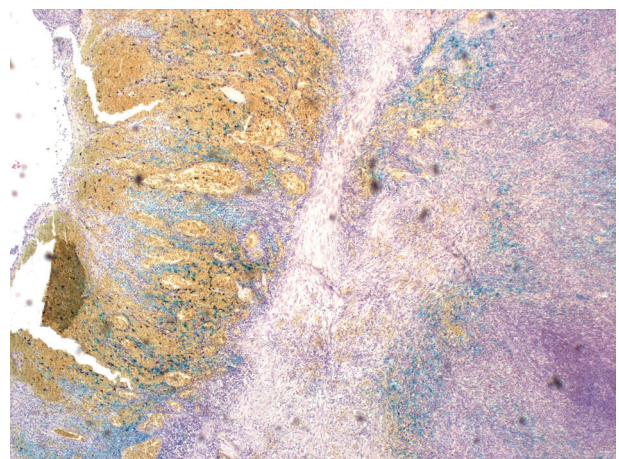


Рис. 6. Стенка кисты с капсулой, грануляционной тканью, диспластическими сосудами, кровоизлияниями, множественными гемосидерофагами и глыбками внеклеточного гемосидерина. Окраска по Перлсу. Увеличение $\times 100$

раженного болевого синдрома и явлений нечетко выраженного очагового («брюшно-тифозного») перитонита, клинически скрытого («прикрытого») тяжестью основного заболевания БТ.

Можно предположить, что во всех случаях немногочисленных описаний данного осложнения БТ речь идет о сходном по клиническим проявлениям поражении селезенки. Малое число наблюдений подобных изменений селезенки при БТ позволяет предположить наличие особых условий (в наблюдаемом случае диспластической патологии — ангиом селезенки) для развития поражения органа с последующим его разрывом.

Литература

1. Жебрун А.Б. Эпидемиологические особенности брюшного тифа в современных социально-экономических условиях мегаполиса / Жебрун А.Б., Парков О.В., Чинджерия И.Г. и др. // Эпидемиология и инфекц. болезни. — 2009. — № 1. — С. 27–30.
2. Горячева Т. Пища для размышлений / Горячева Т., Ветошина Д. // Известия. — 17.10.2006. — № 192 (27233). — С. 8.
3. В.М. Волжанин. Брюшной тиф, паратифы А и В. / В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко // Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. — 3-е изд. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 21–38.
4. Parry C.M. Typhoid fever / Parry C.M., Hien T.T., Dougan G. et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 1770–1782.
5. Lambotte O. Unusual presentation of typhoid fever: cutaneous vasculitis, pancreatitis, and splenic abscess / Lambotte O., Debord T., Castagne C., Roue R. // J. Infect. — 2001. — Vol. 42, № 2. — P. 161–162.
6. Chaudhry R. Unusual presentation of enteric fever: three cases of splenic and liver abscesses due to *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi A* / Chaudhry R., Mahajan R.K., Diwan A. et al. // Trop. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 24. — P. 198–199.
7. Chulay J.D. Splenic abscess. Report of 10 cases and review of literature / Chulay J.D., Lankerani M.R. // Am. J. Med. — 1976 — Vol. 61. — P. 513–522.
8. Sathiyasekaran M. Splenic abscess in typhoid fever / Sathiyasekaran M., Shivbalan S. // Trop. Doct. — 2005. — Vol. 35, № 4. — P. 241.
9. Цинзерлинг В.А. Анализ летальных исходов брюшного тифа / Цинзерлинг В.А., Коваленко А.Н., Байков В.В. // Архив патологии. — 2007. — № 1. — С. 36–40.
10. Бобин А.Н. Брюшной тиф у военнослужащих советских войск в Афганистане: осложнения и причины летальных исходов / Бобин А.Н., Пархоменко Ю.Г. // Воен.-мед. журн. — 2005. — Т. 324, № 2. — С. 46.
11. Движков П.П. Брюшной тиф / Движков П.П. // Патологическая анатомия инфекционных болезней. Много- томное руководство по патологической анатомии. Под ред. А.П. Авцына, П.П. Движкова, А.И. Струкова. — Т. 9. — М.: Медицина, 1964. — С. 267–276.
12. Кулеша Г.С. Курс патологической анатомии. Ч. II. — М. — Л.: ГМИ, 1931. — 624 с.
13. Al-Hajjar N. Splenic abscesses / Al-Hajjar N., Graur F., Hassan A.B., Molnar G. // Rom. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 1, № 1. — P. 57–59.
14. Allal R. Splenic abscesses in typhoid fever: US and CT studies / Allal R., Kastler B., Gangi A. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. — 1993. — Vol. 17. — P. 90–93.
15. Caksen H. Splenic abscess, pleural effusion and severe anemia caused by *Salmonella typhi* / Caksen H., Oner A.F., Arslan S. et al. // Kobe J. Med. Sci. — 2000. — Vol. 46, № 5. — P. 201–204.
16. Jaussaud R. Splenic abscess complicating *Salmonella typhi* infection / Jaussaud R., Brasme L., Vernet-Garnier V., Deville J.F. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 19. — P. 399–400.
17. Sathiyasekaran M. Splenic abscess in typhoid fever / Sathiyasekaran M., Shivbalan S. // Trop. Doct. — 2005. — Vol. 35, № 4. — P. 241.
18. Sinha S. Splenic abscess — case report and review of literature / Sinha S., Sharma D.C., Miri B. et al. // Trop. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 18, № 3. — P. 134–135.
19. Бунин К.В. Брюшной тиф / Бунин К.В., Агафонов В.И., Войно-Ясенецкий М.В. и др. // Большая мед. энцикл. — Изд. 3-е. — М., 1976. — Т. 3 — С. 493–509.
20. Mehta L.K. Infarction of spleen in typhoid fever / Mehta L.K., Arya S.C., Mathai G. // Saudi Med. J. — 2007. — Vol. 28, № 2. — P. 271–272.
21. Лекции по инфекционным болезням: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. Н.Д. Ющука и Ю.Я. Венгера. Изд. 3-е. — М.: Медицина, 2007. — 1032 с.
22. Ali G. Spontaneous splenic rupture in typhoid fever / Ali G., Kamili M.A., Rashid S. et al. // Postgrad. Med. J. — 1994. — Vol. 70. — P. 513–514.
23. Martinez-Vazquez J.M. Empyema due to splenic abscess in typhoid fever / Martinez-Vazquez J.M., Pahissa A., Tornos M.P., et al. // British medical journal. — 1977. — № 5. — P. 1323.
24. Snyder G.E. Multiple organ dysfunction syndrome associated with *Salmonella typhi* infection / Snyder G.E., Shaps H.J., Nelson M. // Am. J. Emerg. Med. — 2004. — Vol. 22. — P. 138–139.

Контактная информация:

Коваленко А.Н. Тел: +79119268754, E-mail: ank561@mail.ru

ПЕРВИЧНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Б.Н. Котив, И.И. Дзидзава, С.А. Алентьев, А.А. Иванова,
Д.П. Кашкин, А.В. Слободяник
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

The prior liver cancer associated with chronic viral liver diseases

B.N. Kotiv, I.I. Dzidzava, S.A. Alentiev, A.A. Ivanova, D.P. Kashkin, A.V. Slobodanik
Military-Medical Academy of S.M.Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. Представлен опыт лечения 67 больных первичным раком печени. Гепатоцеллюлярный рак диагностирован у 62 (92,5 %) пациентов, холангиоцеллюлярный рак у 5. Вирусный гепатит В имел место у 28 больных, вирусный гепатит С — 19. Оперативное лечение злокачественного новообразования печени предпринято у 34 пациентов, из них в 22 наблюдениях резекция органа выполнялась на фоне сопутствующего хронического гепатита или цирроза печени. Осложненный послеоперационный период имел место у 16 (47,1 %) больных. У пациентов с хроническим вирусным заболеванием печени гораздо чаще в послеоперационном периоде встречалось прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности. Послеоперационная летальность составила 17,6 %. Пятилетняя выживаемость составила $47, \pm 7,2$ %. У 49,3 % с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком выполнена лечебная регионарная химиотерапия — масляная химиоэмболизация или химиоинфузия печеночной артерии. Медиана выживаемости составила 19,4 и 10,2 месяцев соответственно. Выполнение резекции печени у пациентов на фоне сопутствующего хронического вирусного заболевания сопровождается более тяжелым послеоперационным течением. Хирургическая тактика у больных первичным раком печени и хроническим гепатитом или циррозом печени требует детальной оценки распространенности опухолевого поражения и выраженности гепатоцеллюлярной дисфункции.

Ключевые слова: первичный рак печени, хронический гепатит, цирроз печени, резекция печени.

Abstract. In issue the experience of treatment in 67 patients with the prior liver cancer is presented. The hepatocellular cancer was diagnosed in 62 cases (92,5 %), cholangiocellular cancer in the rest 5 patients. Viral hepatitis B was evaluated in 28 cases, viral hepatitis C in 19. Surgical treatment was performed in 34, in 22 resection of liver was carried out in cases with chronic viral hepatitis and cirrhosis. 16 (47,1 %) patients had complications in postoperative period, hepatocellular insufficiency developed more often in patients with viral lesions. Postoperative mortality was in 17,6 %. The 5-year survival was $47 \pm 7,2$ %. 49,3 % patients got regional chemotherapy — chemoembolization or chemoinfusion in hepatic artery. Mediana was 19,4 and 10,2 months, consequently. So, patients with viral hepatitis and cirrhosis have more complications in postoperative period after liver resections. Surgical approach needs very careful evaluation of cancer dissemination and liver dysfunction in this category of patients.

Key words: prior liver cancer, chronic viral hepatitis, cirrhosis liver, resection of liver.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости первичный рак печени занимает шестое место среди всех регистрируемых случаев злокачественных новообразований (5-е место среди мужчин и 8-е — среди женщин). Гепатоцеллюлярная карцинома является наиболее частой злокачественной опухолью печени, составляя 85—95% от всех форм первичного рака, оставшаяся часть приходится на холангиоцеллюлярный рак и более редкие ново-

образования. В настоящее время в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака. В России ежегодно регистрируется более 7000 случаев первичного рака печени. [1—4].

Ведущим этиологическим фактором гепатоцеллюлярного рака являются гепатотропные вирусные инфекции. В 70—80% случаев печеночно-клеточный рак развивается на фоне хронического гепатита и цирроза печени. При этом 50—55% на-

блюдений приходится на долю вирусного гепатита В и 25–30% обусловлено HCV-инфекцией. В целом риск развития рака печени на фоне существующей гепатотропной вирусной инфекции в 20 раз превышает таковой среди прочего населения [1, 3, 5].

Диагностика и лечение гепатоцеллюлярного рака представляет собой одну из сложных и нерешенных проблем современной хирургической гепатологии и онкологии. Пациенты, получающие только симптоматическое лечение, живут не более 6 месяцев с момента установления диагноза [5–7]. В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени является оперативное вмешательство [1–2, 8]. Дискутабельным остается вопрос о возможности выполнения обширных резекций печени, резекций печени при наличии сопутствующего хронического гепатита и цирроза печени. Другими методами лечения первичного рака печени, применяемыми при невозможности радикального удаления опухоли, являются радиочастотная термоабляция, алкоголизация опухоли, артериальная химиоэмболизация и химиоинфузия, трансплантация печени [1, 7, 9].

Цель исследования

Оценить хирургическую тактику у больных первичным раком печени на фоне хронического вирусного гепатита.

Материалы и методы исследования

В клиниках общей и госпитальной хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2000 по 2009 год находилось на обследовании и лечении 67 больных первичным раком печени. Из них гепатоцеллюлярный рак диагностирован у 62 (92,5%) пациентов, холангиоцеллюлярный рак – 5. Средний возраст больных составил $52,1 \pm 7,4$ лет. Мужчин было 38 (56,7%), женщин 29 (43,3%). Сывороточные маркеры гепатита были выявлены у 47 (70,1%) пациентов, при этом вирусный гепатит В имел место у 28 (59,6%) больных, вирусный гепатит С – 19 (40,4%). У пациентов данной группы хронический вирусный гепатит различной степени активности был верифицирован гистологически в 27 (57,4%) случаях, а цирроз печени в 20 (42,6%) наблюдениях. У остальных 20 больных признаков вирусного заболевания печени не было. Солитарные опухолевые очаги имелись у 23 (34,3%) пациентов, единичные (до трех) в 26 (38,8%) наблюдениях, в остальных случаях определялись множественные опухолевые узлы. Монолобарное поражение ($n=44$, 65,7%) встречалось чаще, чем биллобарное. Распределение пациентов по стадии опухолевого поражения представлено в таблице 1. Основную часть составили больные с III и IV стадией поражения печени.

Для оценки функционального состояния печени использовали комплекс клинико-лабораторных данных, показатели клиренс-теста с индоцианином зеленым, критерии Child-Pugh и Okuda.

Таблица 1

Распределение больных гепатоцеллюлярным раком в зависимости от стадии опухолевого поражения

Стадирование		Количество пациентов	
По стадиям	По системе TNM	Абс., n	отн., %
I стадия	T ₁ N ₀ M ₀	1	1,5
II стадия	T ₂ N ₀ M ₀	4	6,0
		33	49,3
III стадия	T ₁ N ₁ M ₀	3	4,5
	T ₂ N ₁ M ₀	10	14,9
	T ₃ N ₀ M ₀	11	16,4
	T ₃ N ₁ M ₀	9	13,4
IVa стадия	T ₄ N ₀ M ₀	21	31,3
IVб стадия	T _{любая} N ₁ M ₁	8	11,9

Подавляющему большинству пациентов с резектабельной опухолью ($n=29$, 85,3%) проведено комбинированное лечение, включавшее предоперационную адъювантную регионарную химиотерапию, резекцию печени и последующую послеоперационную регионарную неoadъювантную химиотерапию. В 5 случаях выполнена только резекция печени.

Оперативное лечение злокачественного новообразования печени предпринято у 34 пациентов, из них в 22 наблюдениях резекция органа выполнялась на фоне сопутствующего хронического вирусного заболевания печени. Обширные резекции печени выполнены у 18 (52,9%) пациентов. Из них правосторонняя гемигепатэктомия в 10 наблюдениях, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия – в 3 (рис. 1), левосторонняя гемигепатэктомия – в 5 (рис. 2). Показания к экономным резекциям печени были сформулированы в 16 (47,1%) случаях: кавальная левосторонняя лобэктомия выполнена в 9 наблюдениях, сегментэктомии и атипичные резекции в 7 случаях. Критериями возможности выполнения больших и обширных резекций считали отсутствие цирроза печени или компенсированная функция печени по данным обследования (скорость плазменной элиминации индоцианина не менее 10%/мин, класс А и В по Child-Pugh) при условии сохранения не менее 40–50% паренхимы печени.

У 33 (49,3%) пациентов в связи с невозможностью выполнения радикального удаления опухоли и высоким операционным риском выполнены различные варианты лечебной регионарной химиотерапии гепатоцеллюлярного рака. Предпочтение при лечебной регионарной химиотерапии отдавалось масляной химиоэмболизации печеночной артерии ($n=19$, 57,6%), как более эффективному методу лечения нерезектабельного первичного рака печени (рис. 3). Химиоинфузия печеночной

артерии ($n = 14, 42,4\%$) осуществлялась при технической невозможности химиоэмболизации (особенности ангиоархитектоники, трудности селективной катетеризации необходимого сосуда) или выраженной гепатоцеллюлярной дисфункции.

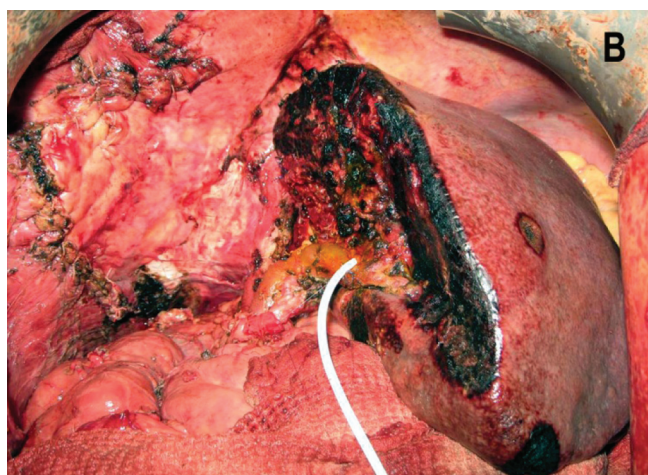
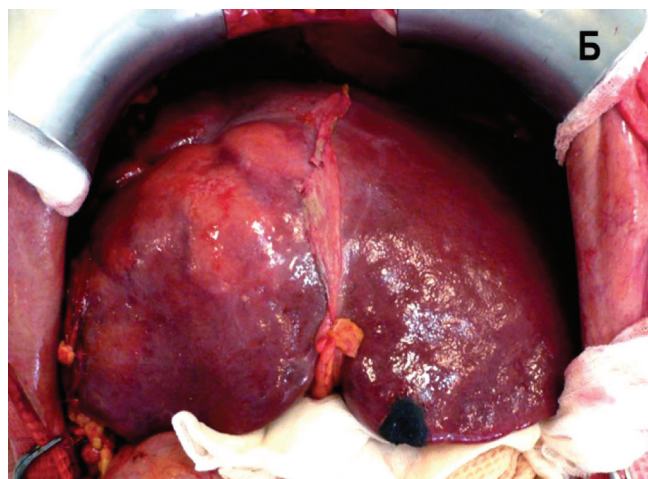
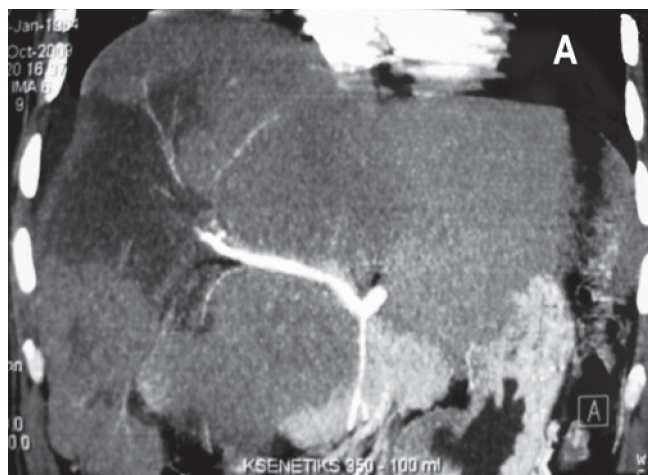


Рис. 1. Гепатоцеллюлярный рак правой доли печени у пациента с хроническим вирусным гепатитом В: А — компьютерная томограмма; Б — интраоперационная фотография, вид до резекции печени; В — интраоперационная фотография, вид после расширенной правосторонней гемигепатэктомии.

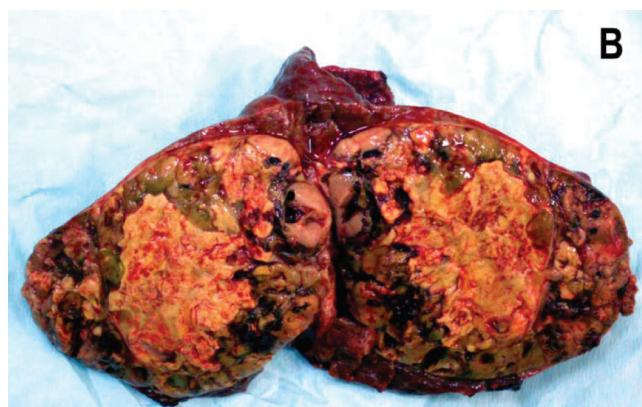
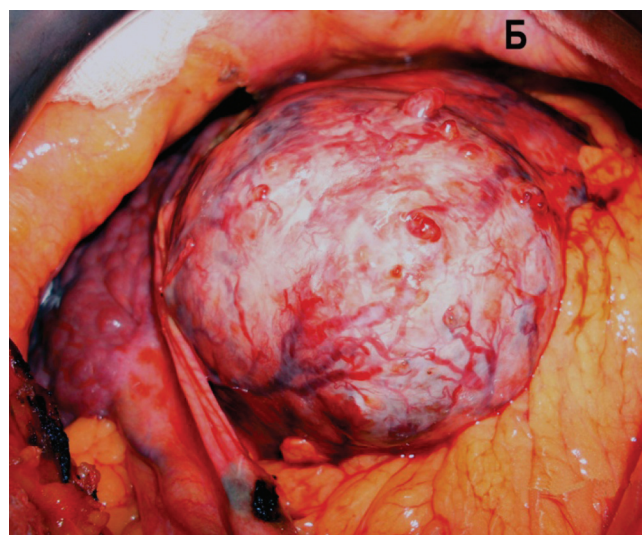
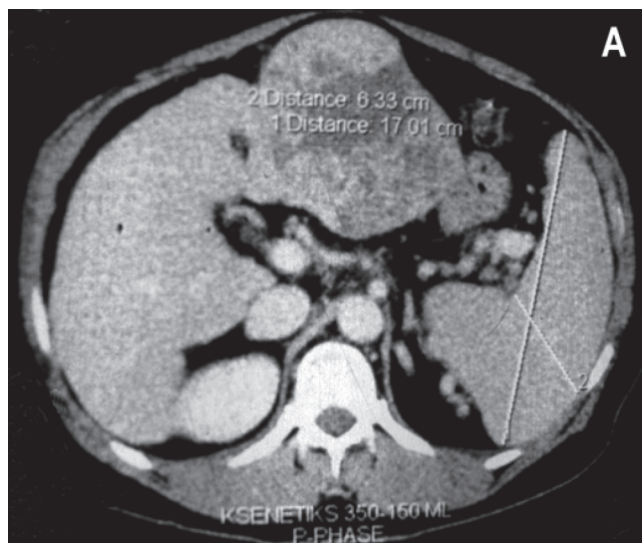


Рис. 2. Гепатоцеллюлярный рак левой доли печени у пациента с циррозом печени: А — компьютерная томограмма; Б — интраоперационная фотография, вид до расширенной левосторонней гемигепатэктомии; В — фотография макропрепарата, удаленная левая доля печени (II — IV сегменты).

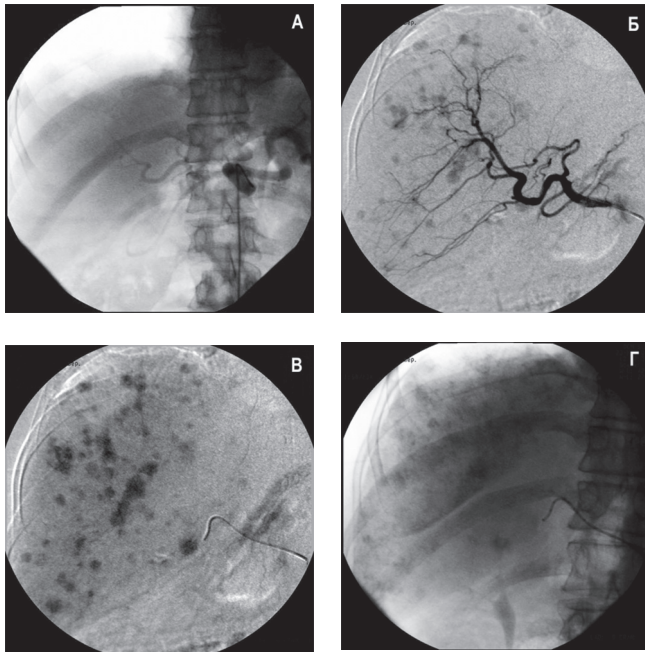


Рис. 3. Ангиограммы больного гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени
А — целиакография, определяется выраженное обеднение артериального притока к печени с перераспределением кровотока в сторону селезенки; Б и В — артериогастрография, в артериальную (Б) и паренхиматозную (В) фазы определяются множественные гипervasкулярные образования; Г — масляная химиоэмболизация печеночной артерии, очаги гепатоцеллюлярной карциномы накопили масляный химиоэмболизат.

Результаты и их обсуждение

Осложненный послеоперационный период имел место у 16 (47,1%) пациентов (табл. 2). Осложнения чаще развивались у больных с сопутствующим хроническим гепатитом или циррозом ($n = 12$, 75%). В ряде случаев у одного пациента имелись два и более осложнений. Наиболее часто встречались послеоперационная печеночная недостаточность, реактивные плевриты, желчеистечение с резекционной поверхности печени, которое в 2 случаях привело к формированию желчных свищей. У больных с хроническим вирусным заболеванием печени гораздо чаще в послеоперационном периоде встречалось прогрессирование гепатоцеллюлярной недостаточности ($n = 5$). Послеоперационная летальность составила 17,6%. Достоверно большее число летальных исходов развивалось после обширных резекций печени при выполнении оперативного вмешательства на фоне цирроза печени.

В отдаленном периоде наблюдения (через 3 — 28 мес.) у 9 пациентов диагностирован рецидив опухоли в оставшейся части печени. Лишь у трех из них не проводилась послеоперационная регионарная неоадьювантная химиотерапия. Пятилет-

няя выживаемость составила $47, \pm 7,2\%$. Медиана выживаемости 42,8 месяца.

Таблица 2

Осложнения у больных гепатоцеллюлярным раком после резекции печени

Характер осложнения	Количество пациентов	
	абс., n	отн., %
Печеночная недостаточность	6	17,6
Реактивные плевриты	9	26,5
ДВС-синдром, кровотечение	2	5,9
Гематома в области резекционной поверхности печени	1	2,9
Желчеистечение с поверхности резекции	5	14,7
Желчные свищи	2	5,9
Нагноение п/о раны	3	8,8
Поддиафрагмальный абсцесс	1	2,9
Пневмония	1	2,9
Сепсис	1	2,9

При выполнении масляной химиоэмболизации опухоли отмечен один летальный исход в начале исследования в связи с развитием печеночной комы у больной с гепатоцеллюлярным раком на фоне декомпенсированного цирроза печени (Child C). В дальнейшем наличие цирроза печени (Child C) считали противопоказанием к данной манипуляции. Отдаленные результаты прослежены для 18 больных с первично нерезектабельным поражением печени. Наблюдался один полный ответ у пациента с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени Child B. Больной умер через 8 мес. после отмены регионарной химиотерапии от прогрессирования хронической печеночной недостаточности на фоне цирроза печени. На аутопсии опухолевых очагов не выявлено. Частичный ответ после первой процедуры наблюдался у 4 пациентов, у 9 — стабилизация, и у 4 — прогрессирование. Медиана выживаемости составила 19,4 мес. Продолжительность жизни больных зависела от наличия цирроза печени. При сочетании печеночно-клеточного рака и цирроза медиана выживаемости составила 8,8 мес. Выявлено, что в этой группе больных ($n = 7$) в большинстве случаев смерть наступила из-за прогрессирования печеночной недостаточности. У двух из них причиной развития печеночной комы были пищеводные кровотечения из варикозно расширенных вен.

Повторные курсы химиоинфузии в печеночную артерию выполнялись 14 пациентам. Тяжелых осложнений, связанных с техникой выполнения процедуры, не отмечено. У одного пациента с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза печени Child C прогрессировала печеночная недостаточность, которая привела к гибели больного через 14 сут. после очередного (шестого) курса терапии. Отдаленные результаты прослежены у всех пациентов. Медиана выживаемости составила 10,2 мес.

В настоящее время резекция печени остается единственным радикальным методом лечения первичного рака печени. Однако резектабельность опухоли составляет, по данным литературы, от 10 до 60% [2, 9, 10]. В нашем исследовании, где основную массу составили пациенты с гепатоцеллюлярным раком на фоне хронического гепатита или цирроза печени, выполнить радикальное оперативное вмешательство удалось в 46,3% наблюдений. Частота послеоперационных осложнений при оперативном лечении печеночно-клеточного рака по данным литературы колеблется в пределах от 35 до 52%, а летальность достигает 22–30% [2, 8, 11]. По нашим данным, эти показатели составили 47,1% и 17,6% соответственно, и зависели от распространенности опухолевого поражения и выраженности печеночной декомпенсации на дооперационном этапе. Одним из перспективных методов лечения нерезектабельного опухолевого поражения печени является выполнение различных рентгенэндоваскулярных вмешательств [6, 7, 9]. Так, масляная химиоэмболизация опухоли и химиоинфузия в печеночную артерию у больных с гепатоцеллюлярным раком, по нашему опыту, позволила увеличить продолжительность жизни в среднем до 19 и 10 месяцев соответственно. А комбинация регионарной химиотерапии с резекцией печени позволила достигнуть медианы выживаемости в 42 месяца.

Выводы

Таким образом, выполнение резекции печени у пациентов на фоне сопутствующего хроническо-

го вирусного заболевания сопровождается более тяжелым послеоперационным течением. Хирургическая тактика у больных первичным раком печени и хроническим гепатитом или циррозом печени требует детальной оценки распространенности опухолевого поражения и гепатоцеллюлярной дисфункции.

Литература

1. Базин И.С. Гепатоцеллюлярный рак — современное состояние проблемы / И.С. Базин // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, №4. — С.216–228.
2. Патютко Ю.И. хирургическое лечение злокачественных опухолей печени / Ю.И. Патютко. — М.: Практическая медицина, 2005. — 312 с.
3. Ярошенко Е.Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Е.Б. Ярошенко, Э.З. Бурневич, Я.Г. Мойсюк // Практическая онкология. — 2008. — Т.9, №4. — С.189–193.
4. Fan S.T. Hepatectomy with anultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma / S.T. Fan, E.G. Lai, C.M. Lo // Br. J. Surg. — 1996. — Vol. 83, №4. — P.117–120.
5. Bosh F.X. Epidemiology of primery liver cancer / F.X. Bosh, J. Ribes, J. Borrás // Semin. Liver Dis. — 1999. — Vol. 19. — P.271–285.
6. Исламбеков З.А. Сравнительная оценка методов лечения гепатоцеллюлярного рака / З.А. Исламбеков, М.Д. Джурев // Анн. хир. гепатол. — 2009. — Т.14, №2. — С.59–63.
7. Интервенционная радиология в онкологии (пути развития и технологии): Научно-практическое издание/ гл. ред.: А.М. Гранов, М.И. Давыдов; ред.: П.Г. Таразов, Д.А. Гранов, Б.И. Долгушин, В.Н. Польшалов, А.А. Поликарпов. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. — 344с.
8. Nagasue N. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Result of 229 consecutive patients during 11 years / N. Nagasue, H. Kohno, Y.C. Chang et al. // Ann. Surg. — 1993. — Vol. 217. — P. 375–384.
9. Lygidakis J. Resution versus resection covbined with adjuvant pre- and post- jhtrative chemotherapy-immunotherapy for liver cancer. A New look at an old problem / J. Lygidakis // Hepato-gastroenterol. — 1995. — Vol. 42. — P.155–161.
10. Kawarad A. Cholangiocellular of the liver / A. Kwarad, R. Mizumoto // Amer. J. Surg. — 1994. Vol. 3. — P. 354–359.
11. Litle S.A. Hepatocellular carcinoma: current surgical management / S.A. Litle, Y. Fong // Semin. Oncol. — 2001. — Vol. 28. — P. 474–486.

Контактная информация:

Дзидзава И.И. Тел.8-911-247-39-23, E-mail: dzidzava@mail.ru

ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНВАЗИИ У БОЛЬНЫХ С МИКСТ-ХЛАМИДИЙНОЙ МОЧЕПОЛОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А.А. Позняк ¹, С.Н. Сидорчук ², Ю.Ф. Захаркив ², Р.В. Гудков ²,
О.В. Хлопунова ², И.М. Ковалишин ²

¹ ФГУ НИИДИ ФМБА, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Therapy chronic trichomoniasis at patients with associated urogenital chlamydial infection

A.L. Poznyak ¹, S.N. Sidorchuk ², Yu.F. Zaharkiv ², R.V. Gudkov ², O.V. Chlopunova ², I.M. Kovalishin ²

¹ Research institute children infections, Saint-Petersburg

² Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. Представлены материалы о проблемных вопросах терапии хронической трихомонадной инвазии. Изучены клиническая и бактериологическая эффективность основных этиотропных препаратов и их комбинаций, используемых в лечении больных трихомониазом. Установлено, что комбинированное применение антипротозойных препаратов оказывает более выраженное паразитоцидное действие и сокращает сроки санации организма пациентов от трихомонад.

Ключевые слова: *T. vaginalis*, мочеполовой трихомониаз, лечение, нифуратель, макмирор.

Abstract. Present material of problem question therapy chronic trichomoniasis. Study clinical and bacteriological effectiveness basic etiotropic preparation and their combination, used in treatment patients trichomoniasis. Found that the combined application antiprotozoal drugs have a more pronounced effect on kills *T. vaginalis* and shortens the rehabilitation of the patient.

Key words: *Trichomonas vaginalis*, urogenital trichomoniasis, therapy, nifuratel, macmiror.

Введение

Лечение мочеполового трихомониаза является одной из актуальных задач, стоящих перед врачами большинства стран мира. Многие вопросы терапии урогенитального трихомониаза продолжают привлекать внимание различных специалистов в связи с повсеместной распространенностью возбудителя, высоким риском заражения при незащищенных половых контактах, склонностью к хроническому течению инфекции, а также возможностью рецидивирования и большой вероятностью развития осложнений со стороны органов репродуктивной системы [9]. Уровень заболеваемости мочеполовым трихомониазом в различных регионах России в 2007 году составил 283–290 на 100 тыс. населения [8]. Лечение хронического трихомониаза в большинстве случаев затруднительно в связи с циркуляцией в человеческой популяции штаммов трихомонад, резистентных к большинству антипротозойных препаратов. Обусловлено это, прежде всего, преобладанием на практике эмпирических схем терапии больных (без учета определения чувствительности *T. vaginalis* к антипротозойным препаратам), неадекватной (низкой) концентрацией препарата в пораженных тканях, а также побочными эффектами антипротозой-

ных препаратов и ассоциативным характером течения хронической мочеполовой инфекции [1,6].

В последние годы установлено, что некоторые штаммы *T. vaginalis*, выделенные от больных с хронической формой инвазии, неоднократно и длительно лечившихся по поводу воспалительных заболеваний органов урогенитального тракта, способны проявлять устойчивость не только к метронидазолу, но и к другим производным 5-нитроимидазолов и нитрофуранам [2,10]. Кроме того, хронический мочеполовой трихомониаз, как правило, представляет собой смешанный протозойно-бактериальный процесс, поскольку трихомонада является внутриклеточным резервуаром для различной патогенной микрофлоры. Только у 10,5% больных трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные мочеполовые инфекции в различных ассоциациях. По нашим данным и данным литературы, наиболее часто влагалищная трихомонада встречается в ассоциациях с микоплазмами (47,3%), гонококками (29,1%), гарднереллами (31,4%), уреаплазмами (20,9%), хламидиями (18,2%) и грибами (15,7%) [7]. Способность урогенитальных трихомонад к внутриклеточному поглощению различных патогенных микроорганизмов способ-

ствуется количественному уменьшению последних, что может привести к снижению антигенного и токсигенного воздействия на организм пациента, а это приводит, в свою очередь, к уменьшению фагоцитарной реакции и снижению иммунного ответа организма на инфекционный фактор. Вследствие этого часто наблюдается малосимптомное, вялое течение местного воспалительного процесса. Под влиянием протистоцидной терапии урогенитальные трихомонады в большинстве случаев исчезают. Однако клиническое выздоровление наступает не всегда, остаются посттрихомонадные воспалительные процессы, обусловленные микробами ассоциантами, а также микрофлорой, находящейся внутри трихомонады и освобождающейся при её разрушении под действием протистоцидных препаратов. Посттрихомонадный воспалительный процесс после лечения диагностируется у 14,6–48,2% пациентов. При смешанных процессах осложнения у больных наблюдаются в 2 раза чаще, с трудом поддаются коррекции терапевтическими средствами, что обуславливает крайне упорное течение процесса и способствуют появлению рецидивов в 20 и более % случаев [7].

Материалы и методы исследования

Учитывая вышесказанное, мы сочли целесообразным изучить взаимосвязь между трихомонадной инвазией и бактериоидной инфекцией у больных с хроническим мочеполовым хламидиозом, а также оценить клиническую и бактериологическую эффективность лечения этих инфекций. При этом оценивали эффективность как эмпирической, так и рациональной терапии. С этой целью нами было обследовано и проведено лечение 288 больных с данной патологией. Материалом для диагностики возбудителей современными методами (прямая и непрямая реакции иммунофлуоресценции, ПЦР, ИФА, РНГА, культуральный метод) служили соскобные материалы из уретры, влагалища,

цервикального канала, секрет предстательной железы, эякулят, центрифугат первой порции мочи, сыворотка крови.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных клинико-лабораторных исследований представлены в таблице 1.

Обнаружение патогенных форм *B. fragilis* в секрете предстательной железы (53,6%), в эякуляте (44,1%) и в меньшей степени в соскобном материале из уретры (38,2%) свидетельствует об этиопатогенетическом значении данных микроорганизмов в развитии хронического воспаления, так как при этом у больных одновременно с помощью РА и РНГА в сыворотке крови обнаруживались высокие титры бактериоидных антител (1/640 и более). *T. vaginalis* чаще всего диагностировалась в эякуляте больных (78,2%) и в секрете предстательной железы (35,9%). Реже она обнаруживалась в соскобном материале из уретры (15,5%) и центрифугате первой порции мочи (13,2%). В большинстве случаев преобладала хроническая форма трихомониаза, для которой была характерна скудность объективных и субъективных симптомов или их полное отсутствие. При изучении морфологии *T. vaginalis* было установлено, что у больных с трихомонадно-хламидийной микст-инфекцией преобладали круглые или овальные, неподвижные или слабоподвижные формы клеток. В некоторых случаях клетки *T. vaginalis* были лишены жгутиков и ундулирующей мембраны, а также имели амёбовидную форму. Такие клетки повторяли рельеф эпителиальных клеток или имели атипично-делящуюся форму, что в значительной степени затрудняло паразитологическую диагностику мочеполового трихомоноза.

Учитывая выявленные нами трудности в диагностике урогенитального трихомониаза, а также литературные данные о многоочаговости трихомонадной инвазии, которая также затрудняет диагностику данного заболевания, мы применили дополнительно две схемы медикаментозной провокации.

Таблица 1

Частота обнаружения трихомонад и бактериоидов в клинических материалах от больных с микст-хламидийной инфекцией, %

Клинические материалы	<i>B. fragilis</i>	<i>T. vaginalis</i> (без провокации)	<i>T. vaginalis</i> (после провокации по схеме №1)	<i>T. vaginalis</i> (после провокации по схеме №2)
Соскобный материал из уретры	38,2	15,5	26,4	42,3
Секрет предстательной железы	53,6	35,9	46,4	62,3
Эякулят	44,1	78,2	84,5	84,5
Центрифугат первой порции мочи	16,8	13,2	18,6	28,3

Суть схемы №1 заключалась во внутримышечном однократном введении 0,5 мл гоновакцины и 5 ЕД пирогенала. Сущность способа №2 сводилась к следующему: после аналогичного введения гоновакцины и пирогенала, внутриуретрально и внутривагинально проводилась инстиляция 10,0 мл раствора интерлейкина-1 (ИЛ-1) (отечественный иммунопрепарат беталейкин) из расчета 5 нг на 1 мл физиологического раствора. Полученные сравнительные данные представлены в таблице 1. Из них следует, что лабораторная диагностика *T. vaginalis* значительно улучшалась после медикаментозных способов провокации, особенно с использованием беталейкина. Повышение частоты обнаружения *T. vaginalis* после провокации ИЛ-1 в соскобном материале из уретры и секрете предстательной железы свидетельствует об активации местных иммунных механизмов, что существенно способствует диагностике тканевых форм возбудителя.

С целью апробации различных схем эмпирической (без учета чувствительности возбудителей к этиотропным препаратам) химиотерапии микст-ИППП-инфекции с участием трихомонады нами были сформированы из обследованных 206

больных 10 опытных групп. Из них контрольную группу (n = 26) составили больные, которые вместо антипротозойного препарата получали «плацебо». Больные опытной группы №1 (n = 24) — получали метронидазол по 1 таб. 3 раза в день; №2 (n = 18) — тенонитрозол (атрикан-250) по 1 таб. 2 раза в день; №3 (n = 22) — орнидазол (тиберал) по 1 таб. 3 раза в день; №4 (n = 27) — тинидазол по 1 таб. 3 раза в день; №5 (n = 19) — ниморазол (наксоджин) по 1 таб. 2 раза в день; №6 (n = 32) — нифуратель (макмирор) по 2 таб. 3 раза в день; №7 (n = 22) — одновременно наксоджин по 1 таб. 2 раза и макмирор по 2 таб. 1 раз в день; №8 (n = 16) — одновременно тиберал по 1 таб. 2 раза и макмирор по 2 таб. 1 раз в день. Курс лечения у всех больных длился 12 суток. Для оценки эффективности разработанных схем химиотерапии использовались сроки клинической и бактериологической эффективности лечения больных. Для этих целей больные обследовались непосредственно после окончания курса химиотерапии (через 2 недели), а также через 1 месяц. Результаты сравнительной эффективности применения различных схем химиотерапии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты изучения сравнительной эффективности эмпирического применения антипротозойных препаратов в комплексной терапии трихомонадной инвазии и бактериоидной инфекции

Группы больных / Схемы терапии	Периоды обследования					
	После лечения (через 2 недели)			Через 1 месяц		
	КЭ*, %	БЭ**, %		КЭ*, %	БЭ**, %	
		<i>B. fragilis</i>	<i>T. vaginalis</i>		<i>B. fragilis</i>	<i>T. vaginalis</i>
Контрольная группа, плацебо (n = 26)	—	0	0	0	0	0
Опытная группа №1, метронидазол (n = 24)	50	41,7	25	62,5	41,7	25
Опытная группа №2, атрикан-250 (n = 18)	55,6	38,9	55,6	66,7	72,2	38,9
Опытная группа №3, тиберал (n = 22)	63,6	63,6	63,6	54,6	63,6	50
Опытная группа №4, тинидазол (n = 27)	90,7	48,1	40,7	27	44,4	10
Опытная группа №5, наксоджин (n = 19)	68,4	68,4	57,8	63,2	52,6	52,6
Опытная группа №6, макмирор (n = 32)	75	75	62,5	75	68,8	62,5
Опытная группа №7, наксоджин + макмирор (n = 22)	86,4	77,3	72,2	81,8	68,2	72,2
Опытная группа №8, тиберал + макмирор (n = 16)	87,5	87,5	87,5	75	93,8	68,8

Примечание: * КЭ — клиническая эффективность; ** БЭ — бактериологическая эффективность.

Изучение эффективности различных антибактериодных и антитрихомонадных препаратов и их комбинаций показало, что такие из них, как метронидазол и тинидазол обладают крайне низкой антибактериодной и антибактериодной активностью, что, вероятно, было обусловлено резистентностью к ним бактериодов и трихомонад. Даже после двухнедельного периода после окончания лечения бактериоды не обнаруживались в эякуляте лишь у 41,7% больных, в случаях применения для лечения метронидазола и у 44,4% — в случаях применения тинидазола. При этом, по данным иммунофлуоресцентных исследований, у большинства больных сохранялись в исследуемых материалах бактериоды с признаками патогенности, о чем свидетельствовало характерное утолщение их капсулы и яркое свечение. Не наблюдалось при этом и санации больных от трихомонад. Так, в случаях применения метронидазола бактериологическая эффективность во втором периоде наблюдения в отношении *T. vaginalis* наблюдалась у 41,7%, а при применении тинидазола — лишь у 44,4 % пациентов. Таким образом, санация данных возбудителей не наблюдалась у подавляющего большинства больных. Сравнительный анализ клинической и бактериологической эффективности показал, что в случаях применения атрикана-250 (опытная группа №2), уже после окончания лечения отмечалась средняя клиническая эффективность (55,6%), на фоне удовлетворительной бактериологической эффективности в отношении *B. fragilis* (38,5%) и *T. vaginalis* (55,6%). После полного курса лечения больных изученные показатели существенно не снижались и достигали схожих значений через 2 недели после окончания лечения, что также свидетельствовало о низкой эффективности данного препарата. Характерной особенностью в контрольной диагностике мочевого трихомониаза у мужчин через 2 недели после окончания лечения было то, что трихомонады обнаруживались преимущественно в секрете предстательной железы и эякуляте. В нативных препаратах они были в незначительном количестве, неподвижные или малоподвижные. Изучение эффективности тиберала в отношении бактериодов и трихомонад (группа больных №4), показало достаточно высокую его клиническую эффективность в первом и втором периодах обследования. Однако контрольное обследование больных через 2 недели после окончания лечения выявило лишь среднюю клиническую и бактериологическую (по 63,6%) эффективность. Почти у половины больных данный препарат оказался не эффективным в отношении бактериодов и трихомонад. В окрашенных препаратах также преобладали атипичные формы трихомонад, количество их было незначительным. Результаты изучения эффективности наксоджина показали, что по клинической и бактериологической эффективности он превосходит метронидазол, атрикан-250, тинидазол и близок по этим критериям с тибералом.

Однако, в отличие от тиберала, данный препарат в большинстве случаев плохо переносился пациентами (большинство из них предъявляли жалобы на тошноту, головокружение, шум в голове, заторможенность, раздражительность, снижение умственной работоспособности). В то же время применение для лечения препарата макмирор существенно повышало эффективность санации больных от бактериодов и трихомонад. Результаты исследований, проведенные сразу после курса химиотерапии, выявили высокую как клиническую (75%), так и бактериологическую эффективность в отношении бактериодов (75%), и в меньшей степени — в отношении трихомонад (62,5%). Эффективность данного препарата оказалась стабильной и достаточно высокой во 1-м и 2-м периодах обследования. При этом оказалось, что по отношению к трихомонадам макмирор менее эффективен, чем к бактериодам. Изучение эффективности применения макмирора, в отличие от наксоджина и других препаратов, выявило его хорошую переносимость и высокую эффективность. Количество рецидивов трихомонадно-бактериодной инфекции после лечения макмирором было значительно ниже, чем в случаях применения других препаратов. Однако, несмотря на это, мы не добились полной санации от бактериодов во втором периоде наблюдения у 31,2% и от трихомонад — у 37,5% пациентов. У таких больных в окрашенных препаратах метиленовым синим диагностировались «амебоидные» клетки трихомонад. Обнаружение данных возбудителей свидетельствовало о преобладании устойчивых к антипротозойным препаратам клеток, что и объясняло низкую эффективность антитрихомонадной терапии, несмотря на применение данных схем терапии.

С целью разработки более эффективных схем эмпирической терапии мы изучили также эффективность комбинированного применения макмирора с такими антипротозойными препаратами, как наксоджин (опытная группа №7) и тиберал (группа №8). Сравнительный анализ полученных результатов лечения выявил высокую эффективность данных комбинаций, о чем свидетельствовали высокие показатели клинической и бактериологической эффективности проводимой терапии. Об этом свидетельствовали значения изучаемых показателей эффективности терапии как в 1-м периоде наблюдения после завершения курса антибактериодной и антитрихомонадной терапии (77,3% и 72,2% соответственно), так и в отдаленном периоде после завершения курса лечения (68,2% и 72,2% соответственно).

Для оценки эффективности рационального применения антипротозойных и антибактериодных препаратов по варианту монотерапии, а также их комбинированного применения нами дополнительно были сформированы опытные группы больных с трихомонадно-бактериодной

хламидийной инфекцией. Всего было обследовано 108 пациентов. Всем больным этиотропные препараты назначались с учетом выявленной к возбудителям чувствительности. Так, опытная группа №9 ($n=18$) получала тиберал по 1 таб. 3 раза в сутки, группа №10 ($n=20$) получала макмирор по 2 таб. 3 раза в сутки, группа 3 раза в сутки, группа №11 ($n=22$) получала тиберал (1 таб. 2 раза в сутки) на фоне применения макмирора (2 таб. однократно в сутки). Сроки лечения у больных контрольной группы и всех опытных групп были одинаковы (12 суток). Клиническую и бактериологическую эффективность оценивали через 7 и 14 суток после завершения лечения. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты изучения сравнительной эффективности рационального применения антипротозойных препаратов в терапии трихомонадной инвазии

Группы больных / Схемы терапии	Периоды обследования			
	После лечения через 7 суток		Через 14 суток после лечения	
	КЭ, %	БЭ, %	КЭ, %	БЭ, %
Контрольная группа ($n=26$)	0	0	0	0
Опытная группа №9, тиберал ($n=18$)	100**	16/88,9*	16/88,9**	15/83,3**
Опытная группа №10, макмирор ($n=20$)	20/100**	20/100**	20/100**	20/100**
Опытная группа №11, макмирор + тиберал ($n=22$)	22/100**	22/100**	22/100*	20/90,9**
Опытная группа №12, макмирор + наксоджин ($n=22$)	18/100**	17/94,4*	16/88,9	16/88,9*

Примечание: * — достоверность различий с аналогичной опытной группой больных, лечение которых проводилось эмпирически ($P<0,05$); ** — достоверность различий с аналогичной опытной группой больных, лечение которых проводилось эмпирически ($P<0,01$).

Из представленных данных видно, что применение тиберала (группа №9) обеспечивало через 7 суток после завершения лечения 100% клиническую эффективность и в 88,9% — бактериологическую эффективность лечения. Данные показатели незначительно снижались через 14 суток после заверше-

ния лечения (88,9% и 83,3% соответственно). Назначение макмирора (группа №10) во все периоды наблюдения обеспечивало 100% клиническую и бактериологическую эффективность. Рецидивов инфекции у переболевших из данной группы не наблюдалось. Комбинированное применение макмирора с тибералом также оказалось высокоэффективным. В первом периоде наблюдения клиническая и бактериологическая эффективность составила 100%. Обследование пациентов через 2 недели после завершения лечения выявило у них 2 случая рецидива инфекции (бактериологическая эффективность составила 90,9%). Исследования, проведенные через 7 суток после завершения лечения у лиц опытной группы №12 (получали макмирор + наксоджин), выявило 100% клиническую и 94,4% бактериологическую эффективность. Снижение этих показателей наблюдалось во втором периоде обследования больных. Так, у 4 пациентов наблюдались рецидивы инфекции (бактериологическая эффективность составила 88,9%).

Полученные нами данные свидетельствуют о существенной роли хламидийно-бактероидно-трихомонадных ассоциаций в поддержании хронического воспаления в мочеполовых органах. При этом необходимо учитывать, что возможно развитие генерализации хламидийной инфекции из первичных урогенитальных очагов на фоне снижения функции иммунной системы и дисбактериоза кишечника, что было нами ранее установлено [7]. Доказано, что *T. vaginalis*, проникнув в организм, в дальнейшем через межклеточные пространства могут проникать в субэпителиальную соединительную ткань, а также лимфогенно, через множественную сеть лимфатических щелей. При этом трихомонадами продуцируется фермент гиалуронидаза, который обеспечивает разрыхление тканей и таким образом способствует проникновению в межклеточные пространства токсических продуктов обмена, продуцируемых представителями сопутствующей микрофлоры [2].

Основными этиотропными средствами в лечении трихомониаза были и остаются производные 5-нитроимидазола. Наиболее широко применяются следующие его представители: метронидазол, тенонитразол, ниморазол, орнидазол, тинидазол, секнидазол. Эти препараты относятся к ДНК-тропным лекарственным средствам с избирательной активностью по отношению к микроорганизмам, имеющим нитроредуктазы. После проникновения нитроимидазола в микробную клетку под влиянием клеточных редуктаз препарат превращается в метаболиты, разрушающие нуклеиновые кислоты [4]. Кроме производных 5-нитроимидазола, для лечения урогенитального трихомониаза используются нитрофураны. Помимо антипротозойного действия, нитрофураны

обладают активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, демонстрируют антимикотическую активность, увеличивают поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы человека, усиливают фагоцитоз. Механизм действия этой группы препаратов основан на способности нарушать процесс клеточного дыхания микроорганизмов, ингибируя у них синтез ДНК (в меньшей степени — РНК). В процессе внутриклеточной трансформации образуются метаболиты нитрофуранов, оказывающие цитостатическое действие. В зависимости от структуры соединения, концентраций и экспозиции препараты способны оказывать бактерицидное и бактериостатическое действие. Назначение нитрофуранов для лечения трихомонадной инвазии является следствием сообщений о выделении штаммов трихомонад, устойчивых к метронидазолу [1,2,5]. Одна из причин устойчивости трихомонад связана с анаэробными бактериями, которые осуществляют «захват» нитро-радикала: при этом происходит «нейтрализация» действия метронидазола до того, как он успел подействовать на простейшее. Сопутствующие трихомониазу бактерии (*S. epidermidis*, *E. faecalis*) восстанавливают нитраты [3]. Из нитрофуранов наиболее оправдано использование макмирора при лечении вялотекущего хронического трихомониаза, особенно в тех случаях, когда из анамнестических данных следует, что больной в прошлом неоднократно принимал препараты из группы 5-нитроимидазолов. Применение макмирора в качестве монотерапии показано в тех случаях, когда лечение 5-нитроимидазолами невозможно, например, в случаях имеющейся гиперчувствительности, которая обычно перекрестна ко всем препаратам этой группы [5].

Выводы

Таким образом, на основании анализа сравнительных данных, полученных при изучении клинической и бактериологической эффективности эмпирического и рационального применения (с учетом чувствительности выделенных трихомонад к этиотропным препаратам и их комбинациям) современных антипротозойных препаратов у больных с микс-ИППП-инфекцией можно сделать следующие выводы. Разрабатывая схемы эмпирической этиотропной терапии больных с хронической трихомонадной инвазией необходимо учитывать низкую эффективность таких препаратов, как метронидазол, тинидазол и атрикан-250. Тиберал и наксоджин обеспечивают среднюю клиническую и бактериологическую эффективность лечения. Их

эффективность существенно повышается в комбинациях с макмирором. Аналогичные особенности выявлены и в лечении бактериоидной инфекции у данной категории больных, что указывает на возможность одновременного лечения этих двух инфекций. Применение для лечения хронической трихомонадной инвазии этиотропных препаратов, а также их комбинаций с макмирором после предварительного выявления к ним *in vitro* максимальной чувствительности у трихомонад обеспечивает максимальную клиническую и бактериологическую эффективность. Рациональная терапия превосходит по показателям клинической и бактериологической эффективности эмпирическую терапию. Препаратом выбора в таких случаях является макмирор. В случаях низкой чувствительности к нему трихомонад наиболее удачным вариантом его применения является комбинация макмирор + тиберал и несколько менее — макмирор + наксоджин.

Литература

1. Белькова Ю.А. Общие подходы к терапии инфекции, вызванной резистентными к метронидазолу штаммами *Trichomonas vaginalis* / Ю.А. Белькова, С.Н. Козлов // Фарматека. — 2007. — №10. — С.20 — 24.
2. Ермоленко Д.К. Урогенитальный трихомониаз: пособие для врачей. / Д.К. Ермоленко, В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, Т.С. Смирнова, Ю.Ф. Захаркин. — СПб.; Великий Новгород, 2007. — 96 с.
3. Кисина В.И. Урогенитальный трихомониаз: терминология, классификация, лечение // *Consilium medicum*. — 2002. — Т.4, №5. — С.21 — 23.
4. Клименко Б.В. Трихомониаз мужчин, женщин и детей / Б.В. Клименко, Э.Р. Авазов, В.Б. Барановская, М.С. Степанова. — СПб.: Сюжет, 2001. — 192 с.
5. Перламутров Ю.Н. Эффективность применения макмирора у больных рецидивирующим мочеполовым трихомониазом / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Клиническая дерматология и венерология. — 2007. — №6. — С. 44 — 47.
6. Протокол ведения больных «Урогенитальный трихомониаз» (утв. Министерством здравоохранения и социального развития РФ 14 января 2005 г.) // Пробл. стандартизации в здравоохранении. — 2005. — № 2. — С. 130 — 149.
7. Позняк А.А. Распространенные формы мочеполового хламидиоза у лиц молодого возраста: диагностика, клиника, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2003. — 39 с.
8. Теличко И.Н. Диагностика и лечение трихомоноза: микробиологические и иммунологические аспекты: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.Н. Теличко. — СПб., 2007. — 46 с.
9. Swygard H. Trichomoniasis: clinical manifestations, diagnosis, management / H. Swygard, A.C.Sena, M.M.Hobbs et al. // *Sex. Transm. Infect.* — 2004. — Vol.80. — P.91 — 95.
10. Taru Meri I.T. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to Metronidazole: Report of the First Three Cases from Finland and Optimization of In Vitro Susceptibility Testing under Various Oxygen Concentrations / I.T. Taru Meri, Sakari Jokiranta, I. Lauri Suhonen et al. // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2000. — Vol.38. — №2. — P.763 — 767.

Контактная информация:

Сигорчук С.Н. Тел. 8(901) 300-23-62, E-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ПЕНИЦИЛЛИНУСТОЙЧИВЫХ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Т.А. Савинова¹, О.Ю. Филимонова², С.А. Грудина³, С.В. Сидоренко⁴

¹ Федеральное государственное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва

² Кафедра микробиологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

³ Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

⁴ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург,

Genetic diversity of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

T.A. Savinova¹, O.Y. Filimonova², S.A. Grudinina³, S.V. Sidorenko⁴

¹ Research Center of Medical Agents Evaluation, Moscow

² Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

³ Federal Antibiotic Research Center, Moscow

⁴ Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg

Резюме. Методом мультилокусного секвенс-типирования (MLST) были изучены 55 штаммов *Streptococcus pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину, полученных от пациентов с инфекциями дыхательных путей в 2003–2007 гг., в различных регионах России. Десять штаммов были идентифицированы методом MLST как *Streptococcus «viridians» group*. Среди оставшихся 45 штаммов 33,3% (n=15) относились к глобально распространенному клональному комплексу 81 (CC81) и проявляли ассоциированную устойчивость к макролидам, тетрациклину, а также хлорамфениколу, три штамма были дополнительно устойчивы к левофлоксацину. К клональному комплексу 271 относились 5 (11,1%) штаммов, к 315 – 4 (8,9%), к 414 – 3 (6,7%), к клональным комплексам 156, 280, 1012 – по 2 (4,4%). Штаммы клональных комплексов 271 и 315 характеризовались высокой частотой ассоциированной устойчивости к макролидам. Двенадцать клональных комплексов были представлены единственными изолятами. Таким образом, более 50% пневмококков, проявляющих сниженную чувствительность к пенициллину, относились к трем глобально распространенным клональным комплексам. Наиболее вероятным представляется импорт этих клонов из других регионов мира и их распространение на территории России.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, мультилокусное секвенс-типирование.

Abstract. Fifty five *Streptococcus pneumoniae* isolates with reduced susceptibility to penicillin, obtained from patients with respiratory tract infections during 2003 – 2007, were analyzed by MLST. Ten isolates were identified by MLST as *Streptococcus «viridians» group*. Among the remaining isolates 33,3% (n=15) belonged to global clonal complex CC81 and demonstrated reduced susceptibility to macrolides, tetracyclines and chloramphenicol, three isolates were additionally resistant to levofloxacin. Clonal complex CC271 was represented by 5 isolated (11,1%), CC315 – by 4 (8,9%), CC315 – by 3 (6,7%), CC156, CC280 and CC1012 were represented by 2 (4,4%) isolates each. Isolates of clonal complexes 271 and 315 demonstrated high level of associated resistance to macrolides. Twelve clonal complexes were represented by single isolates. More than 50% of isolates with reduced susceptibility to penicillin belonged to three global clonal complexes. Probably these clonal complexes were imported to Russia from other geographical regions.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, multilocus sequence typing.

Введение

Основу этиотропной терапии пневмококковых инфекций как легких и склонных к спонтанному разрешению (отит, синусит), так и тяжелых и жизнеугрожающих (менингит) составляют бета-лактамы антибиотиков. Внедрение в медицинскую

практику пенициллина позволило снизить летальность от пневмококковых пневмоний с 35% – 30% до 8% – 5% [1], а при бактериемических формах пневмококковых инфекций – с 85% до 15% [2].

Вместе с тем, распространение среди *S. pneumoniae* устойчивости к бета-лактамам

антибиотикам вызывает реальное беспокойство. Первые пенициллин-резистентные пневмококки были выделены в Австралии в 1967 г. [3]. В последующие годы началось быстрое распространение резистентности в различных регионах мира, но к настоящему времени ее уровень в большинстве регионов, вероятно, стабилизировался [4]. В XXI веке на замедление распространения резистентности, скорее всего, начали влиять массовая антипневмококковая вакцинация [5] и мероприятия, направленные на снижение потребления антибиотиков [6]. В московском регионе в период с 1998 по 2003 гг. частота распространения штаммов, не чувствительных к пенициллину, колебалась в пределах 10,9% – 23,8%, без четко выраженной тенденции к росту или снижению резистентности [7].

Закономерности распространения антибактериальной резистентности среди пневмококков во многом определяются особенностями структуры популяции этих бактерий. Данные об этой структуре удалось получить после разработки и внедрения метода — мультилокусного сиквенс-типирования (Multilocus Sequence Typing — MLST) [8].

Метод заключается в секвенировании определенного набора «генов домашнего хозяйства» (обычно 6 – 7 генов), имеющих достаточное число аллелей (более 10), характеризующихся медленным накоплением мутаций и селективно нейтральных. Каждой известной аллели присваивают номер. Штаммы бактерий, и в частности пневмококков, характеризуют уникальной комбинацией аллелей, которую определяют как сиквенс-тип. Важнейшим преимуществом метода мультилокусного сиквенс-типирования является наличие международной базы данных, позволяющей хранить информацию о всех известных сиквенс-типах, пополнять ее и в режиме on-line сравнивать собственные данные с накопленными ранее. База данных размещена на веб-сайте: www.mlst.net.

Для анализа данных, получаемых при MLST типировании, используется кластерный анализ, предложено несколько алгоритмов, наиболее популярный из них (eBURST) реализован в виде общедоступной программы на веб-сайте (www.mlst.net). Популярность этой программы во многом объясняется возможностью выявления эволюционных связей (предшественник — потомок) в бактериальных популяциях, а также выделения клональных комплексов — групп сиквенс-типов, объединенных общим происхождением.

Анализ результатов MLST выявил клональный состав популяции пневмококков, циркулирующих на Земле. Большинство изученных штаммов входит в состав клональных комплексов, некоторые из них отличаются глобальным распространением и большим количеством изолятов, другие представлены единичными изолятами, выделенными в ограниченных регионах.

Уровень резистентности пневмококков к бета-лактамам и другим препаратам определяется двумя процессами: формированием *de novo* и селекцией мутаций и распространением устойчивых клонов. Выявление преваляирования в конкретное время в определенном географическом регионе того или иного процесса имеет значение для оптимизации эмпирической терапии, прогнозирования динамики распространения резистентности и разработке мер по ее сдерживанию.

Цель исследования

Настоящее исследование посвящено оценке клонального родства пневмококков со сниженной чувствительностью к пенициллину, циркулирующих в различных регионах России.

Задачи исследования. Для реализации указанной цели из выборки штаммов *S. pneumoniae*, полученных в ходе многоцентровых исследований, были отобраны изоляты со сниженной чувствительностью к пенициллину. Отобранные изоляты были изучены методом MLST.

Материалы и методы исследования

Штаммы. В исследование включены 55 штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину (МПК $\geq$ 0,06 мкг/мл), выделенные в течение 2003–2007 гг. в лабораториях лечебных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Томска, Иркутска и Владивостока от пациентов с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (отит, синусит, тонзиллофарингит, обострение хронического бронхита и пневмония). Источниками выделения бактерий были: мокрота, аспираты из синуса и среднего уха, мазки из зева, кровь, спинно-мозговая и плевральная жидкости и др.

Серотипирование. Определение серотипов части пневмококков проводили в реакции набухания со специфическим антисыворотками производства Statens Serum Institute, Copenhagen, Denmark в соответствии с инструкцией изготовителя.

MLST типирование. Включенные в исследование штаммы *S. pneumoniae* проверяли на чистоту культуры и правильность идентификации, на основании культуральных, тинкториальных свойств, чувствительности к оптохину и желчи. Микроорганизмы культивировали на агаре «Columbia» (BioMerieux, Франция) с добавлением 5% дефибрированной бараньей крови. Инкубация проводилась в течение 24-х часов в атмосфере с содержанием CO₂ 3-7% при температуре +37°C. Полученные в процессе культивирования клетки *S. pneumoniae* использовали для выделения ДНК при помощи набора «ДНК — экспресс» (ООО НПФ «Литех», Россия), в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Для MLST типирования (амплифицировали внутренние фрагменты генов «домашнего хо-

зайства»: *aroE* (шикимат дегидрогеназа), *gdh* (глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа), *gki* (глюкоз киназа), *recP* (транскетолаза), *spi* (сигнальная пептидаза I), *xpt* (ксантин фосфорибозил трансфераза), *ddl* (D-аланин-D-аланин лигаза). Использовали праймеры и условия амплификации, приведенные на веб-сайте: www.mlst.net.

Для дефосфорилирования 5'-концевых фосфатных групп ДНТФ, не израсходованных в процессе амплификации, ПЦР-продукты обрабатывали щелочной фосфатазой арктических креветок (Fermentas, Литва). Для этого ампликоны инкубировали с добавлением смеси (5 мкл), содержащей 66 мМ Tris-HCl (pH 9,0), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 2 мМ MgCl₂ и 0,5 ед. щелочной фосфатазы, при 37°C в течение 20 минут с последующей инактивацией фермента прогреванием в течение 10 минут при 85°C.

Определение нуклеотидной последовательности продуктов амплификации проводили модифицированным методом Сенгера с использованием прибора ABI Prism® 3100 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США; «Hitachi» Япония) в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Полученные нуклеотидные последовательности внутренних фрагментов генов, («генов домашнего хозяйства»), сравнивали с базой аллелей (www.mlst.net). При полном совпадении нуклеотидной последовательности исследуемого изолята с последовательностью, имеющейся в базе данных, аллели присваивали соответствующий номер. На основании комбинации номеров аллелей изоляту присваивали номер сиквенс-типа (sequence type — ST). Номера для новых аллелей и сиквенс-типов после анализа экспериментальных данных присваивал куратор базы данных.

Для визуализации клональных связей в изученной коллекции штаммов *S. pneumoniae* использовали программу eBURST (<http://eburst.mlst.net>). Группы изолятов, обладающих шестью одинаковыми из семи аллелей, объединяли в клональные комплексы (clonal complexes — CC).

Результаты и их обсуждение

Нуклеотидные последовательности фрагментов семи генов «домашнего хозяйства» были получены для 55 штаммов, все они были идентифицированы классическими микробиологическими методами как *S. pneumoniae*, однако при MLST типировании 10 из них были отнесены к стрептококкам группы «viridians» и исключены из дальнейшего анализа. Среди оставшихся 45 штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину было выявлено 22 различных сиквенс-типа (ST) и 16 клональных комплексов (CC). Семь сиквенс-типов были представлены более чем одним изолятом. Фенотипические характеристики этих штаммов представлены в таблице 1.

Все серологически типированные штаммы CC18 относились к серотипу 23F, из них 12 обладали одинаковым профилем резистентности: были устойчивыми/промежуточными к пенициллину, эритромицину, тетрациклину и хлорамфениколу. Три изолята дополнительно имели устойчивость к левофлоксацину. Генотипические характеристики проанализированных штаммов также показали высокую степень однородности выборки: все изоляты имели детерминанты резистентности к макролидным антибиотикам — гены *mefE* и *ermB* (что согласуется с фенотипическими данными).

Вторым по количеству изолятов был CC271, включающий в себя ST236 (n=3), ST651 (n=1) и ST271 (n=1). Несмотря на небольшую выборку, CC271 оказался фенотипически неоднородным: три изолята обладали ассоциированной устойчивостью к эритромицину и тетрациклину, один был устойчив к тетрациклину. Интересно, что устойчивость к эритромицину у двух изолятов была обусловлена наличием обеих детерминант резистентности — генов *ermB* и *mefE*, а у третьего — присутствием только *mefE*.

Все четыре изолята CC315 обладали сходным профилем резистентности (были высокоустойчивы к эритромицину, тетрациклину и умеренноустойчивы к пенициллину). Резистентность к эритромицину обуславливалась наличием гена *ermB* (во всех случаях *mef*-ген отсутствовал). Таким образом, 315 ST в целом был однороден как по фенотипическим признакам, так и по генотипу.

Изоляты, относящиеся к клональному комплексу 41,4 были представлены одним сиквенс-типом (ST1500), обладали фенотипической и генотипической однородностью.

Изоляты, относящиеся к клональным комплексам CC156 (ST143 и ST790), CC156 (ST239) и CC1012 (ST1012), имели различающиеся в пределах каждого сиквенс-типа профили резистентности, несмотря на небольшое количество представителей (по 2 изолята каждый).

Еще 12 известных клональных комплексов (и соответствующих сиквенс-типов) были представлены единственными штаммами, они отличались невысоким уровнем устойчивости к пенициллину и низкой частотой ассоциированной устойчивости к антибактериальным препаратам других групп.

MLST в настоящее время рассматривается как наиболее точный метод дифференцировки стрептококков и идентификации *S. pneumoniae* [9]. Среди 55 штаммов, которые по классическим фенотипическим признакам следовало отнести к пневмококкам, 10 относились к группе «зеленящих» стрептококков. Ошибки в идентификации пневмококков могут привести к завышению данных о распространении пенициллин-резистентности среди этих микроорганизмов.

Таблица 1

**Характеристика изолятов, относящихся
к наиболее распространенным клональным комплексам**

СС	ST	n	Серотип	МПК антибиотиков, мкг/мл					Генотип устойчивости к макролидам	Регионы
				Пенициллин	Эритромицин	Левифлоксацин	Тетрациклин	Хлорамфеникол		
81 (n = 15, 33,3%)	81	2	23F	0,125 – 0,25	>32	1	16	16	ermB + mefE	Москва (n = 14), Владивосток (n = 1)
		7	23F	2 – 8	32≥32	1 – 2	4≥32	16		
		3	—	2 – 8	>32	2	16	32		
		1	23F	4	>32	4	8	16		
		2	—	4	>32	8	16	32		
271 (n = 5, 11,1%)	236	1	19F	4	>32	0,5	16	2	ermB + mefE	Москва (n = 2) Владивосток (n = 2) Иркутск (n = 1)
		1	—	2	0,25	1	32	2		
		1	—	0,25	<0,015	0,5	0,125	2		
	271	1	—	1	>32	1	32	4	ermB + mefE	
	651	1	19F	2	2	1	32	2	mefE	
315 (n = 4, 8,9%)	315	2	6B	0,125	>32	1	32	4	ermB	Москва (n = 2) Иркутск (n = 2)
		2	—	0,125	>32	1	32	4		
414 (n = 3, 6,7%)	1500	1	23F	0,125	0,03	1	0,125	2		Москва (n = 2) Иркутск (n = 1)
		2	—	0,125	0,03	1	0,06	2		
156 (n = 2, 4,4%)	790	1	—	2	>32	1	0,25	4	ermB	Москва (n = 1) Санкт- Петербург (n = 1)
	143	1	—	4	>32	1	>32	2		
280 (n = 2, 4,4%)	239	1	—	1	0,125	1	16	2		Санкт- Петербург (n = 1) Томск (n = 1)
	239	1	—	0,25	0,03	2	0,5	8		
1012 (n = 2, 4,4%)	1012	1	—	0,5	≤0,007	0.5	8	2		Москва (n = 1) Санкт- Петербург (n = 1)
	1012	1	—	0,5	8	1	4	8		

Среди 45 изученных штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину 15 относились к СС81 (все ST81), серотипу 23F. Первый представитель этого клонального комплекса впервые был описан в Испании в 80-х годах прошлого века [10], типовым штаммом для этой генетической группы в международной коллекции является *S. pneumoniae*^{Spain23F}. В настоящее время клон рассматривают как пандемичный, в конце 90-х годов в США к нему относились до 40% штаммов, проявлявших сниженную чувствительность к пенициллину [11]. Для штаммов, относящихся к СС81, характерно наличие ассоциированной

устойчивости к тетрациклинам, хлорамфениколу, макролидам, описано также появление устойчивости к фторхинолонам [12 – 13]. Хотя большинство штаммов СС81 относятся к 23F серотипу, описаны случаи переключения на серотипы 14, 19A и 19F [14 – 16]. Штаммы СС81 отличаются незначительной вирулентностью и выделяются в основном при бессимптомном носительстве [17 – 18].

Особенностью штаммов ST81, распространенных в России, является наличие двух генов устойчивости к макролидным антибиотикам (*ermB* + *mefE*). Штаммы ST81 с таким генотипом ранее описывали в Юго-Восточной Азии и Южной Африке [19], для

штаммов этого сиквенс-типа, циркулирующих в Европе и Северной Америке, характерно сохранение чувствительности к макролидным антибиотикам.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить импорт множественно-устойчивого клона *S. pneumoniae* из Юго-Восточной Азии и его распространение на территории России. Независимое формирование указанного клона на территории России представляется маловероятным.

Клональный комплекс 271, представленный в России сиквенс-типами 236, 271 и 651, наиболее широко распространен в Юго-Восточной Азии (54,3%), однако достаточно часто он встречается и в других географических регионах. Причем, как в Европе, так и в Азии доминантным является мультирезистентный фенотип (пенициллин-, эритромицин-, тетрациклиноустойчивый). Три из пяти обнаруженных в ходе данного исследования штаммов относятся к этому фенотипу. Наиболее вероятным представляется не локальное формирование этого клона в России, а его импорт из других географических регионов.

По данным базы www.mlst.net, ST315 наиболее часто встречается на территории Европы (преимущественно в Польше) с преобладающим пенициллин-, эритромицин- и тетрациклин-резистентным фенотипом. Большинство штаммов из базы данных демонстрирует умеренную резистентность к пенициллину (МПК = 0,125–0,25 мкг/мл) при повышенных уровнях устойчивости к эритромицину (МПК > 2 мкг/мл). Все изоляты ST 315, проанализированные в ходе данной работы, обладают таким же фенотипом.

В Москве и Санкт-Петербурге было обнаружено по одному штамму CC156 (ST143, ST790). Первый штамм, относящийся к CC156 (предполагаемый предшественник всей группы – ST156), был обнаружен в Испании в 1988 г. [20]. К CC156 относится штамм *S. pneumoniae*, вызывающий острые отиты у детей в США и проявляющий устойчивость ко всем клинически значимым антипневмококковым препаратам (штамм Legasy, ST2722) [21]. Российские штаммы этого клонального комплекса отличаются от общего предшественника по двум и трем из семи локусов, используемых при MLST типировании, для них также не характерна множественная устойчивость.

Другие сиквенс-типы, представленные среди изученных штаммов двумя изолятами (ST414, ST1012, ST239) или единственными находками, не относятся к глобально распространенным клоном.

Таким образом, более 50% штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину, циркулирующих в России, относились к трем глобальным клональным комплексам (CC81, CC271 и CC315). Независимое формирование перечисленных кло-

нальных комплексов на территории России маловероятно, скорее всего, произошел их импорт из других географических регионов. Конечно, следует отметить, что экстраполировать полученные данные на всю территорию России можно с крайней осторожностью, поскольку большинство штаммов было получено от пациентов из Москвы.

Полученные данные имеют определенное значение для оценки перспективности антипневмококковой вакцинации. Несмотря на то, что серологическое типирование было осуществлено не для всех штаммов, можно со значительной долей вероятности утверждать, что штаммы, входящие в наиболее распространенные клональные комплексы пенициллиноустойчивых пневмококков, будут перекрываться 7-валентной конъюгированной антипневмококковой вакциной, а также 23-валентной полисахаридной вакциной. Так, штаммы CC81 относятся к 23F серотипу, CC217 – к 19F серотипу, а cc315 – к 6B серотипу. Без сомнения вакцинацию следует рассматривать как перспективное и реальное направление деятельности по сдерживанию распространения антибактериальной резистентности.

Выводы

1. Устойчивость к пенициллину *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории России, связана преимущественно с распространением глобальных, множественно-устойчивых клональных комплексов этих бактерий.

2. Поскольку большинство множественно-устойчивых штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих на территории России, относятся к «вакцинным», массовую антипневмококковую вакцинацию следует рассматривать как действенный и перспективный путь сдерживания распространения антибактериальной резистентности среди этих бактерий.

Литература

1. Austrian R. Pneumococcus and the Brooklyn connection / R. Austrian // Am. J. Med. - 1999. - V.107, № 1A. - P. 2S–6S.
2. Metlay J.P. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia / J.P. Metlay, J. Hofmann, M.S. Cetron, M.J. Fine, M.M. Farley, C. Whitney, R.F. Breiman // Clin. Infect. Dis. - 2000. - Vol.30, № 3. - P.520–528.
3. Hansman D. A resistant pneumococcus / D. Hansman, M.M. Bullen // Lancet. - 1967. - Vol. 290, № 7509. - P. 264–265.
4. Low D.E. Changing trends in antimicrobial-resistant pneumococci: it's not all bad news / D.E. Low // Clin. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 41, Suppl 4. - P. S228–233.
5. Richter S.S. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States 2004–2005 / S.S. Richter, K.P. Heilmann, C.L. Dohrn, F. Riahi, S.E. Beekmann, G.V. Doern // Clin. Infect. Dis. - 2009. - Vol. 48. № 3. - P. e23–e33.

6. Sabuncu E. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007 / E. Sabuncu, J. David, C. Bernede-Bauduin, S. Pepin, M. Leroy, P.-Y. Boelle, L. Watier, D. Guillemot // *PLoS. Med.* — 2009. — Vol. 6. — № 6. — P. 184
7. Грудина С.А. Динамика распространения антибиотикорезистентности среди *Streptococcus pneumoniae* в Москве в период с 1998 по 2003 гг. / С.А. Грудина, С.В. Сидоренко, В.В. Федорчук, Л.К. Катосова, Н.А. Фатова, Л.В. Еремина, Н.М. Фурлетова, Н.С. Ютаонова // *Антибиотики и химиотерапия.* — 2004. — Т. 49. — № 4. — С. 25–34.
8. Enright M.C. A multilocus sequence typing scheme for *Streptococcus pneumoniae*: identification of clones associated with serious invasive disease / M.C. Enright, B.G. Spratt // *Microbiology.* — 1998. — Vol. 144. — № 11. — P. 3049–3060.
9. Hanage W.P. Using multilocus sequence data to define the pneumococcus / W.P. Hanage, T. Kaijalainen, E. Herva, A. Saukkoriipi, R. Syrjanen, B.G. Spratt // *J. Bacteriol.* — 2005. — Vol. 187. — № 17. — P. 6223–6230.
10. Munoz R. Intercontinental spread of a multiresistant clone of serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* / R. Munoz, T.J. Coffey, M. Daniels, C.G. Dowson, G. Laible, J. Casal, R. Hakenbeck, M. Jacobs, J.M. Musser, B.G. Spratt et al // *J. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 164. — № 2. — P. 302–306.
11. Corso A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing respiratory disease in the United States / A. Corso, E.P. Severina, V.F. Petruk, Y.R. Mauriz, A. Tomasz // *Microb. Drug. Resist.* — 1998. — Vol. 4. — № 4. — P. 325–337.
12. Pletz M.W. Levofloxacin-resistant invasive *Streptococcus pneumoniae* in the United States: evidence for clonal spread and the impact of conjugate pneumococcal vaccine / M.W. Pletz, L. McGee, J. Jorgensen, B. Beall, R.R. Facklam, C.G. Whitney, K.P. Klugman // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48. — № 9. — P. 3491–3497.
13. Reinert R.R. Molecular epidemiology of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates in Europe / R.R. Reinert, A. Ringelstein, M. van der Linden, M.Y. Cil, A. Al-Lahham, F.J. Schmitz // *J. Clin. Microbiol.* — 2005 — Vol. 43. — № 3. — P. 1294–1300.
14. Klugman K.P. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance / K.P. Klugman // *Lancet Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 1. — № 2. — P. 85–91.
15. Coffey T.J. Serotype 19A variants of the Spanish serotype 23F multiresistant clone of *Streptococcus pneumoniae* / T.J. Coffey, M.C. Enright, M. Daniels, P. Wilkinson, S. Berron, A. Fenoll, B.G. Spratt // *Microb. Drug Resist.* — 1998. — Vol. 4. — № 1. — P. 51–55.
16. Coffey T.J. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of *Streptococcus pneumoniae* / T.J. Coffey, M.C. Enright, M. Daniels, J.K. Morona, R. Morona, W. Hryniewicz, J.C. Paton, B.G. Spratt // *Mol. Microbiol.* — 1998. — Vol. 27. — № 1. — P. 73–83.
17. Brueggemann A.B. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential / A.B. Brueggemann, D.T. Griffiths, E. Meats, T. Peto, D.W. Crook, B.G. Spratt // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 187. — № 9. — P. 1424–1432.
18. Sjöström K. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen / Sjöström K, Spindler C, Örtqvist A, Kalin M, Sandgren A., Kuhlmann-Berenzon S, Henriques-Normark B // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 42. — № 4. — P. 451–459.
19. Farrell D.J. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with erm(B) and mef(A) resistance / D.J. Farrell, S.G. Jenkins, S.D. Brown, M. Patel, B.S. Lavin, K.P. Klugman // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 11. — № 6. — P. 851–858.
20. Zhou J. Identification of the major Spanish clones of penicillin-resistant pneumococci via the Internet using multilocus sequence typing / J. Zhou, M.C. Enright, B.G. Spratt // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38. — № 3. — P. 977–986.
21. Pichichero M.E., Casey J.R. Emergence of a multi-resistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. / M.E. Pichichero, J.R. Casey // *JAMA.* — 2007. — Vol. 298. — № 15. — P. 1772–1778.

Контактная информация:

Сидоренко С.В. Тел.: 89633160808 E-mail: sidorserg@yandex.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭНТЕКАВИР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко¹, И.С. Аликан¹, О.Ю. Емельянова¹, Т.А. Стасишкис², А.Ю. Ковеленов²

¹ НИИ гриппа СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург

² Центр профилактики и борьбы со СПИД
и инфекционными заболеваниями Ленинградской области

Experience of entecavir therapy in chronic hepatitis B

E.V. Esaulenko¹, I.S. Alikjan¹, O.Y. Emelyanjva¹, T.A. Stasishkis², A.Y. Kovelonov²

¹ Research Institute of Influenza Northwestern Branch Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg

² Centre of prevention and struggle with AIDS
and infectious diseases, Leningrad Region

Резюме. Энтекавир — мощный и селективный аналог гуанозина, продемонстрировавший значимую противовирусную активность к вирусу гепатита В. Оценивалась эффективность и переносимость препарата энтекавир у больных с хроническим гепатитом В. Энтекавир назначался в дозе 0,5 мг раз в день, ежедневно, в течение 52 недель 20 пациентам с хроническим гепатитом В, ранее не получавшим терапию. Оценивали уровень активности печеночных ферментов, наличие серологических маркеров и HBV DNA на 12 нед., 24 нед. и 52 нед. терапии. Нормализация активности аланинаминотрансферазы (норма: у женщин < 31 МЕ/мл, у мужчин < 40 МЕ/мл) определена в 90 % (18/20), 85 % (17/20) и 85 % (17/20) случаев на 12, 24 и 52 неделях терапии. Уровень HBV DNA <300 копий/мл (в полимеразной цепной реакции) установлен у 95 % пациентов на 12, 24 и 52 неделях терапии. Вирусологического прорыва на фоне терапии не регистрировалось. Таким образом, энтекавир хорошо индуцирует вирусологический и биохимический ответы у больных хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, терапия, энтекавир.

Abstract. Entecavir is a potent and selective guanosine analogue that has demonstrated a significant antiviral efficacy against hepatitis B virus. The purpose of this article was to characterize the response to entecavir and its portability. **METHODS:** We administered 0.5 mg of entecavir once daily for 52 weeks to 20 naive chronic hepatitis B patients. We measured the levels of liver enzymes, serological markers, and serum HBV DNA at 12-weeks, 24-weeks and 52-weeks. **RESULTS:** Normalization of serum alanine aminotransferase levels (normal range: women <31 IU/mL, men <40 IU/mL) was observed in 90 % (18/20), 85 % (17/20), and 85 % (17/20) of patients after 12, 24 and 52 weeks of therapy. HBV DNA levels of <300 copies/mL (as evaluated by polymerase chain reaction) were observed in 95 %, 95 % and 95 % of patients after 12, 24 and 52 weeks. Viral breakthrough was not observed. **CONCLUSIONS:** Entecavir induced excellent biochemical and virologic responses in chronic hepatitis B patients.

Key words: chronic hepatitis B, therapy, entecavir.

Введение

В настоящее время в мире зарегистрировано более 350 млн случаев хронического гепатита В (ХГВ). Примерно у 20% больных при естественном течении заболевания развивается цирроз печени, осложнения которого вносят немалый вклад в связанную с гепатитом смертность. Смертность в исходе ХГВ до настоящего времени остается высокой, занимая 10-е место среди основных причин смерти в мире [5]. Ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 900 тыс. случаев летальных исходов от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [2] из числа больных, не получавших противовирусную терапию.

Совершенная по эффективности и рентабельности противовирусная терапия, способная привести

к элиминации вируса и полному выздоровлению больного, в настоящее время отсутствует. До 2007 года арсенал противовирусных терапевтических средств был весьма ограничен и содержал два варианта препаратов — интерферона-α и ламивудина [6,12]. Интерферон-α широко используется для терапии ХГВ, начиная с 1980 года и по настоящее время. Противовирусное и иммуномоделирующее действие интерферонов, особенно его пролонгированных форм, доказано и хорошо известно врачам практического здравоохранения [10]. При лечении препаратами интерферонов обсуждается также возможность прямого антифибротического действия препарата, не связанного с подавлением вирусной репликации, однако клиническое значение этого эффекта не ясно. Клинические исследования

по применению ламивудина в терапии данного заболевания показали, что короткий терапевтический курс в случае отсутствия ответа на терапию не эффективен, а длительный — невозможен из-за развития в большинстве случаев резистентности к данному препарату [7, 8].

Таким образом, проблема терапии ХГВ остается весьма актуальной, а поиск эффективных фармакологических средств продолжается. Последнее десятилетие ознаменовалось представлением новой стратегии терапии ХГВ: на смену ламивудину пришли новые аналоги нуклеоз(т)идов. В 2007 году на территории РФ зарегистрированы и разрешены к применению два препарата, которые быстро завоевали место на фармацевтическом рынке и начали применяться врачами, занимающимися терапией ХГВ: энтекавир и телбивудин.

Энтекавир является аналогом нуклеозида гуанозина с мощной и селективной активностью в отношении HBV полимеразы. Энтекавир фосфорилируется с образованием активного трифосфата, имеющего внутриклеточный период полужизни 15 часов. Путем конкуренции с естественным субстратом энтекавир трифосфат ингибирует все 3 функциональные активности вирусной полимеразы: прайминг, обратную транскрипцию негативной цепи ДНК из прегеномной и РНК и синтез позитивной нити ДНК.

Цель исследования

Оценить эффективность и переносимость препарата Энтекавир у больных с хроническим гепатитом В.

Материалы и методы исследования

Нами проанализирована эффективность терапии энтекавиром у 20 больных с подтвержденным диагнозом хронического гепатита В (моно-инфекция), ранее не получавших аналоги нуклеоз(т)идов или интерферон-α. Препарат энтекавир использовался в дозировке 0,5 мг один раз в день ежедневно в течение 52 недель. Эффективность проводимой терапии оценивалась с учетом активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уровня DNA HBV в плазме крови на старте терапии, через 12 недель терапии (W12, быстрый вирусологический ответ), через 24 недели (W24, ранний вирусологический ответ) и через 52 недели (W52, непосредственный вирусологический ответ).

Серологическое исследование включало определение HBeAg, HBeAb, HBsAg, суммарных HCVAb иммуноферментным методом с использованием анализатора для проведения иммуноферментного анализа фирма STAT-FAX, США.

Уровень активности АлАТ определяли с использованием тест-систем Thermo Electron на автоматическом анализаторе Konelab 20i (фирма «Thermo

Electron corpora», США). Границы нормы для женщин менее 31 Ед/л, для мужчин — менее 40 Ед/л.

Определение уровня ДНК ВГВ в плазме крови проводилось методом ПЦР с использованием тест-систем «АмплиСенс HBV-Монитор — FRT» и «АмплиСенс HBV» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) с сертифицированным нижним порогом определения 300 копий/мл.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением пакетов программ SPSS 14,0.

Результаты и их обсуждение

Пациенты с ХГВ, включенные в исследование, на старте терапии имели уровень вирусной нагрузки, равный $2,0 \times 10^4$ копий/мл и более, активность АлАТ оставалась в пределах нормальных величин или превышала их. У всех включенных в исследование пациентов были подтверждены фибротические изменения в ткани печени путем проведения пункционной биопсии печени или использования неинвазивных методов оценки гистологической картины в печени (ФиброАкти-Тест). Общие характеристики пациентов, включенных в исследование до начала терапии, приведены в таблице 1.

Таблица 1

Общие характеристики пациентов, включенных в исследование (BL)

Характеристики	Параметры
Всего пациентов	20
Женщин	8
Мужчин	12
Медиана возрастного состава, лет	36
Средний возраст, лет	39 ± 13
Медиана АлАТ (МЕ/л)	35
<2N (пациентов)	12
От 2 до 5 N (пациентов)	5
$\geq 5N$ (пациентов)	1
Медиана сывороточной HBV DNA ($\log_{10}$ копий/мл)	$5 \log_{10}$
$2,0 \times 10^4$ копий/мл (пациентов)	4
$> 2,0 \times 10^4$ копий/мл (пациентов)	16

Все включенные в исследование пациенты с ХГВ прошли полный курс лечения энтекавиром в течение 52 недель. Преждевременного прекращения терапии препаратом не было зарегистрировано ни у одного обследованного.

Быстрый вирусологический ответ (W12) был получен в 95% случаев (19 пациентов). Только у одного больного на момент проведения исследования на данном сроке (W12) в сыворотке крови продолжала определяться DNA HBV, однако уровень вирусной нагрузки был ниже на $2\log_{10}$, чем на старте терапии. Практически у всех пациентов (90%) было отмечено снижение активности АлАТ в сыворотке крови до нормальных значений. Средний уровень активности АлАТ в группе составил 30 МЕ/мл, медиана — 20,5 МЕ/мл (табл. 2). Исключение составили два пациента, у которых уровень данного показателя незначительно превышал нормальное значение. Динамика снижения активности АлАТ приведена на рис. 1.

Таблица 2

Динамика АлТ и вирусной нагрузки на фоне терапии

Характеристики	Параметры	p
Медиана АлТ (МЕ/л) на BL	35	
От BL до W12 (МЕ/л)	20,5	0,002
От BL до W24 (МЕ/л)	20,0	0,001
От BL до W52 (МЕ/л)	18,0	0,023
Медиана $\log_{10}$ HBV DNA на BL	5,0	
От BL до W12 $\log_{10}$	2,0	0,000
От BL до W24 $\log_{10}$	2,0	0,001
От BL до W52 $\log_{10}$	2,0	0,001

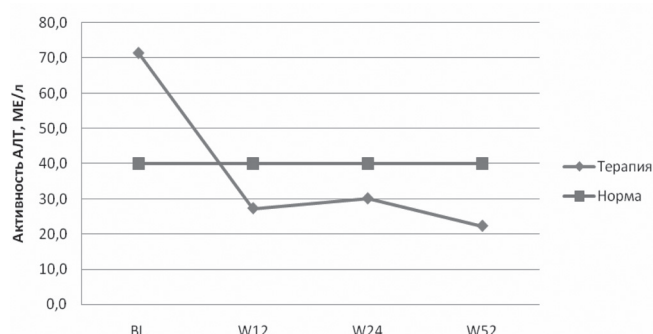


Рис. 1. Динамика снижения активности АлАТ у больных хроническим гепатитом В на фоне терапии

Наиболее значимым этапом оценки эффективности проводимой терапии ХГВ является 24-я неделя, которую можно расценить как предиктор эффективности проводимого лечения, позволяющий оценить правильность используемой тактики

лечения и изменить ее в случае отсутствия эффекта [9]. В нашем исследовании быстрый вирусологический ответ (24-я неделя) получен у всех пациентов, что позволило продолжить терапию в прежнем режиме. Медиана активности АлАТ составила 20,0 МЕ/мл.

При обследовании на 52-й неделе у всех пациентов был получен хороший клинический эффект. Использование энтекавира привело к снижению репликативной активности вируса гепатита В до неопределяемых величин (менее 300 копий/мл) у большинства пациентов. Только у одной пациентки на W52 был отмечен определяемый уровень HBV ДНК, в то время как на 12-й и 24-й неделе данный показатель был отрицательным. Следует отметить, что определение количества HBV ДНК выявило у нее незначительное превышение порога определения (375 копий/мл).

Отмечено снижение активности цитолитического синдрома. Медиана активности АлАТ составила 18,0 МЕ/мл.

Не было отмечено каких-либо нежелательных явлений при проведении терапии энтекавиром в течение 52 недель. Все пациенты хорошо переносили прием препарата. Всем включенным в исследование пациентам было предложено продолжить терапию энтекавиром до двух лет. Только одна пациентка отказалась от продолжения терапии в связи с планированием беременности.

В настоящее время гепатит В является управляемой инфекцией. Вакцинация против данного заболевания включена в Национальный календарь профилактических прививок большинства стран, что позволило добиться снижения и стабилизации уровня заболеваемости острым гепатитом В. Однако до сих пор программы по иммунизации внедрены не во всех регионах мира, в результате чего остаются резервуары инфекции и распространение вируса продолжается (3). Кроме того, эпидемиологи прогнозируют увеличение числа больных хроническим гепатитом В в ближайшее десятилетие. Для предотвращения наиболее тяжелых последствий HBV-инфекции, таких как цирроз и гепатокарцинома, необходимы новые эффективные противовирусные препараты, одним из которых несомненно является Энтекавир. Его высокая противовирусная активность уже доказана многоцентровыми клиническими исследованиями (4,11). Наш, пока еще ограниченный, клинический опыт подтвердил результаты, полученные в клинических исследованиях, и показал противовирусную эффективность данного препарата в 95% случаев при терапии HBeAg-негативного ХГВ.

Применение простых и пегелированных интерферонов для лечения ХГВ ограничено развитием частых побочных эффектов (88% пациентов имеют выраженные побочные эффекты на терапии) и

невысокой эффективностью — она составляет не более 20–25%, особенно когда речь идет о терапии HBeAg-негативного хронического гепатита В, генотип D. Полученные ранее данные о циркуляции в Северо-Западном федеральном округе РФ вируса гепатита В генотипа D (1) подтверждают актуальность использования в нашем регионе именно аналогов нуклеотидов. Кроме того, интерфероны противопоказаны при наличии цирроза печени. Преимуществами терапии интерфероном-α является определенный срок терапии, который составляет 12 месяцев, и отсутствие резистентности.

Выводы

Таким образом, по результатам проведенного исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Энтекавир у больных с хроническим гепатитом В можно сделать следующие выводы. Использование препарата энтекавир позволяет:

1. Снизить вирусную нагрузку ДНК ВГВ до неопределяемого уровня (менее 300 копий/мл) у пациентов ХГВ в течение 12 недель терапии в 95% случаев;
2. У большинства пациентов достигнуть нормализации уровня активности АлАТ в течение 12 недель;
3. Констатировать хороший общий профиль переносимости препарата Энтекавир.

Литература

1. Елпаева Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных /

Е.А. Елпаева // Дальневосточный журн. инфекционной патологии, 2009 — № 15. — с.56–59.

2. Arbuthnot P. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma / P. Arbuthnot, M. Kew. // Int. J. Exp. Pathol., 2001. — № 82. — p.77–100.

3. Custer B. Global epidemiology of hepatitis B virus / B. Custer, S.D. Sullivan, T.K. Hazlet // Clin. Gastroenterol., 2004. — № 38 (10 suppl). — p. 158–168.

4. Lai C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B / C.L. Lai // Engl. J. Med., 2006. — №354(10). — p.1011–1020.

5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures. / D. Lavanchy // J. Virol. Hepat., 2004. — № 11. — p. 97–107.

6. Locarnini S.A., Newbold J.E. Chronic hepatitis B the therapeutic challenge / S.A. Locarnini, J.E. Newbold // J. of Antimicrobial Chemotherapy, 1997. — № 39. — p. 559–565.

7. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B / A.S. Lok, B.J. McMahon // J. Hepatol., 2001. — № 34. — p.1225–1241.

8. Lok A.S., Heathcote E.J., Hoofnagle J.H. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop / A.S. Lok, E.J. Heathcote, J.H. Hoofnagle // J. Gastroenterol., — № 120. — 1828–1853.

9. Nguyen MH, Keeffe EB. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. Viral Hepat. 2009 Mar;16(3):149–55.

10. Piccolo P. A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B / Piccolo P. [et al.] // J. Antivir Ther, 2009. — №14(8). — p.1165–74.

11. Cornberg M., Manns M.P. Entecavir-options and obstacles of an effective treatment for chronic hepatitis B. / M. Cornberg, M.P. Manns // J. Dtsch. Med. Wochenschr., 2010. — №135. — p. 32–37.

12. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002. — p.125–145.

Статья подготовлена при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб»

Контактная информация:

Эсауленко Е.В. Тел. 88122341238, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru

ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК МАСКА СИНДРОМА СТИВЕНСА – ДЖОНСОНА

А.В. Карпов¹, В.А. Кондратенко¹, М.К. Шишкин², М.В. Яременко²

¹ ФГУ 442 ОВКГ им. З.П. Соловьева, инфекционный центр, Санкт-Петербург

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Herpes infection as a mask Stevens–Johnson syndrome

A.V. Karpov¹, V.A. Kondratenok¹, M.K. Shishkin², M.V. Yaremenko²

¹ Federal State Establishment 442 District Military Clinical Hospital by Z.P. Solovyov, Infectious Centre, Saint-Petersburg

² Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

В практике врача инфекциониста нередко приходится проводить дифференциальную диагностику между экзантемами различного происхождения [3,4]. Среди всех дерматитов наиболее тяжелыми являются синдром Лайелла и синдром Стивенса – Джонсона [1, 2, 4]. По данным разных авторов, летальность при синдроме Стивенса – Джонсона может составлять от 3% до 15% [1, 2].

Синдром Стивенса – Джонсона представляет собой тяжелый вариант буллезной многоформной экссудативной эритемы, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками могут поражаться и внутренние органы [1, 2, 5]. Причиной развития часто является лекарственное средство (сульфаниламиды, антибиотики, анальгетики и др.) [1, 2, 4, 6]. В качестве примера приводим описание клинического случая синдрома Стивенса – Джонсона.

В феврале 2009 г. в отделение реанимации интенсивной терапии инфекционного центра ФГУ 442 ОВКГ ЛенВО, на 1-й день болезни был госпитализирован военнослужащий П., 18 лет, с предварительным диагнозом «Герпетическая инфекция, генерализованная форма».

При поступлении жаловался на слабость, озноб, умеренную головную боль, боль и чувство «жжения» в ротовой полости, высыпания на лице, руках, туловище и в ротовой полости.

Из анамнеза болезни было известно, что заболел остро 03.02.09 г., когда утром на фоне полного благополучия ощутил озноб и боли в горле. После приема антигриппина и орошения ротоглотки «аэрозолем от болей в горле» появилось ощущение «жжения», усилилась боль в ротовой полости. Через несколько часов на коже лица, рук, ног, туловища появились папулезно-везикулезные высыпания, позже заметил пузырьки на слизистой оболочке ротовой полости. Одновременно усилился озноб, температура тела повысилась до

39°C. Пациент около 15.00 03.02.09 г. обратился в медицинский пункт и был направлен на лечение в 442 ОВКГ.

При поступлении в инфекционный стационар состояние больного оценивалось как тяжелое. На фоне нормальной кожи лица, рук, ног, туловища были видны единичные розовато-красного цвета папулы, на некоторых папулах в центре располагались везикулы (рис. 1, 2). На губах, слизистой оболочке щек, мягкого неба наблюдались многочисленные везикулы и эрозии. Были выявлены симптомы конъюнктивита и инъекция сосудов склер обоих глаз. Пульс 90 ударов в мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД 100 и 70 мм.рт.ст. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. ЧДД – 20 в мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 10×9×8 см. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным с обеих сторон. Менингеальные симптомы отрицательные.



Рис. 1



Рис. 2

Учитывая лихорадку (39°C), наличие на коже лица, рук, ног и туловища элементов папуловезикулезной сыпи был выставлен предварительный диагноз «Герпетическая инфекция, генерализованная форма». Больному была начата терапия ацикловиром первые сутки внутрь по 400 мг 5 раз в последующем парентерально по 500 мг 3 раза в сутки, а также цефтриаксон по 1 г внутримышечно 2 раз в сутки.

В ходе обследования в клиническом анализе крови выявлялись лейкоцитоз ($16,4 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг формулы влево (палочкоядерные лейкоциты 8%) и относительная лимфопения (6%). В общем анализе мочи — следы белка. По данным биохимического анализа, наблюдалось повышение АЛТ до 52 е/л. По результатам лабораторных исследований были исключены вирусные гепатиты В, С, сифилис и ВИЧ-инфекция. Были выполнены инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки (без патологических изменений); ЭХОКГ (без патологических изменений); ЭКГ при поступлении (синусовая брадикардия 43 в мин., неполная блокада правой ножки пучка Гиса, изменения неспецифические реполяризации задней стенки левого желудочка); ЭКГ повторно (синусовый ритм — 68 в мин., неполная блокада правой ножки пучка Гиса). Больной осматривался дерматологом и окулистом.

На 3-й день лечения сохранялись лихорадка (38,0°C), боли в горле при глотании, появились новые папулы на коже рук, спины, груди, везикулы превратились в пустулы, на лице в области губ, руках на фоне некоторых папул образовались пузыри с мутным содержимым, на слизистой ротовой полости увеличилось количество эрозий.

Учитывая острое начало заболевания, связь с приемом антигриппина и орошением ротоглотки аэрозодем, динамику развития экзантемы (папуловезикулезная, затем пустулезная и буллезная), а также появление множественных везикул и эрозий в ротовой полости, отсутствие положительного эффекта от противогерпетической и антибактериальной терапии, герпетическая инфекция исключена и был установлен окончательный диагноз: «Токсико-аллергическая реакция по типу многоформной экссудативной эритемы: синдром Стивенса — Джонсона, тяжелое течение».

Проводилась терапия:

- в 1-й день лечения внутрь ацикловир по 400 мг 5 раз и далее в течение трех дней парентерально по 500 мг 3 раза в сутки;
- с 1-го дня лечения внутримышечно цефтриаксон по 1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней;
- с 3-го дня лечения внутрь флуконазол по 50 мг в день — 10 дней;
- с 3-го по 7-й день лечения парентерально преднизолон в суточной дозе 210 мг, в последующем в течение четырех дней — дексаметазон по 4 мг;
- со 2-го дня лечения циклоферон 0,5% — 2,0 мл внутримышечно через день (четыре инъекции);
- инфузионная и десенсибилизирующая терапия;
- местная обработка элементов экзантемы 5% раствором перманганата калия и энантемы облепиховым маслом;
- глазные капли «офтальмоферон» и «дексаметазон»;
- 7 сеансов ГБО.

На фоне комплексного патогенетического лечения, в первую очередь глюкокортикостероидной терапии, состояние больного улучшилось, что выразилось в нормализации температуры тела, регрессии папулезно-везикулезной, буллезной сыпи и множественных эрозий слизистой оболочки ротовой полости. Однако сохранялась умеренная астенизация.

Пациента выписали в удовлетворительном состоянии на 30-е сутки стационарного лечения. При диспансерно-динамическом наблюдении гиперпигментированные пятна после сыпи в течение месяца разрешились, прошла астенизация.

Данный клинический случай еще раз подтверждает, что больные с синдромом Стивенса — Джонсона могут поступать в инфекционный стационар. Правильно собранный анамнез, клиническая картина заболевания позволяют уже на ранних сроках болезни предполагать наличие лекарственного дерматита и назначить адекватную терапию. Препаратами выбора в лечении синдрома Стивенса — Джонсона являются глюкокортикостероиды в адекватных дозах.

Литература

1. Адашкевич В.П. Неотложная дерматология / В.П. Адашкевич. — М.: Триада — фарм, 2001. — 196 с.
2. Верткин А.Л. Синдром Стивенса — Джонсона / А.Л. Верткин, А.В. Дадыкина // Лечащий врач. — 2006. — № 4. — С. 79 — 82.
3. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / А.П. Казанцев [и др.]. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. — 482 с.
4. Инфекционные болезни с поражением кожи / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2003. — 240 с.
5. Самцов А.В. Дерматовенерология: учебник для медвузов / А.В. Самцов, В.Б. Барбинов. — СПб: Спец. Лит., 2008. — 352 с.
6. Ghislain P.D, Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome / P.D. Ghislain, J.C. Roujeau. // Dermatol Online J. 2002 Jun; 8(1):5.

Контактная информация:

Яременко М.В. Тел.: 8 (812) 3297166

ХРОНИКА

3–4 декабря 2009 года в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова прошла Всероссийская научная конференция молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии — 2009», посвященная 90-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. Конференция состоялась в рамках III Международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения — 2009», посвященного 160-летию академика И.П. Павлова.

Ежегодная конференция молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии» стала традиционной и проводилась в 5-й раз. Двухдневная программа конференции обычно включает в себя не только выступления и обсуждение докладов, представленных студентами, аспирантами, врачами и ассистентами. Неизменный интерес у участников конференции вызывают лекции по наиболее актуальным проблемам инфекционной и общемедицинской практики, представляемые ведущими специалистами Санкт-Петербурга.

Актуальный формат проведения конференции, доброжелательная атмосфера, возможность получить квалифицированный отзыв о своей работе привлекают к участию значительное число студентов медицинских вузов, интернов, клинических ординаторов, аспирантов, молодых ассистентов вузов и врачей практического здравоохранения не только различных регионов Российской Федерации, но и ближнего зарубежья.

В последней конференции приняли участие более 50 участников из России, Украины, Республики Беларусь и Молдовы. Было представлено 28 устных и стендовых докладов не только по основным проблемам инфекционной патологии, но и смежным заболеваниям.

Конференцию открыла заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины доктор медицинских наук, профессор Т.В. Беляева докладом, посвященным 90-летию кафедры инфекционных болезней СПбГМУ. Представленные исторические сведения осветили основные этапы организации и становления кафедры как ведущей отечественной научной и педагогической школы, учебно-методической и клинической базы высшего медицинского образования не только в нашей стране, но и за рубежом. Отдавая дань достижениям и заслугам заведующих и сотрудников кафедры за весь период ее развития, проф. Т.В. Беляева отметила преимущен-

ность существующей школы инфекционистов, бережное сохранение традиций, развитие и совершенствование научных достижений коллективом кафедры в настоящее время.

Ведущими проблемами, выбранными для обсуждения на лекциях конференции, явились лихорадки неясного генеза и пандемический грипп, вызванный высокопатогенным вирусом А (H1N1). Большой интерес и активное обсуждение вызвали доклады академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора заведующего кафедрой инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД, директора НИИДИ Ю.В. Лобзина «Дифференциальная диагностика лихорадок» и доктора биологических наук заведующего лабораторией эволюционной изменчивости вирусов НИИ гриппа РАМН М.Ю. Еропкина «Пандемия гриппа 2009: биологические свойства вируса, эпидемиология, профилактика и лечение». Представленные материалы были чрезвычайно интересны и познавательны не только для молодых врачей, но и для опытных педагогов и клиницистов.

Среди научных проблем, обсуждавшихся на конференции, были как традиционно актуальные, так и довольно редкие и эндемичные для определенных регионов. Как обычно, существенное число докладов было посвящено проблеме вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции: эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, терапии вирусных гепатитов В и С и дифференциальной диагностике желтух. Новые аспекты патогенеза вирусных гепатитов, представленные на конференции, предполагают перспективные возможности более точной диагностики и оценки тяжести течения и прогноза гепатитов, особенно хронических.

Другие инфекционные проблемы инфекционных нозологических форм, представленных в докладах, также вызвали большой интерес всех участников конференции. Проблема риккетсиозных лихорадок была затронута молодыми учеными из Астрахани, рождистого воспаления — из Челябинска, малярии — из Республики Татарстан, дизентерии, нейроинфекции и инфекции, вызванной вирусом герпеса человека, — из Санкт-Петербурга. Докладчики из Харькова представили данные по проблемам атопического дерматита и острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. Коллеги из Минска доложили результаты своих исследований по вопросам острой В19 парвовирусной инфекции у

детей. Интереснейшую дискуссию вызвал доклад участников из Кишинева, посвященный кишечному амебиазу у детей.

Профессиональный интерес у инфекционистов вызвали доклады, опосредованно связанные с инфекционной патологией. В частности, была доложена новая информация о гнойно-септических инфекциях в глазном отделении многопрофильного стационара (Нижний Новгород), микст-инфекциях, передающихся половым путем (Курск), роли энтеробактерий в развитии гнойно-воспалительных осложнений у больных хирургического профиля (Красноярск).

После заключительного обсуждения и подведения итогов конференции компетентным жюри были выбраны и награждены лучшие работы участников дипломами I, II, и III степени и памятными подарками. Неофициальные награды и поздравления получили как постоянные иногородние участники конференции, так и докладчик, получивший приз зрительских симпатий.

Неизменный успех конференции подтверждает востребованность такой формы общения для молодых ученых из различных регионов России и стран ближнего зарубежья, которая позволяет свободно представлять результаты своих исследований, делиться опытом, получать новую информацию и обсуждать ее с коллегами в неформальной обстановке, укреплять дружеские и профессиональные связи между собой и кафедрами, которые они представляли.

Кафедре инфекционных болезней СПб МАПО – 85 лет

В сентябре 1924 года впервые в истории мировой медицины в Советском клиническом институте для усовершенствования врачей создана кафедра инфекционных болезней. Клинической базой кафедры была определена городская инфекционная больница им. С.П. Боткина.

Первым заведующим кафедрой назначен профессор Николай Константинович Розенберг (1876 – 1928). Основными направлениями научной деятельности Н.К. Розенберга были патофизиологические основы заразных болезней, роль нервной системы в их патогенезе. Его учебник по инфекционным болезням, монография "Сыпной тиф" не потеряли актуальности и в настоящее время. В первые годы существования кафедра еще не готовила врачей-инфекционистов, а давала необходимый уровень знаний по инфекционным болезням терапевтам и педиатрам. Раз в неделю врачи слушали лекции Н.К. Розенберга, и два раза в неделю на базе больницы им. С.П. Боткина под руководством Ф.М. Пастернацкого проходили 4-часовые практические занятия у постели больных. Курс обучения длился 4 месяца.

После смерти Н.И. Розенберга в 1928 году кафедре в течение 28 лет возглавлял Глухов Кузьма Трофимович (1879 – 1952). Основные научные направления кафедры в это время: изучение свойств возбудителей инфекционных болезней, состояние иммунитета и разработка средств специфической терапии инфекционных болезней. Написанная им монография «Инфекционные желтухи» положила начало изучению проблемы вирусных гепатитов. С 1931 года кафедрой стали проводиться циклы усовершенствования для врачей-инфекционистов. Ежегодно проводилось 12 – 18 циклов для инфекционистов и врачей смежных специальностей. В годы Великой Отечественной войны кафедра не прекращала своей работы. За годы войны на кафедре прошли обучение 265 врачей-инфекционистов и 2224 врача других специальностей. Продолжалась и научная работа: защищены 2 кандидатские диссертации, опубликовано 14 статей.

В 1952 году кафедрой возглавил ученик К.Т. Глухова – Петр Иванович Стрелов (1906 – 1996), который руководил ею до 1975 года. Совершенствовалась педагогическая работа: кафедра стала обучать врачей-слушателей по программам тематических циклов: «Детские инфекции», «Особо опасные инфекции», а также проводились циклы для врачей поликлиник и преподавателей медицинских училищ. Организована клиническая база в детской инфекционной больнице им. К. Либкнехта. Активизировалась работа на выездных циклах. Ежегодно на кафедре обучалось 120 – 140 врачей-инфекционистов и 450 – 800 врачей других специальностей. В 1952 году П.И. Стрелов на базе 38-й поликлиники организовал первый в стране кишечный кабинет, который явился прообразом кабинетов инфекционных заболеваний. Научно-исследовательская работа посвящена изучению клиники, патогенеза, усовершенствованию методов диагностики и лечения кишечных инфекций, вирусных гепатитов. Под руководством П.И. Стрелова выполнены 4 докторские диссертации и 5 кандидатских. При этом все доктора наук стали заведующими кафедр: О.А. Дунаевский – Тверского мединститута, Д.В. Полешко – Минского мединститута, А.Ф. Подлевский – ЛСГМИ, Т.В. Жернакова – ЛенГИДУВа.

В 1976 году Жернакова Тамара Вячеславовна сменила П.И. Стрелова на должности заведующей кафедрой и руководила кафедрой в течение 10 лет. С 1979 подготовка врачей-слушателей стала проводиться по унифицированным программам. В 1982 году на кафедре стало проводиться обучение клинических ординаторов терапевтов по инфекционным болезням. Проводилось 4 – 5 циклов, обучалось около 200 специалистов в год. Основным научным направлением стало изучение системы гемостаза при инфекционных заболеваниях: грип-

пе, болезни Брилла, вирусных гепатитах, псевдотуберкулезе. Защищены 6 кандидатских диссертаций. Результаты научных исследований отражены в монографии «Геморрагический синдром при инфекционных заболеваниях» (Т.В. Жернакова, З.Д. Федорова, Н.А. Кашменская, Ю.А. Фомин и др. — Л.: Медицина, 1984. — 181 с.)

С 1986 года в течение 15 лет кафедру возглавляла профессор Аза Гасановна Рахманова. В короткие сроки она провела реорганизацию всех направлений деятельности кафедры. В 1987 году в связи с угрозой распространения ВИЧ-инфекции в стране МЗ был издан приказ № 1230-ДСП от 30.11.87 г. О подготовке кадров по проблеме СПИДа. Кафедре инфекционных болезней ЛенГИДУВа (СПб МАПО) было поручено организовать циклы тематического усовершенствования для врачей клинического профиля и врачей-лаборантов по диагностике ВИЧ-инфекции. В 1989 году кафедра была переименована в кафедру инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД. Кафедре инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД СПб МАПО занималась подготовкой кадров по проблемам ВИЧ-инфекции с момента возникновения первых случаев в стране — с 1987 г., проводя обучение врачей клинического профиля, эпидемиологов, врачей-лаборантов, в том числе вирусологов и иммунологов, медсестер с высшим образованием. В основу обучения был заложен принцип интеграционного подхода к изучаемой проблеме: СПИД и вторичные заболевания рассматривались как единое целое в комплексе с клиническими, эпидемиологическими, лабораторными, иммунологическими критериями диагностики. Эффективность преподавания обеспечивалась широким взаимодействием с другими кафедрами МАПО — наркологии, сексологии, фтизиатрии, клинической микологии, дерматовенерологии, эпидемиологии и др. Угрожающая ситуация по ВИЧ/СПИДу и прогнозы специалистов потребовали организовать еще в декабре 1998 года на базе СПб МАПО проект обучения специалистов России по проблемам СПИДа и развития сообществ «Канадско-Российский проект борьбы со СПИДом» (супервайзер — профессор А.Г. Рахманова, координатор — доцент Е.В. Степанова). Международный опыт, совместные международные проекты, анализ клинко-эпидемиологической ситуации позволили специалистам СПб МАПО разработать дифференцированные обучающие программы по ВИЧ-инфекции, которые в 2000 — 2001 гг. были подготовлены и внедрены в работу академии и продолжают активно использоваться и в настоящее время. Программы разработаны в соответствии с международными стандартами, с учетом отечественного опыта работы, методическими рекомендациями МЗ России

и основаны на мультидисциплинарном подходе. Мультидисциплинарные программы обучения: Базовая программа по ВИЧ-инфекции. Наркология и ВИЧ-инфекция. Клинические аспекты акушерства и гинекологии и ВИЧ-инфекция. Фтизиатрия и ВИЧ-инфекция. Дерматовенерология и ВИЧ-инфекция. Неврология и ВИЧ-инфекция. ВИЧ-инфекция — социально-психологические аспекты. ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты — эпидемиологические, клинические аспекты. Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции.

С 2001 года кафедрой руководит академик РАМН, профессор Юрий Владимирович Лобзин. Кафедра является одной из ведущих в стране в последипломной подготовке кадров. В последние годы ежегодно проводится 20—30 циклов общего и тематического усовершенствования и 3—5 выездных циклов в разные регионы страны, в том числе сертификационных для инфекционистов и врачей-лаборантов. Ежегодно обучаются около 700 врачей-слушателей. На кафедре работают профессора: Кузнецов Н.И., Васильев В.В., Степанова Е.В., Воронин Е.Е., Шведов А.К., Ковеленов А.Ю., Гусев Д.А.; доценты: Неверов В.А., Демиденко Т.П., Пилипенко В.В., Фомин Ю.А., Ремезов А.П., Кирпичникова Г.И., Черных М.Д., Афонина Л.Ю.; ассистенты: Романова Е.И., Романова Е.С., Антонов В.М., Старцева Г.Ю., Клур М.В. Базами кафедры являются: Городская инфекционная больница № 30 им. С. П. Боткина (гл. врач Яковлев А.А.), Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (гл. врач Беляков Н.А.), Республиканская клиническая инфекционная больница в Усть-Ижоре (гл. врач Воронин Е.Е.), Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД (гл. врач Ковеленов А.Ю.), НИИ детских инфекций (директор Лобзин Ю.В.). Еще с 2004 г. в СПб МАПО в программах циклов последипломного обучения сделан акцент на вопросах лечения больных ВААРТ и формировании приверженности. Изменение ситуации в стране по ВИЧ/СПИДу — лечение стало доступно всем больным, нуждающимся в терапии, в 2005 — 2006 гг. привело к необходимости подготовки врачей по вопросам проведения лечения, формированию и повышению приверженности АРВ терапии. В 2006 г. разработана отдельная программа «ВИЧ/СПИД инфекция, оппортунистические болезни — формирование и мониторинг приверженности антиретровирусной терапии» для инфекционистов, терапевтов, педиатров, врачей центров СПИД. С целью улучшения подготовки кадров по проблеме ВИЧ-инфекции (проведение комплексного, высококачественного лечения и оказание помощи людям, живущим с ВИЧ-инфекцией) в 2006 г. в СПб МАПО Американским Международным Союзом Здравоохранения

(АМСЗ) при поддержке Агентства США по международному развитию создан Центр подготовки и образования по проблемам ВИЧ-инфекции. Участники проекта: 13 регионов Российской Федерации, включая Санкт-Петербург. Проект финансировался АМР США и Фондом Российское Здравоохранение (Глобальный Фонд раунд 4) и внедрялся АМСЗ и СПб МАПО. В 2006 – 2007 годах в рамках проекта проведены семинары «ВИЧ-инфекция – начало антиретровирусной терапии у взрослых и подростков» в 13 городах РФ: Петербурге, Иркутске, Ульяновске, Челябинске, Перми, Екатеринбурге, Саратове, Ростове, Уфе, Краснодаре, Волгограде, Барнауле, Кемерово. На каждом семинаре обучались врачи различных специальностей: инфекционисты, терапевты, фтизиатры, гинекологи, дерматологи и др., участвующих в оказании помощи больным ВИЧ/СПИДом.

Активная работа на протяжении 85-летнего периода деятельности кафедры, основанная на традициях предшественников и учителей, дала плодотворные результаты, реализованные в учебно-педагогической, научной и лечебной работе.

16–18 декабря 2009 года в Москве состоялся VIII Конгресс детских инфекционистов России (Памяти академика РАМН Н.Н. Нисевич) «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». В работе Конгресса приняли участие более 1500 делегатов из России, Украины, Белоруссии, Узбекистана и других стран.

Открывая работу Конгресса, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, главный санитарный врач России, академик РАМН Геннадий Григорьевич Онищенко в своем докладе подробно остановился на актуальных проблемах профилактики инфекционных болезней на современном этапе.

В Российской Федерации продолжается внедрение Национального приоритетного проекта «Здоровье». Во многих регионах реализацией этого проекта достигнута возможность улучшения диагностики инфекционных заболеваний у детей с использованием самых современных молекулярно-генетических и серологических исследований.

Вакцинопрофилактика инфекций должна стать приоритетным направлением профилактической медицины. Национальный календарь профилактических прививок требует пересмотра с расширением перечня инфекций, которые являются социально значимыми и должны быть управляемыми. Эффективность вакцинации против пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекций, ветряной оспы и гепатита А доказана в некоторых субъектах Российской Федерации, где уже внесены изменения в календарь прививок.

Многие доклады были посвящены необходимости совершенствования Национального и региональных календарей вакцинопрофилактики на основе улучшения качества статистического учета эпидемиологической ситуации и экономического мониторинга расходов по гриппу, гемофильной, пневмококковой, герпетической, ротавирусной и другим инфекциям. Для реализации программы массовой вакцинопрофилактики целесообразно создавать региональные прививочные календари, в том числе за счет региональных бюджетов и других источников финансирования.

Особенностью состоявшегося Конгресса было широкое обсуждение вопросов профилактики, лечения, диагностики гриппа и других острых респираторных заболеваний у детей. В ряде докладов были представлены результаты клинической и профилактической эффективности новых вакцин «Гриппол-Нео», «Гриппол плюс», а также средств этиотропной терапии гриппа.

Программа Конгресса включала не только представление на симпозиумах докладов ведущих ученых страны по вопросам педиатрии, инфекционной патологии, эпидемиологии, микробиологии, но и лекционные циклы.

Важное место в работе Конгресса заняло обсуждение проблемы оптимизации лечения и диагностики смешанных инфекционных болезней у детей, а также при сочетании инфекционного заболевания и хронических соматических болезней.

В рамках Конгресса было проведено очередное совещание главных внештатных специалистов по инфекционным болезням у детей в субъектах Российской Федерации. Академик РАМН Лобзин Ю.В. (главный внештатный специалист Минздравсоцразвития РФ по инфекционным болезням у детей) особое внимание уделил вопросам необходимости сертификации первичной специализации по субспециальности детского врача-инфекциониста на этапе постдипломного образования, совершенствования стандарта профессиональной деятельности детского врача-инфекциониста, а также стандартов оказания медицинской помощи детям при инфекционных и паразитарных заболеваниях.

Подведены итоги ставшего уже традиционным конкурса молодых ученых. Первое место заняла Партина Ирина Владимировна, врач-бактериолог, заочный аспирант ФГУ «НИИДИ ФМБА России». Тематика научного исследования: «Способности диагностики сальмонеллезно-протозойной микст-инфекции».

По итогам работы Конгресса была принята резолюция:

– продолжить работу по совершенствованию стандарта профессиональной деятельности врача-инфекциониста детского и стандарта оказания медицинской помощи детям при инфекционных и паразитарных заболеваниях;

— рекомендовать кафедрам представить предложения по совершенствованию планов по преподаванию инфекционных болезней у детей на этапах додипломной и постдипломной подготовки врача-педиатра, которые должны стать едиными для всей России;

— продолжить работу по внедрению в процесс обучения студентов и врачей послевузовской подготовки электронные версии руководств, учебников, методических пособий и атласов с размещением их на сайтах кафедр;

— продолжить работу по сертификации первичной специализации по субспециальности детского инфекциониста на этапе постдипломного образования;

— способствовать повышению авторитета Российского конгресса детских инфекционистов, журнала «Детские инфекции» и региональных ассоциаций педиатров-инфекционистов.

Конгресс детских инфекционистов России считает вакцинопрофилактику приоритетным направлением профилактической педиатрии. Национальный календарь профилактических прививок должен быть расширен за счет включения вакцинации против пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекций, ветряной оспы и гепатита А.

Всеми участниками Конгресса было поддержано предложение о подготовке и проведении очередного IX Конгресса детских инфекционистов России в 2010 году.

Подготовили С.А. Николаенко, Т.П. Демиденко, А.Н. Усков

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также в организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует теоретические обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, сведения о защите диссертаций в профильных советах.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре). Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на электронном носителе (CD-диск, дискета). Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов. Кроме того, все работы, за исключением оригинальных исследований, могут быть присланы по электронной почте на адрес: E-mail: gusevden-70@mail.ru.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 30 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

3. На отдельной странице указываются фамилия, имя, отчество всех авторов, название статьи (**на русском и английском языках**), наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и e-mail автора, ответственного за связь с редакцией**.

4. В начале первой страницы по центру указываются название статьи, инициалы и фамилия автора (авторов), название учреждения (-й) и города (для иностранных авторов — также страны).

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не более 250 слов каждая). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не

должно содержать аббревиатур. В конце должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (не более 8)**. Далее следует текст статьи. Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с первой.

6. Текст статьи, в которой представляются оригинальные материалы, должен состоять из введения и выделяемых заголовками разделов: «**Цель исследования**», «**Задачи исследования**», «**Материалы и методы исследования**», «**Результаты исследования**», «**Обсуждение**», «**Выводы**», «**Литература**». Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

7. 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.

8. 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).

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком 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. Подписуемые подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диа-

граммой 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.

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.

11. 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

Небылицын, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицын. — 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 / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб : Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины : учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М. : Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Автореферат диссертации

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.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. — СПб. : ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы I междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — М. : Наука, 2003. — С. 17–19.

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.

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 газеты

Фомин Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — №8 (1332). — С. 5.

Статья из продолжающегося издания

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. — 1993. — Вып. 1. — С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

12. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

13. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

14. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы направляются на рецензирование членам редколлегии или редакционного совета.

16. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

Справки по телефону: 8(901)375-15-19.

Факс: 8(812)234-96-91.

E-mail: gusevden-70@mail.ru