ISSN 2072-6732

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Главный редактор
академик РАМН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 4, № 2, 2012

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор
академик РАМН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь
д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия
д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.
академик РАМН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
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 Нечаев В.В.
д.м.н. профессор Огарков П.И.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет
д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАМН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАМН
д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
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 Михайлов М.И. (Москва)
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)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАМН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАМН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Рахманова А.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАМН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
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)
иностранный член РАМН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary
M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board
M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
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 Nechaev V.V.
M.D. professor Ogarkov P.I.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council
M.D. professor Ambrozaytis A. (Litova)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)
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 Mihajlov M.I. (Moscow)
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)
M.D professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
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 Prati D. (Italy)
M.D. professor Rachmanova A.G. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Medical Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
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)

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

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.
Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.
Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.
Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; e-mail: gusevden-70@mail.ru
Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516
Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова
Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов 5

Оригинальное исследование

Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева
Частота выделения полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов у больных острыми вялыми параличами, энтеровирусной инфекцией и у детей из групп риска 15

С.А. Свистунов, А.А. Кузин, Т.Н. Суборова, И.М. Самохвалов, А.А. Рудь, Д.А. Жарков
Ранняя диагностика инфекционных осложнений у пострадавших с тяжёлыми травмами.....20

О.И. Соколова, А.В. Демьянов, В.А. Дедов, Ю.Я. Соколова, А.А. Яковлев
Криптоспоридиоз у ВИЧ-инфицированных пациентов: диагностика и клинико-лабораторная характеристика.....26

В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьева, В.И. Фризен
Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике гранулоцитарного анаплазмоза человека.....33

В.Б. Мусатов, А.А. Яковлев, С.Г. Андреева, Т.В. Ставицкая
Клинико-лабораторная характеристика случаев острой ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы 40

А.Б. Смолянинов, О.Г. Хурцилава, Д.А. Иволгин, О.В. Супильникова, А.С. Хрупина
Исследование образцов пуповинной кровиобщественного регистра доноров на наличие маркеров инфекционных агентов 46

С.П. Каплина, С.М. Харит, О.В. Голева, Е.И. Александрова
Вакцинопрофилактика кори у детей с патологией центральной нервной системы.....51

Д.А. Лиознов, С.Л. Николаенко, О.В. Горчакова, А.Г. Дьячков
Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С 56

О.В. Самодова, Е.А. Кригер, Л.В. Титова, О.Ю. Леонтьева, Ю.В. Суханов
Исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей Архангельской области, 1991 – 2011 гг. 60

СОДЕРЖАНИЕ

Review

N.V. Skripchenko, A.A. Balinova
Current knowledge of Lyme disease's pathogenesis.....5

Original Research

N.I. Romanenkova, M.A. Bichurina, N.R. Rozaeva
Frequency of isolation of polioviruses and non polio enteroviruses from patients with acute flaccid paralysis, enterovirus infection and children from groups at risk 15

S.A. Svistunov, A.A. Kuzin, T.N. Suborova, I.M. Samokhvalov, A.A. Rud`, D.A. Zharkov
Early diagnostics of infectiouscomplications in injured persons with heavy traumas 20

O.I. Sokolova, A.V. Demyanov, V.A. Dedov, Yu.Ya. Sokolova, A.A. Yakovlev
The cryptosporidiosis in HIV-infected patients – diagnostic, clinical and laboratory manifestation. 26

V.Yu. Teterin, E.I. Korenberg, V.V. Nefedova, N.N. Vorob'ova, V.I. Frizen
Enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction in the laboratory diagnosis of human granulocytic anaplasmosis 33

V.B. Musatov, A.A. Yakovlev, S.G. Andreeva, T.V. Stavickaya
Clinical and laboratory characteristic of cases of primary HIV infection with the central nervous system impairment 40

A.B. Smolyaninov, O.G. Hurcilava, D.A. Ivolgin, O.V. Supilnikova, A.S. Khrupina
Umbilical cord blood units for public storage donors screening for markers of infectious agents 46

S.P. Kaplina, S.M. Kharit, O.V. Goleva, E.I. Aleksandrova 51
Measles vaccination in children with neurological disorders.....51

D.A. Lioznov, S.L. Nikolaenko, O.V. Gorchakova, A.G. Diachkov 56
Quality of life of young patients with chronic hepatitis C 56

O.V. Samodova, E.A. Krieger, L.V. Titova, O.Yu. Leont'eva, U.V. Sukhanov
Systemic meningococcal disease in children: survival analysis, Arkhangelsk region, Northwest Russia, 1991 – 2011.....60

Е.В. Эсауленко, О.Е. Никитина, Е.А. Порецкова, М.М. Писарева

Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями.....67

Эпидемиология

Е.Я. Фролова, В.Н. Филатов

Эпидемиологический мониторинг и профилактика гемофильной инфекции типа b в Российской Федерации.....73

История

Ю.В. Лобзин, А.А. Яковлев, К.В. Жданов, В.Ф. Крумгольц

Роль С.П. Боткина в создании и развитии первой в России инфекционной больницы 84

Л.А. Алексеева, Л.В. Говорова, Г.Ф. Железникова

Этапы развития клинической лабораторной диагностики в научно-исследовательском институте детских инфекций.....90

Клинический случай

О.Ю. Леонтьева, О.В. Самодова, К.А. Куликова, Т.М. Веселова, Л.В. Вепрева

Клинический случай синдрома Миллера — Фишера в практике детских инфекционных болезней.....95

Хроника 97

Правила для авторов 104

E.V. Esaulenko, O.E. Nikitina, E.A. Poretskova, M.M. Pisareva

Viral load in chronic hepatitis b: correlation with laboratory and morphological parameters 67

Epidemilogy

E.Ya. Frolova, V.N. Filatov

Epidemiological Monitoring and Prevention of *Haemophilus influenzae* type b in the RF 73

History

Yu.V. Lobzin, A.A. Jakovlev, K.V. Zhdanov, V.F. Krumgolts

The role of S.P. Botkin in the creation and development of Russia's first Infectious Disease Hospital 84

L.A. Alekseeva, L.V. Govorova, G.F. Zheleznikova

The stages of clinical laboratory diagnostics development at scientific and research institute of children's infections 90

Clinical Case

O.Yu. Leonteva, O.V. Samodova, K.A. Kulikova, T.M. Veselova, L.V. Vepreva

Clinical case of a syndrome of Miller-Fisher in practice of children's infectious diseases 95

Chronicle.....97

Instruction to autor 104

ПЕРВАЯ В РОССИИ КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ (к 115–летию кафедры инфекционных болезней Военно–медицинской академии им. С.М. Кирова)

К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, К.С. Иванов, С.М. Захаренко, В.Ф. Крумгольц, А.Н. Усков, Д.А. Гусев

First in Russia department of infectious diseases: from the beginning to modern (115th anniversary of the department of infectious diseases Military Medical Academy by S.M. Kirov)

K.V. Zhdanov, Y.V. Lobzin, V.M. Volzhanin, K.S. Ivanov, S.M. Zakharenko, V.F. Krumgolts, A.N. Uskov, D.A. Gusev

Резюме. *В настоящей статье представлены основные исторические этапы становления первой в России кафедры инфекционных болезней, внесшей огромный вклад в развитие науки об инфекционных болезнях и создание эффективной системы лечения и профилактики этих заболеваний.*

Ключевые слова: *кафедра инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова*

Abstract. *This article presents the main historical stages of Russia's first department of infectious diseases, has made a huge contribution to the science of infectious diseases and the establishment of effective treatment and prevention of these diseases.*

Key words: *Department of Infectious Diseases of the Military Medical Academy by S.M. Kirov*

Первая в России кафедра инфекционных болезней, имеющая замечательные традиции и достижения, по праву представляет блестящую плеяду отечественных исследователей и практиков военной инфектологии, не только прославивших Военно-медицинскую академию, но и внесших огромный вклад в развитие науки об инфекционных болезнях и создание эффективной системы лечения и профилактики этих заболеваний.

2 мая 1892 г. начальник Императорской медико-хирургической академии академик В. В. Пашутин на заседании Конференции предложил соединить кафедру венерических болезней с кафедрой кожных болезней, кафедру ушных болезней с кафедрой горловых болезней с тем, чтобы на освободившиеся штаты открыть новые кафедры, например кафедру медицинской бактериологии, которая необходима ввиду предполагаемого устройства клиники для заразных больных (Олейников Г.П., 1899). Для рассмотрения этого вопроса была создана комиссия под председательством профессора Баталина. В работе комиссии принимали участие профессора И.П. Павлов, Н.П. Симановский, Ф.И. Пастернацкий, В.М. Бехтерев и др. На своем заседании 12 февраля 1894 г. большинство членов комиссии постановило ходатайствовать об учреждении бактериологической лаборатории в связи с общим учением о заразных болезнях. 23 июня 1894 г. резолюцией военного министра на доклад начальника академии в Императорской Военно-медицинской академии учреждена новая кафедра «Общего учения о заразных болезнях с практическим и систематическим курсом бактериологии».

Приказом начальника Императорской Военно-медицинской академии от 26 апреля 1896 г. экстраординарным профессором кафедры был назначен С.С. Боткин. К моменту открытия кафедры общего изучения о заразных болезнях с курсом бактериологии С.С. Боткин был известным ученым и прекрасным клиницистом, хорошо знающим инфекционную патологию. С начала 1896/1897 учебного года С.С. Боткин начал читать систематический курс по бактериологии и заразным болезням, разработал специальную программу лабораторных занятий (12 различных тем). В марте 1897 г. был проведен курс лабораторных занятий с врачами, отправляющимися на эпидемическую вспышку чумы. С.С. Боткин возглавлял кафедру общего учения о заразных болезнях с бактериологией всего два с половиной года. С 1898 г. в связи с выходом в отставку профессора Л.В. Попо-



С.С. Боткин

ва освободилось место на кафедре академической терапевтической клиники, и С.С. Боткин был переведен на должность профессора этой кафедры, которой длительное время руководил его отец — С.П. Боткин. Этой кафедрой и клиникой С.С. Боткин руководил до конца своей жизни (до 1910 г.).

Кратковременная деятельность С.С. Боткина на должности руководителя первой в России кафедры общего учения о заразных болезнях с бактериологией имеет огромное значение. Он явился родоначальником специальности «инфекционные болезни». Выделение в самостоятельный курс преподавания инфекционных болезней из программ терапевтической клиники явилось по существу началом разделения терапии на ряд самостоятельных специальностей (эндокринология, гематология, гастроэнтерология, кардиология, пульмонология и др.). Заслуга С.С. Боткина не только в том, что он разработал программу теоретического курса общего учения о заразных болезнях, но и соединил теоретический курс с клинической практикой. Во время его руководства кафедрой была открыта первая в России клиника инфекционных болезней, непосредственно входящая в состав кафедры. Большинство медицинских вузов в нашей стране до настоящего времени преподают инфекционные болезни на базе городских инфекционных стационаров.

История создания клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии начинается с 1891 г. Уже 120 лет назад в академии стали очевидными недостатки использования для преподавания инфекционных болезней других клинических баз (Городской барачной больницы памяти С.П. Боткина, Детской больницы Принца Ольденбургского). Было понятно, что лишь с устройством клиники для заразных больных преподавание в академии всех разделов медицинских наук достигнет желаемой полноты. Первоначально место для постройки клиники инфекционных болезней было выбрано на углу Сампсониевского проспекта и Ломанского переулка. Комиссией в 1891 г. был одобрен проект клиники, составленный генералом Войницким, однако постройка клиники не была начата по экономическим соображениям до 1894 г. Конференция одобрила проект постройки, однако место, выбранное комиссией и одобренное Конференцией (на углу Сампсониевского проспекта и Ломанского переулка) начальник академии признал неудобным, так как на нем нельзя было бы расположить постройки клиники без значительного стеснения госпитального сада, поэтому и остановился на участке между тюрьмой и Анатомическим институтом. Руководил работами по постройке клиники полковник Зеленин. Большое внимание в рекомендациях уделялось противоэпидемическим мерам для предупреждения выноса заразы из клиники в город и внутриго-



Здание клиники инфекционных болезней. Начало XX века

спитальных заражений. Клиника была построена на участке земли по Нижегородской улице (сейчас ул. Академика Лебедева) между Анатомическим институтом и Военной тюрьмой и была торжественно открыта 17 января 1897 г. (регулярное поступление больных началось с февраля 1897 г.).

Большая заслуга по становлению работы кафедры и клиники инфекционных болезней принадлежит Николаю Яковлевичу Чистовичу (1860—1926).



Н.Я. Чистович

Н.Я. Чистович после окончания Императорской Военно-медицинской академии в 1884 г. по конкурсу был оставлен при академии на три года и работал ординатором академической терапевтической клиники проф. С.П. Боткина. Пройдя трехгодичную ординатуру, он получил под руководством великого русского терапевта широкую клиническую подготовку. В лаборатории кафедры С.П. Боткина, руководимой в то время И.П. Павловым, выполнил ряд экспериментальных работ, в частности впервые осуществил изоляцию сердца теплокровного животного и произвел на нем испытание сердечных средств, а также изучил рефлекторные изменения сердечной деятельности и кровяного давления при раздражениях дыхательных путей. За время прохождения ординатуры выдержал экзамен на степень доктора медицины (в 1885 г.), представил и защитил диссертацию. После защиты докторской диссертации в 1887 г. был послан в заграничную командировку. Н.Я.Чистович прошел курс бактериологии в Институте Р. Коха, занимался патологической анатомией у Реклингаузена и Корниля, затем стал первым сотрудником лаборатории И.И. Мечникова, только что открывшейся в Институте Пастера (Париж). В лице Н.Я. Чистовича фагоцитарная теория нашла горячего приверженца. Тесное сотрудничество с коллективом Пастеровского института, и в особенности с И.И. Мечниковым, в значительной мере определило направление научных интересов Н.Я. Чистовича, хотя и не смогло оторвать его от клиники. Вся дальнейшая деятельность Н.Я. Чистовича, а, следовательно, и руководимой им кафедры, развивалась под знаком сочетания клинической школы С.П. Боткина и экспериментально-лабораторного направления, возглавляемого Пастером и Мечниковым.

В 1898 г. Н.Я.Чистович был избран руководителем кафедры «Общего учения о заразных болезнях с бактериологией и клиники острозаразных болезней» при Императорской Военно-медицинской академии. Новая специальность, открывавшая широкие перспективы для исследований, привлекала многих молодых врачей, которым Н.Я. Чистович ставил непременное условие: «Кто хочет работать у меня в лаборатории — ординируй в клинике». Он отрицательно относился к отделению бактериологии от клиники инфекционных болезней, так как считал, что в этом случае бактериология будет оторвана от жизни. Таким образом, отчасти из принципиальных соображений, отчасти поневоле, но в коллективе кафедры и клиники складывалась традиция сочетания клинической и лабораторной работы всех сотрудников, от руководителя до добровольца-практиканта.

Содержание работы кафедры вытекало из тогдашнего уровня развития науки об инфекциях. После открытия и изучения основных возбудителей на первых порах было необходимо выяснить общие закономерности реакции организма на их внедрение, изучить механизмы развития инфекции и иммунитета. Лишь после этого становилось возможным исследование частных законов, определяющих патогенез отдельных форм и дававших основания для рационального их лечения. Именно этим объяснялся высокий удельный вес иммунологических работ, выходивших из кафедры, при сравнительно меньшем числе собственно клинических и бактериологических трудов.

Однако лечебная работа в клинике проходила образцово, и клиническое воспитание молодых врачей было поставлено на уровень «Боткинской» русской медицинской школы. Из состава питомцев кафедры этого периода вышла плеяда крупных инфекционистов и микробиологов.

Более углубленные исследования были связаны с изучением реакции организма на внедрение вирулентных микробов. Данные исследования, начатые Н.Я. Чистовичем в лаборатории И.И. Мечникова, завершились установлением закона обратной зависимости между вирулентностью возбудителя и тяжестью инфекции, с одной стороны, и силой фагоцитарной реакции — с другой. Указанное заключение позволило объяснить ряд вопросов патогенеза пневмоний и некоторых других инфекций. Исследования механизма болезнетворного действия микробов привели к открытию веществ, предотвращающих их поглощение фагоцитами, — антифагинов (1907). Работами Н.Я.Чистовича и его учеников — М.И. Аринкина, П.К. Игумнова, В.А. Юревича и др. — было установлено существование специфических антифагинов у пневмококков, стафилококков, пастерелл, холерного и мечниковского вибрионов и других микробов, выявлена роль этих веществ в развитии инфекции. Изучение динамики фагоцитарной реакции и процесса отмирания микробов позволило Н.Я. Чистовичу дать стройное объяснение меха-

низма кризиса при пневмониях, а впоследствии существенно дополнить понимание патогенеза возвратного тифа.

Значительное место в работе кафедры занимали выработка и испытание новых методов лечения инфекционных больных. В частности, изучалась химиотерапия больных малярией и сепсисом, а также иммунотерапия инфекционных больных, лечение их дрожжами и др.

В 1910 г., после смерти С.С. Боткина, Конференция академии предложила Н.Я.Чистовичу, последнему ученику С.П. Боткина, принять заведование кафедрой Академической терапевтической клиники. Конференция академии на должность руководителя кафедры общего учения о заразных болезнях с курсом бактериологии по конкурсу избрала Вадима Александровича Юревича. В течение трех лет он состоял ординатором клиники заразных болезней профессора Н.Я. Чистовича. В 1902 г. В.А. Юревич защитил диссертацию на степень доктора медицины, и Конференцией академии был командирован за границу на два года. В Германии он знакомился с работой больниц для инфекционных больных, а также с бактериологическими лабораториями, работал в патолого-анатомическом институте профессора Вейгерта во Франкфурте-на-Майне. В Парижском Пастеровском институте прослушал четырехмесячный курс по бактериологии, работал в лаборатории И.И. Мечникова. Изучал также инфекционные болезни (у доктора Мэрфи) и гематологию. По возвращении в Россию Конференция академии присвоила ему звание приват-доцента по кафедре заразных болезней с бактериологией.



В.А. Юревич

Неоценимым является вклад В.А. Юревича и старшего ассистента кафедры Н.К. Розенберга в развитие патогенетического направления в лечении инфекционных больных: в 1913 г. ими разработана методика и практически осуществлен впервые в мире экспериментальный плазмаферез, чем было положено начало внедрению методов сорбционной детоксикации для лечения больных. Приоритет наших отечественных ученых в этой области признан основателем данного направления профессором Абелем из США (1914).



Общий вид одного из отделений клиники. Начало XX века

Во время работы на кафедре Вадим Александрович был неоднократно командирован Академией в эпидемические очаги для организации противоэпидемических мероприятий. Во время Первой мировой войны он находился в распоряжении Верховного начальника санитарной и эвакуационной части, обеспечивал карантинные мероприятия в отношении военнопленных на Кавказе, в 1916 г. выезжал в Бухару для борьбы с эпидемией сыпного тифа. «За отлично усердную службу и особые труды, понесенные им при условиях военного времени» Вадим Александрович был пожалован титулом статского советника, награжден орденами Анны II и III степени, Станислава II степени, Бухарским орденом золотой звезды.

28 февраля 1917 г. В.А. Юревич был назначен временным президентом академии и короткое время возглавлял Главное военно-санитарное управление армии. Одновременно являлся общественным градоначальником Петрограда. С этого момента он включился в активную политическую деятельность, о которой, к сожалению, никаких документов не сохранилось.

До 1920 года временно исполняющим обязанности заведующего кафедрой заразных болезней с бактериологией стал старший ассистент Н.К. Розенберг. Кроме того, он был приглашен в Совет здравоохранения при Губздраве в качестве председателя. Он состоял также консультантом по ликвидации эпидемических болезней при начальнике Петроградского укрепленного района.



Н.К. Розенберг

Интенсивная работа сотрудников клиники инфекционных болезней во время эпидемий и наблюдение огромного числа инфекционных больных послужили Н.К. Розенбергу основой для описания клиники сыпного тифа, ранней его диагностики (энантема Розенберга, классификация пневмоний при сыпном тифе, методы терапии и др.). Во время эпидемии холеры (1918 г.) Н.К. Розенберг предложил лечение больных внутривенным введением гипертонических растворов. Была разработана новая методика окраски спирохет Обермейера, обоснована теория патогенеза возвратного тифа и ряд других наблюдений. Опыт, приобретенный во время эпидемий, использовался в дальнейшем и в педагогической практике.

В 1920 г. в качестве руководителя кафедры и клиники был назначен Семен Иванович Златогоров (Гольдберг), являвшийся к тому времени крупным микробиологом. В период его работы на этой должности (1920 – 1924 гг.) основным направлением в научной работе кафедры было бактериологическое. Значительно меньше внимания уделялось клинической работе. Под руководством С.И. Златогорова большое внимание уделялось бактериологической части в научной и учебной деятельности кафедры. В 1923 г. от кафедры заразных болезней с курсом бактериологии отделилась кафедра микробиологии. Возглавил ее академик Д.К. Заболотный.



С.И. Златогоров

В 1924 г. во главе кафедры инфекционных болезней встал опытный клиницист профессор Николай Константинович Розенберг. Он по праву считается родоначальником патогенетического направления в изучении инфекционных болезней. Им были выполнены работы, посвященные патогенезу дизентерии, рожи, дифтерии, столбняка, сепсиса, вопросам инфекционной иммунологии. Совместно с В.А. Юревичем стал автором метода экстракорпорального очищения крови. В научной работе на кафедре широко использовались эксперименты на животных. Значительное место в научных исследованиях отводилось выяснению роли макроорганизма в формировании клинических проявлений болезни. Патогенетическое направление нашло отражение в классификации клинических форм ряда инфекционных болезней. Под руководством Н.К. Розенберга кафедра и клиника инфекционных болезней Военно-медицинской академии заняла ведущее место в стране. Во всех медицинских институтах инфекционные болезни изучались по руководствам, написанным сотрудниками кафедры. Наряду с многократно переиздававшимся руководством Н.Я. Чистовича важным событием в жизни кафедры был выпуск лекций профессора Н.К. Розенберга «Курс острых инфекционных болезней» (1925, 1927).

На кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии преподавались не только патогенез, клиника, диагностика и лечение инфекционных болезней, но и эпидемиология (в подавляющем большинстве медицинских институтов и в настоящее время эпидемиология преподается сотрудниками кафедр инфекционных болезней). Преподаватели кафедры инфекционных болезней В.М. Берман, А.М. Левитов, И.И. Рогозин преподавали вопросы эпидемиологии и дезинфекции. Они разработали систематический курс общей и частной эпидемиологии и дезинфекции, а в даль-

нейшем написали первое руководство по частной эпидемиологии. Повышение удельного веса эпидемиологических вопросов в педагогической деятельности кафедры привело к тому, что после смерти Н.К. Розенберга была создана самостоятельная кафедра эпидемиологии (в 1936 г.). Вопросы частной эпидемиологии до настоящего времени преподаются на кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии, особенно врачебным группам, у которых в программе нет занятий на кафедре эпидемиологии.

После смерти Н.К. Розенберга, в период с 1934 по 1939 г. не было постоянного руководителя кафедры. Приказом по академии был назначен временным руководителем вначале старший ассистент, позже — профессор Д. В. Филимонов (1936—1938), затем старший ассистент П.П. Пименов (1938—1939).



Н.И. Рагоза

Новый этап развития кафедры и клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии начался в 1939 г. с приходом профессора Николая Ивановича Рагозы. Научная деятельность Н.И. Рагозы широка и многообразна. Он внес большой вклад в изучение болезней крови, разработал наиболее полную классификацию лейкозов. Как клиницист-инфекционист организовал комплексное изучение брюшного тифа в эпидемических очагах. Результатом этой работы явилось двухтомное издание сборника исследований «Брюшной тиф» (Ч. 1, 2, Ташкент, 1935, 1937), выполненных группой руководимых им клиницистов.

Н.И. Рагоза являлся крупнейшим специалистом по бруцеллезу. Итогом многолетнего изучения клиники этого заболевания стало создание патогенетической классификации клинических форм бруцеллеза, которая используется практическими врачами до настоящего времени (в качестве основной она изложена в многократно переиздававшихся справочнике практического врача и в справочнике по инфекционным болезням). В работе по бруцеллезу он впервые описал латентные формы инфекционного процесса, которые при определенных условиях могут переходить в манифестные (болезни). В настоящее время латентные (инаппарантные) формы инфекционного процесса отмечаются при очень многих инфекционных болезнях. Н.И. Рагоза впервые описал первично-хроническую форму бруцеллеза, доказав, что хроническая болезнь может начинаться, минуя острую фазу. Возможность подобного течения инфекционной болезни вначале вызвала много критических замечаний, но сейчас известно много инфекционных болезней, которые начинаются подобным образом (СПИД и другие медленные инфекции, лепра, хронический токсоплазмоз и др.).

Многие статьи, доклады, сборники Н.И. Рагозы были посвящены дизентерии. В научной работе кафедры Н.И. Рагоза продолжил и развил в новых условиях клинико-патогенетическое направление. В диссертационных темах, предложенных ученикам, фигурировали клинико-лабораторные методы (диссертация Иванова А.И.), клинико-патофизиологические (Леонов В.М.), клинико-патогистологические (Левитов Т.А.), использовались физиологические опыты по методике И.П. Павлова для изучения патогенетических аспектов дизентерии (Матковский В.С., Казанцев А.П.).

С началом Великой Отечественной войны наступил трудный период в работе клиники и кафедры. Война явилась тяжелой проверкой знаний, опыта, сил и способностей учеников академической школы. Во время войны клиника и кафедра инфекционных болезней стали работать раздельно. Кафедра вместе с другими подразделениями Военно-медицинской академии была эвакуирована в г. Самарканд, а клиника осталась и продолжала работать в блокадном Ленинграде. В августе 1941 г. на базе Клинического военного госпиталя Военно-медицинской академии был создан фронтовой эвакогоспиталь (ФЭГ) № 1117. В его состав вошла клиника инфекционных болезней, развернутая на 300 коек как инфекционное отделение. Консультантами госпиталя были опытный инфекционист профессор С.В. Висковский, назначенный главным эпидемиологом Ленинградского фронта, и профессор Н.Л. Рудницкий. Госпиталь был укомплектован врачами высокой квалификации, получившими клиническую подготовку в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии и в городской инфекционной больнице имени С.П. Боткина. Очень сложное положение создалось в госпитале с наступлением холодов в ноябре 1941 г., когда прекратилась подача электроэнергии, перестали работать водопровод, канализация, центральное отопление, дезинфекционные камеры и прачечные. Больные из команды выздоравливающих помогали оборудовать железные печки-времянки с выводом дымовых труб в форточки. В отведенных Облисполкомом участках прифронтового леса силами медицинского персонала клиники и выздоравливающими больными проводилась заготовка дров. Затем дрова на машине доставлялись в госпиталь. В уборных были поставлены бочки, в которые собирались выделения от больных, а во дворе были вырыты глубокие ровики для нечистот. Для освещения пользовались самодельными коптилками, изготовлен-

ными из жестяных банок, стреляных гильз и др. Заправляли такие коптилки касторовым маслом и рыбьим жиром. При обходах больных использовали и горящие лучины. Воду для питья, приготовления пищи и гигиенических потребностей доставляли на санках из Невы. Санки с водой тащили посменно истощенные голодом и напряженным трудом санитарки, медицинские сестры, врачи и выздоравливающие больные. А обеспечить водой было необходимо около 1000 человек больных и обслуживающего персонала. Воду выдавали порциями.

Диагностика инфекционных болезней осуществлялась на основании клинико-эпидемиологических данных, лабораторные исследования не проводились. Росла летальность среди больных, особенно в январе — феврале 1942 г., что объяснялось недостаточностью питания и отсутствием медикаментов. Эти же причины приводили к увеличению числа больных с тяжелым течением заболевания. В госпиталь поступали, как правило, крайне истощенные больные с признаками тяжелой алиментарной дистрофии и авитаминозами.

В апреле 1942 г. командование госпиталя добилось восстановления работы водопровода и канализации, стала более регулярно подаваться электроэнергия. Все это позволило начать работать бактериологической лаборатории, рентгеновскому и физиотерапевтическому кабинетам. Силами медицинского персонала и команды выздоравливающих в боксах были оборудованы прачечная и баня для больных и медицинского персонала. Удалось наладить санитарную обработку больных.

27 января 1943 г. была прорвана вражеская блокада Ленинграда, построена временная железная дорога, связывающая город со страной. Питание войск существенно улучшилось. Сократилось поступление больных поносами. Этим было доказано предположение, высказанное профессором С.В. Висковским о том, что большинство диарей было обусловлено голоданием людей.

Самаркандский период деятельности кафедры инфекционных болезней также был связан со значительными трудностями. Клинической базой кафедры вначале был сортировочный госпиталь 411, затем Республиканская инфекционная больница. В больнице проводился ежедневный обход больных професором Н.И. Рагозой и приехавшими вместе с ним из Ленинграда старшим преподавателем кафедры П.С. Чулковым и преподавателями К.Я. Крауклисом, Г.Н. Тейтельбаумом, И.Ф. Филатовым, Г.Н. Чистовичем. В Самарканде проводилась не только учебная работа, продолжались и научные исследования. Тематика их существенно не изменилась, главными проблемами оставались дизентерия, сыпной тиф, бруцеллез и инфекционный гепатит. Была расшифрована природа «хронических колитов Средней Азии», чаще всего это была хроническая дизентерия, относительно реже — амебиаз. Были изучены особенности клинических проявлений перитонитов у больных тяжелой формой дизентерии (Чулков П.С.). Многие годы таких форм не было, но в последнее время они вновь стали наблюдаться.

После окончания Великой Отечественной войны сотрудники кафедры инфекционных болезней возвратились в Ленинград (как и другие кафедры Военно-медицинской академии). Учебная деятельность строилась уже по программам мирного времени, однако широко использовался богатый практический опыт, полученный во время Великой Отечественной войны. К 1947 г. была восстановлена клиника инфекционных болезней Военно-медицинской академии, пострадавшая в военные годы.

В послевоенные годы на кафедру пришла большая группа адъюнктов — И.В. Сеппи, Т.М. Торосов, К.Г. Гапочко, В.С. Матковский, А.И. Иванов, А.П. Казанцев, Т.А. Левитов, которым Н.И. Рагоза предложил темы научной работы и затем активно руководил выполнением диссертационных исследований. Большая часть адъюнктов в дальнейшем после защиты диссертаций пополнила преподавательский коллектив. Ученики Николая Ивановича Рагозы старались сохранить основные принципы и направления в лечебной, учебной и научной работе (тщательное обследование больных, ранняя диагностика, патогенетическое обоснование проводимой терапии, обучение слушателей у постели больного, клинико-патогенетическое направление в научной работе и др.). Николай Иванович Рагоза, несмотря на огромные трудности военных и послевоенных лет, снова поднял авторитет кафедры и клиники как в Академии, так и в стране.



С.В. Висковский

В 1952 г. кафедру возглавил заслуженный деятель науки РСФСР профессор Стефан Валерианович Висковский, который был начальником кафедры всего полтора года. Однако его заслуги перед кафедрой очень велики и связаны они с работой в клинике в предыдущие годы. С.В. Висковский окончил Военно-медицинскую академию в 1914 г., в клинике заразных болезней работал в 1919—1923 гг. С 1927 по 1931 г. он работал старшим ассистентом клиники инфекционных болезней академии и был ближайшим учеником Н.К. Розенберга. С.В. Висковский был соавтором и редактором посмертного издания его Руководства по инфекцион-

ным болезням. Он получил хорошую клиническую подготовку в клинике инфекционных болезней академии, работал он и в других вузах страны (Ташкент, Ленинград), а также в войсках Среднеазиатского военного округа. С.В. Висковский был не только клиницистом и ученым, но и хорошо разбирался в практических вопросах эпидемиологии. Во время Великой Отечественной войны он был назначен Главным эпидемиологом Ленинградского фронта и успешно справился с этими обязанностями в тяжелейших условиях блокированного Ленинграда. Научно-исследовательская работа С.В. Висковского была многогранной. Следует отметить его опыт с самозаражением клещевым возвратным тифом, он первый установил наличие москитной лихорадки (паппатачи) в Средней Азии в 1924 г., ряд научных работ был посвящен дизентерии, сыпному тифу, инфекционному гепатиту.



П.А. Алисов

После смерти С.В. Висковского (1953) на должность руководителя кафедры приказом начальника ЦВМУ МО в 1954 г. был утвержден профессор Петр Александрович Алисов, до этого возглавлявший кафедру инфекционных болезней Военно-морской медицинской академии. Научная деятельность П.А. Алисова была многообразной и посвящалась различным вопросам микробиологии, иммунологии, патогенеза, эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения дизентерии, сыпного и брюшного тифов, скарлатины, орнитоза, бруцеллеза и некоторых глистно-протозойных инвазий. Под руководством П.А. Алисова были выполнены научные исследования (в экспериментах на животных) по изучению особенностей инфекционных заболеваний, протекающих в сочетании с лучевой болезнью.

Блестящие лекции профессора П.А. Алисова по инфекционным болезням, его клинические обходы и разборы больных пользовались большим успехом у сотрудников кафедры и многочисленных учащихся и надолго останутся образцом педагогической работы. В 1967 г. по состоянию здоровья П.А. Алисов в звании генерал-майора медицинской службы вышел в отставку, но до последних дней сохранял интерес к научной деятельности и продолжал руководить научными исследованиями своих многочисленных учеников.

Во время работы П.А. Алисова на кафедре сложилась сильная группа клиницистов и педагогов — ученых (В.Г. Бочоришвили, А.И. Иванов, А.П. Казанцев, С.Е. Карюк, В.М. Леонов, В.С. Матковский, Г.С. Миронов, П.Д. Старшов), которые в течение многих лет и после ухода П.А. Алисова поддерживали авторитет кафедры и клиники на высоком уровне. Заместителем начальника кафедры был В.С. Матковский, который возглавил кафедру в 1967 г.



В.С. Матковский

Валерий Сергеевич Матковский — воспитанник Военно-морской медицинской академии, которую с отличием окончил в 1947 г. Как врач формировался под влиянием таких известных ученых, как К.М. Быков, В.Н. Черниговский, А.Л. Мясников, Ю.Ю. Джанелидзе и др. Однако наибольший интерес он проявил к инфекционной патологии, начав с занятий в научном кружке под руководством П.А. Алисова.

На протяжении всей научной, педагогической и врачебной деятельности В.С. Матковский выступал как верный представитель и пропагандист идей передовой отечественной терапевтической школы. Огромное влияние на творческую атмосферу в коллективе, качество клинической, научной работы, педагогического процесса и воспитание молодого поколения сотрудников кафедры оказывало ядро коллектива кафедры — старшее поколение преподавателей, учеников Н.И. Рагозы и П.А. Алисова: заместитель начальника кафедры профессор А.П. Казанцев, старшие преподаватели В.Г. Бочоришвили, А.И. Иванов, В.М. Леонов, Г.С. Миронов, П.Д. Старшов, а также доценты В.С. Антонов, Т.А. Левитов, Б.Д. Мебель, Б.А. Мокров, преподаватели О.И. Дмитриев, Л.Н. Жук, О.И. Кошиль.

В этот период коллектив кафедры обновлялся и пополнялся молодыми адъюнктами (Т.М. Зубик, И.И. Бондаренко, А.Б. Белов, Ю. В. Лобзин, М.М. Шепелев, А.К.Шведов) и врачами-инфекционистами, обучавшимися на кафедре в клинической ординатуре, на факультете руководящего состава или на курсах усовершенствования и имевшими большой опыт практической работы в войсках и военно-лечебных учреждениях (К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, В.П. Лихопоенко, Ю.П. Финогеев, В.В. Фисун, Е.И. Калинин, В.К. Расшивалов, В.М. Волжанин, С.В. Поляков). Талантливый руководитель, В.С. Матковский сумел обеспечить преемственность поколений, воспитание и творческий рост молодого поколения сотрудников на лучших традициях кафедры.

С целью совершенствования лечебной работы клиники В.С. Матковский уделял много внимания организации соревнования между сотрудниками

и лечебно-диагностическими подразделениями клиники, разработке индивидуальных и общекафедральных планов. По результатам соревнования кафедра и клиника инфекционных болезней в течение ряда лет занимала первое место в академии по лечебно-диагностической работе и получила на вечное хранение Красное Знамя.

Валерий Сергеевич был великолепным лектором и замечательным оратором. Он привлекал аудиторию широкой эрудицией, отточенностью мысли и языка, остротой наблюдений, высокой патриотичностью, идейностью. Ему принадлежала инициатива в организации и проведении в кафедральном коллективе научно-теоретических конференций по философским мировоззренческим проблемам в теории и практике гражданского и военного здравоохранения.

Под руководством В.С. Матковского профессорско-преподавательский состав кафедры проводил интенсивную научно-исследовательскую работу по всем актуальным для военно-медицинской службы направлениям. Кафедральный коллектив, возглавляемый Главным инфекционистом министерства обороны СССР, стал в этот период научно-методическим центром инфекционной службы Вооруженных сил по диагностике и лечению инфекционных заболеваний, а особенности медицинской службы МО СССР требовали именно специалистов-ученых высшей квалификации, способных организовать и практически оказать специализированную медицинскую помощь при различных инфекциях.

В этот период на кафедре было защищено 8 докторских и 13 кандидатских диссертаций. В. С. Матковский создал оптимальные условия для завершения, оформления и защиты 5 докторских диссертаций: В.Г. Бочоришвили (1969), Г.С. Миронова (1968), Т.М. Торосова (1969), В.М. Леонова (1971), А.И. Иванова (1972), начатых под руководством П.А. Алисова. Он являлся научным консультантом и руководителем 3 докторских (Ляшенко Ю.И., 1981; Иванов К.С., 1982; Кошиль О.И., 1983) и 13 кандидатских диссертаций (Антонов В.С., 1968; Зубик Т.М., 1971; Финогеев Ю.П., 1973; Барбинов В.А., 1975; Молчанов Л.Ф., 1975; Бондаренко И.И., 1976; Лихопоенко В.П., 1977; Фисун В.В., 1978; Шепелев М. М., 1979; Лобзин Ю.В., 1979; Веровая А.В., 1982; Шведов А.К., 1985; Волжанин В.М., 1986).

За время деятельности В.С. Матковского в должности Главного инфекциониста МО СССР сменилось три поколения ведущих инфекционистов армии и флота. Все они были достойными проводниками, идей, выработанных на кафедре и воплощенных в творческих практических делах военных инфекционистов. Без преувеличения можно утверждать, что Валерий Сергеевич впервые создал школу военных инфекционистов, объединенных общностью цели и выполняемых задач.

После смерти В.С. Матковского период с 1985 по 1994 гг. кафедру и клинику возглавлял Константин Сергеевич Иванов — воспитанник Военно-морского факультета Военно-медицинской академии, которую окончил в 1960 г. Как врач он формировался под влиянием таких ученых академии, как Е.Н. Павловский, К.М. Быков, Н.С. Молчанов, А.Н. Сененко, Ю.Ю. Джанелидзе, А.П. Колесов и др. Наибольший интерес проявлял к инфекционной патологии, начав с занятий в научном кружке кафедры паразитологии под руководством профессора В. Я. Подоляна. На 5-м курсе обучения участвовал в организованной Е.Н. Павловским 3-месячной научной экспедиции в Туркестанский военный округ по изучению кожного лейшманиоза.



К.С. Иванов

Используя паразитологические, вирусологические и клинические методы исследования, впервые выявил природные очаги японского энцефалита в Юго-Восточном Сихотэ-Алине и в 1969 г. в академии защитил кандидатскую диссертацию по этой теме. С 1969 по 1972 г. был врачом-инфекционистом корабельной группы специализированной помощи в Средиземном море в период арабо-израильской войны. В 1983 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Менингококковая инфекция у лиц молодого возраста (клиника, диагностика, лечение)». В 1984 г. Ему было присвоено звание профессора, а в 1988 г. — генерал-майора медицинской службы.

Начало деятельности К.С. Иванова в качестве начальника кафедры совпало с двумя событиями, предопределившими особенности и условия работы кафедрального коллектива на последующие годы: разрушение собственной клинической базы — всех 6 павильонов клиники инфекционных болезней по улице Лебедева 37-б, и война в Афганистане, в которой участвовали все военные преподаватели кафедры.

Перед руководством кафедры и ее коллективом встали сложнейшие задачи по разработке и внедрению в практику системы оказания медицинской помощи инфекционным больным в военное время в условиях эпидемической заболеваемости полиинфекцией, выполнять которые следовало на фоне увеличения объема повседневной учебной, клинической и научной работы в условиях резкого ухудшения материально-технической базы. Необходимо было в короткие сроки заново

организовать и создать учебную и лечебную базы клиники и кафедры. В этой связи персонал одного из лечебных отделений клиники заранее в ноябре 1984 г. передислоцировался в 40-коечное боксовое отделение городской инфекционной больницы имени С.П. Боткина. Перемещение других лечебных отделений и кафедры проводилось как внутри академии, так и на базе 442 ОВКГ имени З.П. Соловьева.

Успешному выполнению этих задач способствовало то обстоятельство, что на кафедре сохранялся довольно мощный научный потенциал (5 докторов и 12 кандидатов медицинских наук). Заместителем начальника кафедры был назначен профессор О.И. Кошиль, а в последующем — профессор Ю.И. Ляшенко, на кафедре трудились профессора А.И. Иванов и А.П. Казанцев, опытнейшие педагоги, старшие преподаватели Т.М. Зубик, Ю.В. Лобзин, В.П. Лихопоенко, Н.И. Бондаренко, доценты В.С. Антонов, Т.А. Левитов, ассистент Л.Н. Жук, опытные преподаватели В.М. Волжанин, Ю.П. Финогеев, В.В. Фисун, М.М. Шепелев, С.В. Поляков, А.К. Шведов. В последующие годы коллектив кафедры пополнялся защитившими кандидатские диссертации адъюнктами и клиническими ординаторами (И.Н. Бойко, А.А. Кучерявцев, А.Ю. Ковеленов, А.И. Рыков, М.К. Шишкин, К.П. Плотников, А.А. Стулов, К.В. Жданов), а также врачами, получившими большой опыт работы в военных округах и в Афганистане (А.Г. Ксенофонтов, Г.А. Ходжаев).

В этот период свет увидел ряд монографий и других фундаментальных трудов кафедры по токсоплазмозу, эпидемическому паротиту, ангине, смешанным инфекциям, дифференциальной диагностике инфекционных болезней, опасным инфекциям, военной трансфузиологии, энтеросорбции и экстракорпоральной детоксикации, интенсивной терапии, медицинской реабилитации, диспансерному наблюдению при ВИЧ-инфекции. Для улучшения лечебно-диагностической работы в войсковых частях и военных лечебных учреждениях на основании результатов научно-исследовательской работы кафедрального коллектива были подготовлены и изданы методические указания ГВМУ МО РФ по диагностике, лечению и профилактике актуальных для Вооруженных сил инфекционных заболеваний. Защищено 6 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Были созданы оптимальные условия для завершения и защиты двух докторских диссертаций — Т.М. Зубика (1987) и Ю.В. Лобзина (1988), начатых под руководством В. С. Матковского. Профессор К.С. Иванов являлся научным консультантом и руководителем 4 докторских (А.Ф. Никитин, 1990; А.К. Шведов, 1992; И.Н. Бойко, 1993; А.И. Горелов, 1995) и 20 кандидатских диссертаций.



Ю.В. Лобзин

В июне 1994 г. после ухода профессора генерал-майора медицинской службы К.С. Иванова в запас начальником кафедры инфекционных болезней назначен профессор Юрий Владимирович Лобзин.

Ю.В. Лобзин — воспитанник Военно-медицинской академии, которую окончил в 1974 г. с золотой медалью. Как врач формировался под влиянием Н.С. Молчанова, А.П. Колесова, В.И. Медведева и других известных ученых академии. Однако с первых лет обучения в академии увлекся изучением инфекционных и нервных болезней, был активным участником работы в научных кружках при этих кафедрах под руководством В.С. Матковского и Г.А. Акимова, при изучении курса инфекционных болезней занимался в группе К.С. Иванова.

В 1980 г. Ю.В. Лобзин защитил кандидатскую диссертацию на тему «Ближайшие и отдаленные исходы менингококковой инфекции у лиц молодого возраста, реадаптация и реабилитация переболевших», а в 1988 г. — докторскую диссертацию на тему: «Реабилитация инфекционных больных в военно-медицинских учреждениях». Диссертация открыла новое научное направление в инфекционной патологии, в ней впервые представлен научный анализ теоретико-методологических оснований реабилитации, ее принципов и методов при различных инфекционных болезнях.

В период руководства Ю.В. Лобзина кафедра продолжала располагать высоким научным потенциалом. Несмотря на крайне сложную кадровую ситуацию, связанную с одновременным увольнением по возрасту целого ряда опытнейших специалистов, на кафедру пришли молодые перспективные инфекционисты. Заместителем начальника кафедры был назначен опытный педагог и организатор — доцент полковник медицинской службы В.М. Волжанин. Весь профессорско-преподавательский состав имел опыт лечебно-диагностической и научной работы по оказанию медицинской помощи инфекционным больным в военных округах и на флотах, а также в районах боевых действий (Афганистан, Чечня).

Торжественное празднование 100-летнего юбилея кафедры инфекционных болезней состоялось 22 октября 1996 г. в Большом драматическом театре им. Г.А. Товстоногова. Был составлен план проведения юбилея, основными событиями которого стали выход из печати Руководства по инфекционным болезням под ред. проф. Ю.В. Лобзина (1996);

публикация монографии «Первая в России кафедра инфекционных болезней» (1996) под ред. проф. Ю.В. Лобзина; юбилейная научная конференция с участием всех ведущих инфекционистов страны. Празднование 100-летнего юбилея кафедры послужило отправной точкой формирования новой традиции — организацией кафедрой ежегодных российских и международных научных форумов, что сыграло исключительную роль в сохранении научного сообщества инфекционистов на фоне царившей в те годы дезинтеграции после распада Советского Союза.

В 1999 г. была введена новая должность — заместитель начальника кафедры по клинической работе. На нее был назначен перспективный старший преподаватель А.Ю. Ковеленов.

В 2000 г. впервые в истории кафедры ее сотрудник — начальник кафедры проф. Ю.В. Лобзин — был избран в состав Российской академии медицинских наук в качестве члена-корреспондента, в 2002 г. он был удостоен государственной награды — почетного звания Заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Ю.В. Лобзин сформировал собственную научную школу: при его научном консультировании и руководстве подготовлены 22 доктора и 44 кандидата медицинских наук при самом широком спектре изучаемых проблем в области инфекционных болезней, военной эпидемиологии и организации здравоохранения.

В начале 2001 г. Ю.В. Лобзин был назначен заместителем начальника Военно-медицинской академии по клинической, а в августе — по научной работе, ему было присвоено звание генерал-майор медицинской службы. В 2007 г. он избран Действительным членом (академиком) Российской академии медицинских наук.

Кафедра в период его руководства, присоединив к себе курс медицинской паразитологии, функционируя на трех базах (Военно-медицинская академия, 442 ОКВГ и больница № 30 им. С.П. Боткина), превратилась в уникальный педагогический, научный и клинический коллектив, не имеющий, пожалуй, себе равных в стране.

Доцент полковник медицинской службы Валерий Михайлович Волжанин был назначен начальником кафедры инфекционных болезней в декабре 2001 г. Кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые клинические и экспертно-диагностические критерии оценки эффективности реабилитации военнослужащих, перенесших вирусный гепатит А», защитил в 1986 г. Кафедру инфекционных болезней В.М. Волжанин принял будучи опытнейшим организатором военной инфектологии, пройдя Афганистан, где работал в качестве ведущего инфекциониста 40-й армии. Назначение практически совпало с организационно-штатными изменениями, поэтому пришлось организовывать и проводить большую работу по переименованию кафедры в связи с принятием в ее состав курса медицинской паразитологии, она стала называться «Кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний)». Кроме того, в скором времени в состав кафедры вошла НИЛ СПИД и инфекционных болезней в ВС РФ. Все это потребовало серьезных усилий со стороны нового начальника кафедры.



В.М. Волжанин

В связи с кадровыми перестановками должность заместителя начальника кафедры занял доцент А.Ю. Ковеленов, в последующем — доцент С.М. Захаренко, а заместителем начальника кафедры по клинической работе стал доцент К.В. Жданов. Помощником начальника клиники оставался кандидат медицинских наук А.А. Команенко. Начальником НИЛ СПИД и инфекционных болезней ВС РФ был назначен кандидат медицинских наук Ю.И. Буланьков, а руководителем курса медицинской паразитологии — доктор медицинских наук С.С. Козлов.

В это время сформировалось совершенно уникальное поколение преподавателей — ученых-клиницистов: увлеченных, талантливых, преданных кафедре и академии — они не ушли из военной медицины в «лихие» 90-е годы, стали блестящими специалистами и настоящими соратниками по кафедре: А.Л. Позняк, А.Н. Усков, М.К. Шишкин, В.В. Васильев, В.Ф. Крумгольц, К.П. Плотников, И.М. Юркаев, А.Н. Коваленко, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, И.В. Потехин, Ю.Н. Громыко, А.В. Семена, Н.И. Львов, М.В. Яременко, С.Н. Сидорчук, А.В. Ласкин.

В то же время в коллективе продолжали работать ветераны, принесшие славу кафедре и клинике: профессора А.П. Казанцев, К.С. Иванов, Т.М. Зубик, О.И. Кошиль, Ю.И. Ляшенко, А.К. Шведов, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин, доценты В.П. Лихопоенко, В.В. Фисун, К.В. Жоголев, ассистенты Ю.П. Финогеев, Л.Ф. Молчанов, Ю.А. Винакмен, А.Г. Ксенофонтов, врачи В.С. Антонов, Ж.В. Дискаленко, В.П. Степанова, Л.В. Замятина.

Неподдельный интерес к деятельности кафедры был вызван, несомненно, разнообразием и актуальностью тех научных направлений, которые на ней разрабатывались: организация медицинской помощи инфекционным больным, вирусные гепатиты, кишечные инфекции, грипп и другие острые респираторные заболевания, интенсивная

терапия инфекционных больных, ВИЧ-инфекция, гельминтозы и паразитарные болезни, клещевые инфекции, токсоплазмоз, смешанные инфекции, реабилитация инфекционных больных.

Не случайно, что кафедра явилась тем ядром, вокруг которого сформировалась новая общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», созданная в 2008 г. в Витебске (Беларусь) во время работы Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. В декабре 2010 г., как и планировалось, в Санкт-Петербурге состоялся Первый конгресс этого общества.

В период руководства кафедрой В.М. Волжаниным были защищены 23 диссертации: 10 докторских и 13 кандидатских. В четырех кандидатских диссертациях он был научным руководителем.

В данный период клиническая база кафедры получила свое дальнейшее развитие. Так, в штат клиники инфекционных болезней были введены отделение реанимации и интенсивной терапии (на 10 коек), эндоскопический кабинет, кабинет ультразвуковой диагностики, кабинет иммунопрофилактики, стоматологический кабинет. В клинику стали поступать больные по неотложным показаниям и скорой помощи в системе обязательного медицинского страхования.

Таким образом, в XXI век кафедра вступила обновленной, укрепившей свои ряды первоклассными учеными, педагогами и клиницистами. Под руководством В.М. Волжанина кафедра всегда находилась на острие исследований и практических разработок, посвященных решению самых актуальных проблем современной инфектологии.



К.**В. Жданов**

Профессор полковник медицинской службы Константин Валерьевич Жданов был назначен начальником кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) в декабре 2009 г.

В 1994 г. К.В. Жданов под руководством К.С. Иванова и М.М. Решетникова защитил кандидатскую диссертацию на тему «Нарушения функционального состояния и работоспособности при ВИЧ-инфекции у лиц молодого возраста», а с 1995 г. под руководством Ю.В. Лобзина начинает разрабатывать новое для кафедры научное направление, связанное с изучением патогенеза, а также совершенствованием диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов. В 2000 г. была защищена докторская диссертация на тему «Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста».

В 2004 г. К.В. Жданову присвоено ученое звание профессора, а к моменту избрания начальником кафедры К.В. Жданов, будучи уже известным ученым и специалистом, он подготовил восемь кандидатов медицинских наук.

В 2009 г. в связи с начатым реформированием ВС РФ, включающим создание нового облика медицинской службы и приведение ее структуры, состава и возможностей в соответствие с организационными изменениями, что подразумевает сокращение численности личного состава, в том числе инфекционной службы, кафедра снова попала в сложную кадровую ситуацию. Несмотря на это, она продолжала располагать очень высоким научным потенциалом — 14 докторов и 28 кандидатов медицинских наук. Все офицеры кафедры поочередно командировались на 1—1,5 мес. в войска вновь сформированных военных округов для изучения особенностей организации их медицинского обеспечения и оказания там методической и практической помощи.

В настоящее время изучение инфекционного процесса при вирусных гепатитах, особенно хронических, является одним из главных научных направлений на кафедре. Под руководством профессора К.В. Жданова сложилась целая группа врачей-исследователей, в которую вошли профессор Д.А. Гусев, доцент М.В. Яременко, преподаватели К.В. Козлов и Д.М. Шахманов, адъюнкты А.Н. Рязанов, А.С. Сигидаев, В.С. Сукачев, аспирант М.В. Куртуков. Клиника инфекционных болезней входит в список тех российских баз, где проводятся международные клинические испытания новых препаратов для лечения вирусных гепатитов. В этой связи, а также учитывая ведущее положение Военно-медицинской академии в системе медицинской службы ВС РФ, в 2010 г. на базе клиники инфекционных болезней с участием некоторых клинических подразделений академии, кафедр патологической анатомии, клинической биохимии и лабораторной диагностики был создан нештатный центр по лечению хронических вирусных гепатитов Минобороны России. Являясь членом Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени, профессор К.В. Жданов совместно с профессором В.А. Исаковым (НИИ питания РАМН, г. Москва), начиная с 2009 г., организовали в Санкт-Петербурге ежегодную международную конференцию «Белые ночи гепатологии» под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени, на которую приезжают ведущие специалисты не только страны, но ближнего и дальнего зарубежья.

С другой стороны, на кафедре развиваются и другие научные направления. Активно изучаются инфекционный процесс, новые методы диагности-

ки и лечения при кишечных инфекциях, острых респираторных заболеваниях, некоторых протозойных инфекциях. Поскольку кафедра является единственной для подготовки военных инфекционистов и в связи с начавшимся реформированием ВС РФ, в последние годы уделяется огромное внимание изучению аспектов организации оказания специализированной помощи инфекционным больным с учетом вновь сформированных военных территориальных единиц, особенностей патогенеза, диагностики, этиопатогенетической терапии и реабилитации наиболее актуальных инфекций для военной медицины (менингококковая инфекция, ветряная оспа и др.), а также вопросов вакцинопрофилактики и фармакоэкономики. Стремление сохранить и возродить лучшие традиции боткинской школы и одновременно развивать перспективные новые направления деятельности является основным девизом первой в России кафедры инфекционных болезней.



Кафедральный коллектив в 2011 г.

Редколлегия «Журнала инфектологии» поздравляет кафедру инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова со 115-летием со дня основания. Желаем Вашему коллективу новых творческих идей, дальнейших успехов в подготовке высококвалифицированных кадров, столь необходимых для эффективного социально-экономического развития нашей страны.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Лобзин Юрий Владимирович — директор НИИ детских инфекции ФМБА России, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАМН, д.м.н., профессор, тел. 8(8120234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru;

Волжанин В.М. — ученый секретарь НИИ детских инфекции ФМБА России, к.м.н., доцент, тел. 8-921-961-36-44, e-mail: VMV1949@yandex.ru;

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)292-33-57;

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: zsm1@mail.ru;

Крумгольц Вячеслав Францискович — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: kwf@list.ru;

Усков Александр Николаевич — руководитель отдела организации медицинской помощи НИИ детских инфекции ФМБА России, д.м.н., доцент, тел. 8-921-953-16-39, e-mail: omp@niidi.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)2923357, e-mail: gusevden-70@mail.ru.

ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В: С ЧЕГО НАЧИНАТЬ СТАРТОВУЮ ТЕРАПИЮ?

К.В. Жданов
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Recent advances in the treatment of chronic hepatitis B: where to start initial therapy?
K.V. Zhdanov
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. *В настоящем обзоре обобщены последние достижения в исследовании эффективности и безопасности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом В. Описана современная концепция мониторинга и лечения этих пациентов. Особое внимание уделено прогностическому значению определения уровня HBsAgна этапах контроля лечения. Представлены новые алгоритмы интерферонотерапии и подходы к лечению аналогами нуклеоз(т)идов. Предложено начинать стартовую терапию больных хроническим гепатитом В с пегилированных интерферонов.При отсутствии благоприятных прогностических критериев достижения устойчивого иммунного контроля, а также наличия противопоказаний к интерферонотерапии и развитии нежелательных явлений, требующих ее отмены, пациентов необходимо переводить на лечение нуклеоз(т)идными аналогами.*

Ключевые слова: *хронический гепатит В, интерферонотерапия, нуклеоз(т)идные аналоги, HBsAg.*

Abstract. *This review summarizes recent advances in the study of the efficacy and safety of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. Describe the modern concept of monitoring and treatment of these patients. Particular attention is given to determine the prognostic significance of the level of control HBsAg phases of treatment. Present new algorithms of interferon treatment and approaches nukleos(t)ide analogues therapy. Proposed start initial therapy in patients with chronichepatitis B with pegylated interferon. In the absence of favorable prognostic criteria or sustainable immune control, as well as the presence of contraindications tointerferon therapy and the development of adverse events requiring its withdrawal, patients should be translatedinto treatment nukleos(t)ide analogues.*

Key words: *chronic hepatitis B, interferon, nukleoz(t)ide analogues, HBsAg.*

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 [1], согласно которым целью лечения является улучшение качества и продолжительности жизни за счет предотвращения прогрессирования болезни в декомпенсированный цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) вследствие устойчивого подавления вирусной репликации.В этой связи лечению подлежат лица с наличием активной репликации вируса ГВ (выявление ДНК HBV в крови в концентрации 2000 МЕ/мл (10000 копий/мл) и выше, вне зависимости от наличия или отсутствия HBeAg), повышенным уровнем аланиновой трансаминазы и морфологическим подтверждением хронического гепатита (некровоспалительная активность А2—А3 и/или стадия фиброза F2—F4 (возможно использование эластографии печени) по шкале METAVIR). Пациентам с HBV-циррозом противовирусная терапия может быть назначена при выявлении ДНК HBV в крови, независимо от ее концентрации и уровня АЛТ. При этом конечными точками лечения являются элиминация HBsAg (+/— HBsAg сероконверсия), длительная HBeAg сероконверсия и неопределяемый уровень ДНК HBV (для пегилированных интерферонов (ПИФН) менее 2000 МЕ/мл). Также хорошо известно, что существуют две основные стратегии в терапии пациентов с ХГВ: лечение определенной длительности ПИФН или длительная терапия нуклеоз(т) идными аналогами (НА).

Результаты недавних многочисленных исследований отдаленных эффектов стандартной интерферонотерапии ХГВ позволили по-новому взглянуть на препарат с учетом появления передовой пролонгированной (пегилированной) формы. В частности, клиренс HBsAg у HBeAg-позитивных пациентов после успешного лечения стандартным интерфероном составил 40% через 5 лет, 60% через 10 лет и 80% через 15 лет, а у HBeAg-негативных —

4,5% через 1,5 года наблюдения [2,3]. Более того, одиннадцатилетнее наблюдение за HBeAg-позитивными 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%) [4].

Таким образом, было определено существенное отличие терапии ХГВ интерферонами (иммуномодулирующий и опосредованный 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 опосредованное влияние на иммунную систему через подавление вирусной репликации и высокая частота рецидивов после прекращения лечения обосновывали их длительное назначение (годы) до наступления HBeAg сероконверсии, элиминации HBsAg или развития резистентности.

Появление ПИФН (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 [5,6,7,8]. Так, частота HBeAg сероконверсии, по данным двух крупных рандомизированных исследований (Janssen H.L., 2005 и Lau G.K., 2005), по окончании терапии составила 25% и 27%, соответственно, через шесть месяцев наблюдения — 29% — 32%, а через 12 месяцев — 42%, по данным Lau G.K. (2005). 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. Не менее интересно и азиатское исследование V.W. Wong (2010), где по окончании курса терапии HBeAg сероконверсия была отмечена у 37%, а в течение пятилетнего периода наблюдения — у 60% [9].

Кроме того, трехлетнее наблюдение за 266 HBeAg-позитивными пациентами, получавшими ПИФН α-2b 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% [10]. 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% (с генотипом D — 11%). ДНК HBV через год после окончания лечения у 31% обследованных больных определялась менее 2000 МЕ/мл, из этих пациентов у 88% устойчивый иммунный контроль сохранялся в течение пяти лет, а у 28% — за этот же период был отмечен клиренс HBsAg [11].

Анализ эффективности противовирусной терапии больных HBeAg-позитивным ХГВ ПИФН 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 [6]. В этой связи наилучшими кандидатами для проведения интерферонотерапии HBeAg-позитивного ХГВ рассматривались пациенты с генотипами вируса А, в меньшей степени B и C, имеющие высокую активность АЛТ (более 2-х норм) и/или низкую репликацию вируса (<2,0x10^8 МЕ/мл) [12]. Следует отметить, что в России, особенно на европейской территории, частота встречаемости генотипа D достигает 96% [13]. С другой стороны, частота элиминации HBsAg у HBeAg-негативных пациентов 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 [11]. С ним же связано нарастающее со временем достижение иммунного контроля после окончания интерферонотерапии независимо от генотипа вируса. Кроме того, как показало многоцентровое исследование PegBeLiver, по мере увеличения длительности терапии ПИФН до 96 недель повышается эффективность лечения больных ХГВ с генотипом D. Так, после завершения пролонгированноного курса интерферонотерапии через полгода и год уровень ДНК HBV не превышал 2000 МЕ/мл у 29% пациентов, против 22% и 12% у больных, получавших ПИФН 48 недель, соответственно. Стандартный курс терапии не приводил к клиренсу HBsAg как по окончании, так и в перид 12-месячного наблюдения. Напротив, на фоне пролонгированной терапии HBsAg не обнаруживался у 2% больных по завершении лечения и 6% — через год после его окончания [14]. Поэтому в настоящее время генотип HBV, по мнению ведущих европейских экспертов, имеет недостаточную прогностическую ценность и как единственный критерий не должен исключать возможность проведения интерферонотерапии [1].

В процессе мониторинга интерферонотерапии за больными ХГВ было установлено, что снижение концентрации HBsAg более информативно

для прогнозирования УВО, чем снижение в крови уровня ДНК HBV (рис. 1) [15,16, 17]. Было продемонстрировано, что концентрация HBsAg в большей степени, чем уровень сывороточной ДНК HBV, отражает состояние внутрипеченочной и в особенности циркулярной ковалентно замкнутой ДНК (cccDNA).

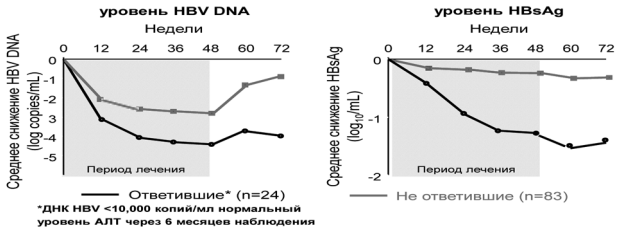


Рис. 1. Уровни ДНКHBV и HBsAg у пациентов с УВО и отсутствием ответа на лечение ПИФН α-2a (HBeAg - 80% D генотип)

В последних исследованиях выявлена высокая прогностическая значимость количественного определения HBsAg как для HBeAg-позитивных, так и HBeAg-негативных больных ХГВ. Так, в исследовании Piratvisuth T. и сооавт. (2010) [18] на фоне 48-недельной терапии ПИФН α-2a HBeAg-позитивных больных ХГВ частота сероконверсии по HBeAg обратно коррелировала с уровнем HBsAg на 12 и 24 неделях. При концентрации HBsAg менее 1500 МЕ/мл на 12 неделе терапии HBeAg сероконверсия отмечалась у 57% больных, на 24 неделе — у 54%. При уровне HBsAg 1500 — 20000 МЕ/мл на 12 неделе лечения — у 32%, на 24 неделе — у 26%. Содержание HBsAg более 20000 МЕ/мл на 12 и 24 неделях прогнозировало сероконверсию по HBeAg не более, чем у 16% пациентов. В группе больных, имевших наиболее низкий уровень HBsAg к 12 неделе терапии, клиренс поверхностного антигена через 6 месяцев после завершения лечения был отмечен у 18% больных, а к 24 неделе — у 20%. В исследовании NEPTUNE была подтверждена связь между содержанием HBsAg и эффективностью интерферонотерапии HBeAg-позитивных больных ХГВ, где были получены схожие с предыдущим исследованием результаты, за исключением того, что ни у одного больного с уровнем HBsAg более 20000 МЕ/мл на 12 и 24 неделях терапии не было отмечено HBeAg сероконверсии [19]. У HBeAg-негативных больных ХГВ снижение уровня HBsAg более 10% от исходного на 12 неделе лечения приводило к устойчивому иммунному контролю (репликация HBV менее 2000 МЕ/мл и нормальная активность АЛТ и АСТ через 6 месяцев после завершения лечения) у 47% больных, а на 24 неделе — у 43%. Клиренс поверхностного антигена через 5 лет после завершения лечения был отмечен у 40% больных со значимым снижением HBsAg на 12 неделе, и у 45% — на 24 неделе [20]. В исследовании Rijckborst V. и сооавт. (2010) [21] ни у одногоHBeAg-негативного пациента не наблюдался устойчивый иммунный контроль, если на 12 неделе терапии не было снижения содержания HBsAg, а уровень ДНК HBV снижался менее, чем на 2 $\log_{10}$. Однако для HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D вируса, 12 недель мониторинга HBsAg оказалось недостаточно для положительного прогноза лечения, вероятно, ввиду медленного снижения содержания поверхностного антигена на фоне интерферонотерапии. Как показало исследование PegBeLiver, снижение содержания HBsAg на 12 неделе более 10% от исходного приводило к УВО лишь у 13% больных при длительности терапии 48 недель, а при длительности лечения 96 недель — уже у 38%. Однако при этом отсутствовали достоверные различия с пациентами, у которых не было снижения уровня HBsAg в отношении достижения УВО. Только к 24 неделе лечения наблюдались достоверные различия в достижении УВО (58% и 12%, $p = 0{,}002$) в зависимости от снижения содержания HBsAg (более или менее чем на 10%) и только в группе пациентов с длительностью терапии 96 недель. В то же время отсутствие любого снижения концентрации HBsAg и снижения уровня ДНК HBV на 2 $\log_{10}$ и более на 12 неделе в 100% прогнозировало неэффективность терапии у HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D вируса, даже при двухлетней длительности лечения. [14,15,21].

Таким образом, основываясь на динамике содержания HBsAg в сыворотке крови, появилась возможность управлять длительностью терапии препаратами интерферона. Так, на 12 неделе лечения при уровне HBsAg менее 1500 МЕ/мл у HBeAg-позитивных пациентов и при снижении уровня HBsAg более чем на 10% от исходного у HBeAg-негативных пациентов, инфицированных не генотипом D вируса, может проводиться стандартный курс терапии интерфероном 48 недель. У HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D, снижение содержания HBsAg более чем на 10% от исходного на 24 неделе терапии приведет к высокому показателю УВО при двухлетнем курсе лечения. В свою очередь, на 12 неделе терапии концентрация HBsAg более 20000 МЕ/мл у HBeAg-позитивных пациентов и отсутствие любого снижения уровня HBsAg, а также снижения уровня ДНК HBV на 2 $\log_{10}$ и более от исходного у HBeAg-негативных пациентов с генотипом D возбудителя является показанием для прекращения интерферонотерапии и ее замене на лечение нуклеоз(т)идными аналогами. Международные рекомендации по использованию количественного определения HBsAg для мониторинга эффективности проводимой терапии представлены в таблице 1 и рис. 2 и 3 [14, 15, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25].

Таблица 1

Прогностическое значение содержания HBsAg в крови HBeAg-позитивных и HBeAg-негативных пациентов с ХГВ, инфицированных различными генотипами вируса, на фоне интерферонотерапии (вероятность формирования УВО)

Варианты прогноза	HbeAg-позитивные пациенты. Все генотипы	HbeAg-негативные пациенты. Генотип D	HbeAg-негативные пациенты. Другие генотипы
Положительный прогноз(УВО «+»): продолжение терапии	12 недель: HBsAg < 1500 < 20000 МЕ/мл (УИК: 58% — 42%)	24 недели: 10% снижение HBsAg (УИК: 58% после 2-летней терапии)	12 недель:10% снижение HBsAg (УИК: 47%)
Отрицательный прогноз(УВО «-»): ранняя остановка терапии	12 недель: HBsAg > 20000 МЕ/мл (УИК: 0%)	12 недель: Нет снижения HBsAg и снижение ДНК HBV < 2 log10 (УИК: 0 %)	Нет данных

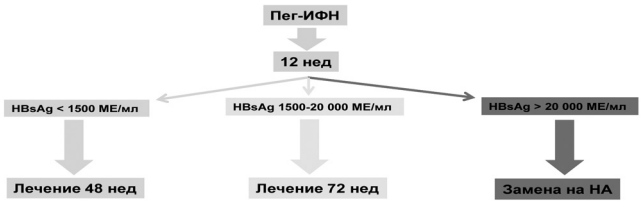


Рис. 2. Алгоритм интерферонотерапии пациентов с HBeAg-позитивным ХГВ

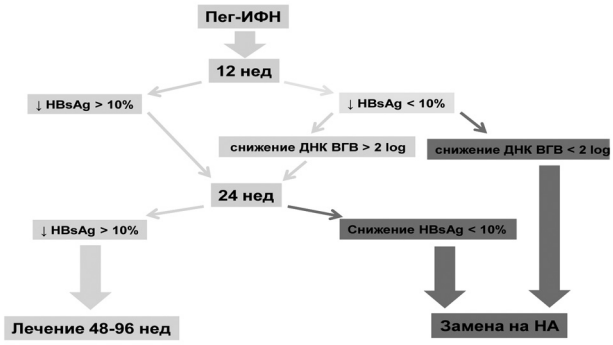


Рис. 3. Алгоритм интерферонотерапии пациентов с HBeAg-негативным ХГВ

УИК — устойчивый иммунный контроль (репликация HBV менее 2000 МЕ/мл и нормальная активность АЛТ и АСТ через 6 месяцев после завершения лечения)

В 2005 г. Совещательный комитет по противовирусным препаратам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) единогласно рекомендовал одобрить применение перорального противовирусного препарата — энтекавира, ставшего третьим нуклеоз(т)идным аналогом и разрешенным для лечения HBV-инфекции. В 2006 г. тем же комитетом был одобрен четвертый аналог нуклез(т)идов, 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 HBV.

Так, исследование, проведенное на 715 HBeAg-позитивных 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 улучшала гистологическую картину, значительно снижала 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 [26]. Энтекавир показал аналогичную эффективность и в лечении HBeAg-негативных пациентов. В исследование было включены 648 больных. Препарат также сравнивался с ламивудином. Использовались те же терапевтические дозы, длительность лечения составила 52 недели [27]. Кроме того, 96-недельное применение энтекавира продемонстрировало отсутствие развития к нему резистентности [28]. Обобщенные данные по эффективности энтекавира представлены в табл. 2.

Таблица 2

Обобщенные данные по эффективности НА у пациентов с ХГВ

Препарат	HBeAg+		HBeAg-	
	HBeAg сероконверсия, 1→5 лет (%)	резистентность, 1→5 лет (%)	Неопределяемая ДНК HBV, 1→5 лет (%)	резистентность, 1→5 лет (%)
энтекавир	21%,31%,39%,47%,54%	0%,0%,1%,1%,1%	90%,94%,93%,91%,95%	0%,0%,1%,1%,1%
телбивудин	22%,30%,39%,42%	5%, 25%	88%,82%,85%,84%	2%, 11%
тенофовир	22%,26%,26%,29%	0%,0%,0%,0%	93%,91%,99%,99%	0%,0%,0%,0%

В частично похожих по дизайну исследованиях проводилось сравнение телбивудина и ламивудина (GLOBE). В течение 104 недель HBeAg-позитивные (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-позитивных и у 11 HBeAg-негативных пациентов через 2 года развилась вирусная резистентность к телбивудину [29, 30]. Обобщенные данные по эффективности телбивудина представлены в табл. 2.

Результаты исследования GLOBE также продемонстрировали, что подавление репликации HBV к 24-й неделе лечения телбивудином является высокоинформативным критерием эффективности терапии через 2 года [29, 31].

На сегодняшний день пятилетнее исследование монотерапии телбивудином продемонстрировало улучшение гистологической картины у больных ХГВ: в 76,6% случаев уменьшился фиброз и в 92% — снизилась некровоспалительная активность [32].

В начале XXI века была обнаружена противовирусная активность в отношении HBV у нуклеотидного аналога тенофовира, который с успехом применяется в схемах ВААРТ для лечения ВИЧ-инфекции. С 2002 г. начали проводиться клинические испытания данного препарата. Обобщенные данные по эффективности тенофовира как у HBeAg-позитивных, так и у HBeAg-негативных пациентов, представленные в табл. 2, показали как высокую эффективность препарата, так и отсутствие вирусной резистентности к нему [33, 34].

Кроме того, в одном из недавних исследований у HBeAg-позитивных пациентов продемонстрирована высокая эффективность добавления тенофовира к телбивудину при частичном ответе к последнему (ДНК HBV более 300 коп/мл) на 24 неделе лечения. Уже через 6 месяцев комбинированной терапии ДНК не определялась у 85%, а HBeAg сероконверсия и элиминация HBsAg наблюдались у 11% [35].

Современные многоцентровые исследования показали, что клиническая эффективность применения аналогов нуклеоз(т)идов возрастает по мере увеличения длительности терапии ХГВ. Так, длительная терапия ламивудином (более 3-х лет), помимо подавления репликации вируса и HBeAg сероконверсии (у HBeAg-позитивных пациентов) улучшала гистологическую картину ХГВ. У 57% пациентов, получавших энтекавир в течение 3-х лет отмечена регрессия фиброза (более 1 балла по Ishak). Было показано, что вероятность развития ГЦК снижается даже у пациентов с цирротической трансформацией печени. Возросла частота развития идеального результата лечения больных ХГВ — клиренса HBsAg. При пятилетнем курсе лечения телбивудином данный показатель составил 2%, энтекавиром и адефовиром — 5%, тенофовиром — 6%, а 10-летняя терапия ламивудином приводила к потере HBsAg у 21% пациентов. С другой стороны, хорошо известно, что даже при стойком подавлении вирусной репликации и наличии консолидирующей терапии длительность лечения нуклеоз(т)идными аналогами менее трех лет, как правило, приводит к рецидиву как HBeAg-позитивного, так и HBeAg негативного ХГВ. В частности, в исследовании ShouvalD. и сооавт. (2009) [36]HBeAg негативные пациенты, завершившие терапию ламивудином или энтекавиром через 48 недель после достижения предусмотренного протоколом ответа, после 6 месяцев наблюдения смогли сохранить его только в 5% и 3% случаев, соответственно. По общему мнению исследователей, длительность противовирусной терапии ХГВ нуклеоз(т)идоаналогами не должна быть менее 3-х лет, в идеале составлять 5—10 лет, а возможно и более — до элиминации HBsAg [1, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43].

Следует отметить, что за последние 2 года после публикации рекомендаций по лечению ХГВ Европейской ассоциации по изучению печени (с момента выхода рекомендаций Американской и Азиатско-Тихоокеанской ассоциаций прошло еще больше времени) появилось много новых данных, которые уже были освещены в данной статье. В большей степени это коснулось значения количественного определения HBsAg для улучшения диагностики и особенно эффективности лечения ХГВ в отношении прогнозирования развития устойчивого ответа в процессе терапии. Благодаря этому удалось создать определенные практические алгоритмы интерферонотерапии пациентов с ХГВ (рис. 2 и 3). С другой стороны, за последнее время несколько поменялось отношение специалистов к исходным предикторам устойчивого ответа в зависимости от вида терапии. В частности, если раньше считалось, что генотип HBV не влияет на ответ к нуклеоз(т)идным аналогам, то в последних исследованиях у HBeAg-позитивных пациентов, инфицированных генотипом А возбудителя, лечение тенофовиром ассоциировалось с более высоким показателем HBeAg сероконверсии по сравнению с другими генотипами [44].

Заслуживают внимания результаты исследования R. Zoutendijk и соавт. (2010), в котором у HBeAg-позитивных пациентов на фоне лечения энтекавиром или тенофовиром концентрация HBsAg снижалась только при повышенной активности АЛТ. Одновременно результаты статистического анализа и моделирования показали, что при длительной супрессии с использованием нуклеоз(т)идных

аналогов элиминация поверхностного антигена наступит через 19,5 лет в группе больных с повышенной активностью АЛТ и через 44,8 года — с ее нормальной активностью [45].

В исследовании PegBeliver было продемонстрировано, что увеличение длительности интерферонотерапии до 2-х лет у трудной категории HBeAg-негативных пациентов, инфицированных генотипом D HBV, в целом приводит к устойчивому иммунному контролю в 29% случаев. Если использовать на 12 и 24 неделе лечения в качестве прогноза его эффективности количественное определение HBsAg и ДНК HBV для ранней остановки или продолжения терапии, то устойчивый ответ возрастает до 58% [14].

Таким образом, сегодня все меньше и меньше становится зависимость назначения препаратов первой линии терапии (интерфероны или нуклеоз(т)идные аналоги) от таких основных исходных показателей, как наличие/отсутствие HBeAg, генотип вируса, вирусная нагрузка, активность АЛТ. По сути, мы имеем показания и противопоказания для противовирусной терапии и ее критерии эффективности и безопасности. В этой связи крайне важными становятся прогнозирование устойчивого ответа в процессе лечения и ответ на вопрос когда прекращать начатую терапию, тем более что ее длительность абсолютно разная в зависимости от принадлежности препаратов к тому или иному классу.

В настоящее время неплохо разработаны алгоритмы прогнозирования устойчивого ответа в процессе интерферонотерапии. Например, у HBeAg-позитивных пациентов при использовании количественного определения HBsAg на 12 неделе мы можем продолжать начатое лечение пегилированным интерфероном до 1 года приблизительно у 25% пациентов (уровень HBsAg < 1500 МЕ/мл) с вероятным достиженипем устойчивого ответа более 50%. Примерно половина пациентов с промежуточным уровнем HBsAg от 1500 до 20000 МЕ/мл на 12 неделе лечения и вероятностью достижения устойчивого ответа в 30—40% случаев (на сегодня тоже неплохие результаты), возможно, потребует увеличения длительности интерферонотерапии до 1,5—2-х лет (продолжаются клинические испытания) с целью повышения ее эффективности. Остается четверть пациентов (уровень HBsAg > 20000 МЕ/мл), которым после 3-х месяцев лечения интерферон должен быть заменен на нуклеоз(т) идный аналог [18, 19, 25].

У HBeAg-негативных пациентов в целом промежуточное количественное определение HBsAg на 12 неделе позволяет примерно половине из них (снижение уровня HBsAg на 10% от исходного) продолжить лечение пегилированным интерфероном до 1 года с вероятностью достижения устойчивого ответа около 50%. Что касается трудных пациентов из этой группы, инфицированных генотипом D вируса, то тем из них, у кого на 12 неделе терапии не будет любого снижения уровня HBsAg и уменьшения концентрации ДНК HBV на 2 порядка и более (приблизительно 20% пациентов), следует прекратить интерферонотерапию и назначить нуклеоз-(т)идный аналог. Остальные должны продолжить лечение пегилированным интерфероном до 24 недель. При снижении уровня HBsAg на 10% от исходного независимо от содержания ДНК HBV (35% пациентов) вероятность достижения устойчивого ответа составляет 58% после завершения двухлетнего курса лечения. Таким образом оставшаяся приблизительно половина всех пациентов с отсутствием любого снижения уровня HBsAg через 6 месяцев терапии пегилированным интерфероном может быть переведена на лечение нуклеоз(т)идными аналогами [14, 15, 20].

Необходимо помнить и об экономической составляющей терапии ХГВ. Иммуномодулирующий эффект интерферона, развивающийся и длительно сохраняющийся даже после завершения лечения, позволяет назначать данный препарат курсом определенной длительности. В одном из исследований было показано, что стоимость лечения пегилированным интерфероном в течение 1 года приблизительно соответствует стоимости терапии современными нуклеоз(т)идными аналогами в течение 2—3-х лет [46]. При этом реальная длительность терапии нуклеоз(т)идами гораздо дольше.

На сегодняшний день такие же, как для интерферонотерапии, алгоритмы ведения пациентов с ХГВ, получающих нуклеоз(т)идные аналоги, не разработаны. С учетом их механизма действия, иммунного ответа организма человека, а также на основании только одного критерия (ДНК HBV) невозможно определить и прогнозировать длительность такого лечения. В настоящее время отсутствуют данные о механизмах, влияющих на иммунный ответ (который отвечает за элиминацию возбудителя), вследствие подавления нуклеоз(т)идами внутрицитоплазматической репликации HBV. В этой связи критерием окончания данной терапии должно быть исчезновение HBsAg. В одном французском исследовании проводился длительный мониторинг кинетики HBsAg и прогнозирование его элиминации у 30 взрослых пациентов с ХГВ, получивших различные схемы лечения нуклеоз(т)идными аналогами в среднем в течение 93 месяцев (49—123 мес.). Прогнозирование элиминации HBsAg на фоне терапии после достижения неопределяемой ДНК HBV продемонстрировало, что у 12% пациентов потеря поверхностного антигена произойдет в течение 10 лет, у 19% — 10—-20 лет, у 19% — 20—30 лет и у 50% — через 30 лет. Авторы заключают, что HBsAg клиренс — редкое и позднее явление,

маловероятно встречающееся в жизни пациентов, поэтому целью терапии нуклеоз(т)идными аналогами должно быть поддержание неопределяемого уровня ДНК HBV, а прекращение лечения вряд ли допустимо у значительного большинства пациентов [47].

Тем не менее, весьма обнадеживающим выглядит исследование кинетики HBsAg на фоне трехлетней терапии телбивудином у 162 HBeAg-позитивных пациентов с ХГВ. Интересно отметить, что при быстром снижении уровня HBsAg (> 1 log10 МЕ/мл в течение первого года терапии, 20% пациентов) у 8 человек (5%) отмечалась его элиминация к концу третьего года терапии. При этом более выраженное снижение уровня HBsAg наблюдалось у инфицированных генотипом А возбудителя [48]. В этой связи дальнейшее изучение кинетики HBsAg на фоне терапии нуклеоз(т)идными аналогами является перспективным в отношении прогноза возможного срока окончания лечения.

С учетом всего изложенного выше в настоящее время, вероятно, целесообразно начинать стартовую терапию ХГВ с пегилированных интерферонов, за исключением тех случаев, когда она противопоказана. При этом возможно использование уже упомянутых алгоритмов, и больной получает шанс излечения при определенной длительности терапии (относительно непродолжительной). Пациентов, которые через 3—6 месяцев от начала такого лечения не будут в прогностическом плане соответствовать критериям достижения устойчивого иммунного контроля, как и пациентов с противопоказаниями к интерферонотерапии, а также при развитии нежелательных явлений, требующих ее отмены, следует переключать на лечение нуклеоз(т)идными аналогами.

Литература

1. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. European Association For The Study Of The Liver // J. Hepatol. — 2009. — V. 50, № 2. — P. 227—242.

2. Lampertico, P. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy / P. Lampertico [et al.] // Hepatology. — 2003. — V. 37, № 4. — P. 756—763.

3. Moucari, R. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study / R. Moucari [et al.] // J. Hepatol. — 2009. — V. 50, № 6. — P. 1084—1092.

4. Lin, S.M. Interferon therapyin HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma / S.M. Lin [et al.] // J. Hepatol. — 2007. — V. 46, № 1. — P. 45—52.

5. 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 [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2004. — V. 351. — P. 1206—1217.

6. 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 [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2005. — V. 352, № 26. — P. 2682—2695.

7. 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 [et al.] // Lancet. — 2005. — V. 365, № 9454. — P. 123—129.

8. 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 [et al.] // Ann Intern Med. — 2005. — V. 142, № 4. — P. 240—250.

9. Wong, V.W. How Durable Is Peginterferon Therapy in Hepatitis B e Antigen—Positive Patients? / V.W. Wong // Hepatology. — 2010. — Vl. 51. — P. 1945

10. 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 [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — V.135, № 2. — P. 459—467.

11. 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 [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — V.136, № 7. — P. 2169—2179. — E. 1—4.

12. Buster, E.H. Factors that Predict Response of Patients with Hepatitis Be Antigen-Positive Chronic Hepatitis B to Peginterferon-alpha / E.H. Buster [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — V. 137, № 6. — P. 2002—2009.

13. Нурмухаметова, Е.А. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина // Фарматека. — 2008. — Т. 156, № 2. — С. 33—35.

14. Lampertico, P. PEGBELIVER STUDY: HBsAg decline at week 24 of extendet peginterferon alfa-2a (PEG-IFNα-2a) therapy is significantly associated with post-treatment response in HBeAg-negative genotipe D patients / P. Lampertico [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. S293.

15. Rijckborst, V. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels / V. Rijckborst [et al.] // Hepatology. — 2010. — V. 52. — P 454—461.

16. 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 [et al.] // Hepatology. — 2009. — V. 49, № 4. — P. 1141—1150.

17. Moucari, R. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients / R. Moucari [et al.] // Hepatology. — 2009. — V. 49, № 4. — P. 1151—1157.

18. Piratvisuth, T. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBeAg-positive hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40KD] (PEGASYS) / T. Piratvisuth [et al.] //Hepatol Int. — 2010. — V. 4. — P. 152, abstract PP211.

19. Gane, E. NEPTUNE STUDY: on-treatment HBsAg level analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon ALFA-2a IN HBeAg-positive patients / E. Gane [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — In Press.

20. Marcellin P. On-treatment decline in serum HBsAg levels predicts sustained immune control 6 months post-treatment and subsequent HBsAg clearance in HBeAg-negative hepatitis B virus-infected patients treated with peginterferon alfa-2a [40KD] (PEGASYS) / P. Marcellin [et al.] //Hepatol Int. — 2010. — V. 4. — P. 151, abstract PP209.

21. Rijckborst, V. Early prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative patients: the role of

on-treatment HBsAg and HBV DNA levels. / V. Rijckborst [et al.] // J. Hepatol. — 2010. — V. 52, suppl. 1. — P. A8

22. Milan, J. Chronic hepatitis B: peginterferon or nucleos(t) ide analogues / J. Milan, L.A. Janssen // Liver Int. — 2011. — V. 31 (supl.1). — P. 78—84.

23. Moucari, R. Peginterferon for chronic hepatitis B: predicting success with on-treatment benchmarks. / R. Moucari // Gastroenterol Hepatol. — 2010. — V. 25. — P. 1474—1475.

24. Moucari, R. Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B / R. Moucari, P. Marcellin // Liver Int. — 2011. — V. 31 (supl. 1). — P.122—128.

25. Sonneveld, M.J. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline / M.J. Sonneveld [et al.] // Hepatology. — 2010. — V. 52. — P. 1251—1257.

26. Chang, T.T. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B; BEHoLD AI463022 Study Group / T.T. Chang [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — V.354, № 10. — P. 1001—1010.

27. Lai, C.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B; BEHoLD AI463027 Study Group / C.L. Lai [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — V. 354, № 10. — P. 1011—1020.

28. Gish, R.G. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B / R.G. Gish // Gastroenterology. — 2007. — V. 133. — P. 1437—1444.

29. Lai, C.L. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B / C.L. Lai, E. Gane , Y.F. Liaw и соавт. // N. Engl. J. Med. — 2007. — V. 357. — P. 2576—2588.

30. 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 [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — V. 136, № 2. — P. 486—495.

31. Zeuzem, S. Baseline characteristics and early on-treatment response predict the outcomes of 2 years of telbivudine treatment of chronic hepatitis B / S. Zeuzem [et al.] // J. Hepatol. — 2009. — V. 51, № 1. — P. 11—20.

32. Hou, J. Five-year telbivudine treatment with effective viral suppression results in resolution of liver inflammations and fibrosis regression in patients with chronic hepatitis B / J. Hou [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. S287.

33. Heathcote, E.J. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. / E.J. Heathcote [et al.] // Gastroenterology. — 2011. — V. 140, № 1. — P. 132—143.

34. Marcellin, P. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 359, № 23. — P. 2442—2455.

35. Piratvisuth, T. 1-Year Results of Telbivudine Roadmap Study Demonstrated MaximizingAntiviral Efficacy and Minimizing Resistance in HBeAg Positive Chronic Hepatitis B Patients / T. Piratvisuth [et al.] // Hepatol. Int. — 2011. - V. 5, № 1. — P. 18—19

36. Shouval, D. Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy / D. Shouval [et al.] // J. Hepatol. — 2009. — V. 50, №2. — P. 289—295.

37. Liaw, Y. Impact of hepatitis B therapy on the long-term outcome of liver disease / Y. Liaw // Liver Int. — 2011. — V. 31 (supl. 1). — P. 117—121.

38. Liaw, Y.F. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease / Y.F. Liaw, J.J.Y. Sung // N Engl. Med. — 2004. — V. 351. —P. 1521—1531.

39. Dienstag, J.L. Histological outcome during long-term lamivudine therapy / J.L. Dienstag [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — V. 124. — P. 105—117.

40. 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 [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — V.131, № 6. — P. 1743—1751.

41. Marcellin, P. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B / P. Marcellin [et al.] // Hepatology. — 2008. — V. 48. — P. 750—758.

42. Yokosuka, O. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection / O. Yokosuka [et al.] // Hepatol. — 2010. — V. 52. —P. 791—799.

43. Chang, T.T. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in chronic hepatitis B patients / T.T. Chang [et al.] // Hepatology. — 2010. — V. 52. — P. 886—893.

44. Heathcote, E.J. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B / E.J. Heathcote [et al.] // Gastroenterology. — 2011. — V. 140, № 1. — P. 132—143.

45. Zoutendijk, R. Serum HBsAg decline during long-term potent nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B and prediction of HBsAg loss./ R. Zoutendijk [et al.] // J. Infect. Dis. — 2011. — V. 204, № 3. — P. 415—418.

46. Rajendra, A. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C / A. Rajendra, J.B. Wong // J . Hepatol. — 2007. —V. 47, № 4. — P. 608—617.

47. Chevaliez, S. Virological characteristics of a large prospective cohort of patient with chronic hepatitis B newly seen in hepatology reference centers in France in 2008—2010 / S. Chevaliez [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — V. 54 (suppl. 1), — P. 146

48. Wursthorn, K. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients / K. Wursthorn [et al.] // Hepatology. — 2010. — V. 52, № 5. — P. 1611—1620.

Автор:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, тел. 8 (812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru.

ПАРВОВИРУСНАЯ (B19V) ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В.В. Васильев[1], Е.А. Мурина[1], С.В. Сидоренко[1], А.Л. Мукомолова[1], С.Х. Куюмчъян[1], О.Л. Воронина[1], И.Г. Мирошниченко[3], В.А. Мацко[2]

[1] ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург
[2] ГОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург
[3] СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», Санкт-Петербург
[4] СПб ГУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург

Parvovirus (B19V) infection in pregnant women and infants

V.V. Vasiliev[1], E.A. Murina[1], S.V. Sidorenko[1], A.L. Mukomolova[1], S.K. Kuyoumchan[2], O.L. Voronina[3], I.G. Miroshnichenko[3], V.A. Matsko[4]

[1] Federal State Institution «Scientific and Research Institute of Children's Infection of Federal Medical Biological Agency», Saint-Petersburg
[2] State Educational Institution Of Higher Professional Studies «Northern-West State University of Medicine, named in honour of I.I. Mechnikov», Saint-Petersburg
[3] Saint-Petersburg's city institution «City outpatient department № 4», Saint-Petersburg
[4] Saint-Petersburg's city institution «Maternity hospital № 1», Saint-Petersburg

Резюме. *В обзоре представлены современные подробные сведения о различных аспектах проблемы парвовирусной инфекции. На основании анализа данных литературы описаны этиология, эпидемиология заболевания, его клинические проявления. Особое внимание обращено на механизмы патологического воздействия парвовируса на плод. Широко освещены возможности оценки риска врожденной парвовирусной инфекции, антенатальной диагностики, интерпретации результатов различных лабораторных и инструментальных методов исследований. Описаны терапевтические подходы в различных клинических ситуациях, обсуждаются возможности профилактики заболевания.*

Ключевые слова: *парвовирусная инфекция, беременность, врожденные инфекции.*

Abstract. *The modern detailed data about different aspects of parvovirus infection presented in this review. Based on the analysis of literature, the ethiology epidemiology, clinical manifestations of this disease described. The special attention pays to mechanisms of virus's pathologic impact to fetus. The authors widely take up the possibilities to estimate risks of congenital parvovirus infection, antenatal diagnostics measures, interpretation of the lab and instrumental results. Therapeutic approaches in different clinical situations described, possibilities of prophylaxis discussed.*

Key words: *parvovirus infection, pregnancy, congenital infections.*

Введение

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — широко распространенное заболевание, вызываемое парвовирусом B19V. Клинические проявления ПВИ (под названиями «пятая болезнь», «синдром пощечины») были описаны задолго до открытия самого возбудителя [1, 2]. В последующие годы в связи с внедрением методов детекции специфических антител к парвовирусу и способов выявления его генома спектр патологии, связанный с ПВИ, значительно расширился. В настоящее время ПВИ рассматривается не только как составная часть TORCH-комплекса, но и как серьезная проблема для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения [3—6].

Историческая справка

Парвовирус B19 (B19V) был открыт в Англии в 1975 году (Y. Cossart et al). При исследовании панели образцов сыворотки крови доноров [1]. Образец номер «B19» содержал парвовирус-подобные частицы и первоначально парвовирус человека получил название «Parvovirus B19». Дальнейшие исследования показали, что найденный вирус является причиной целого ряда патологических состояний, в том числе — возбудителем инфекционной эритемы (Erythema Infectiosum) [2—4].

В 1995 году парвовирус человека был отнесен к роду Erythrovirus в связи с его высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов и переименован в «B19V». В 2002 г. доказана генети-

ческая неоднородность парвовируса и выделены его подгруппы [5], в 2005 г. — идентифицированы другие патогенные для человека вирусы семейства *Parvoviridae* — бокавирусы и парвовирус человека 4 (PARV4) [7—10].

Этиология

Парвовирус B19V (*parvus*, латин. — маленький) является ДНК-содержащим вирусом в форме двадцатигранника диаметром 18—24 нм, не имеющим оболочки [10—11]. Это один из известных мельчайших вирусов, кодирующих настолько мало генетической информации, что их репликативная активность в значительной степени от функций клетки-хозяина или других вирусов.

Ядро B19V образуют 60 молекул капсидных белков (viral proteins — VP), основным белком является VP2 массой 58 кДа, содержащий рецептор- и корецептор-связывающие области, а также домены самосборки, что обусловливает образование высокоустойчивых частиц. VP2 соответствует С-терминальному региону VP1, а первые 227 аминокислот VP1 представляют собой уникальный для VP1 отрезок (VP1u). VP1 (81 кДа) не является необходимым для построения капсида, но VP1u содержит домены, крайне важные для вируса (например, фосфолипазы А2). Геном представлен единственной цепочкой ДНК (5,6 кДа), кодирующей, помимо капсидных белков, один неструктурный белок, NS1 [10—12].

В настоящее время выделено три генетических группы вируса, значительно отличающихся от прототипа вируса (более 9 % отличий в последовательности нуклеотидов генома). К первому генотипу относят B19V, ко второму — штаммы Lali и A6, к генотипу 3a — штамм V9, генотипу 3b — штамм D91.1 [13—16].

Показано, что генотипы 1 и 2 циркулировали в Северной Европе с одинаковой частотой, однако около 50 лет назад генотип 2 исчез из популяции и обнаруживается у лиц, родившихся до 1973 г. При этом генотип 3 в этом регионе никогда не был широко распространен [13]. В недавнем мультицентровом исследовании, проведенном в 11 странах Европы, Азии и Западной Африки, на основании филогенетического анализа генома было подтверждено доминирование генотипа 1 и высказано предположение о распространении генотипа 3b: 91,5% пациентов с лихорадкой и сыпью были инфицированы 1 генотипом вируса и только 8,5% генотипом 3 [13]. Последний является доминирующим в некоторых неафриканских странах. Несмотря на генетические расхождения, спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами вируса схож [16—19].

Штамм B19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека.

Эпидемиология

ПВИ широко распространена. Частота встречаемости серологических маркеров зависит от возраста и возрастает от 2—10 % в возрастной категории до 5 лет, до 40—60 % у лиц молодого и среднего возраста и до 85 % в старшей возрастной группе. При обследовании клинически здоровых доноров в Нижнем Новгороде серопозитивность по ПВИ составила 10 % [16—24]. Среди женщин репродуктивного возраста около 40% серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности [25—28].

Источник инфекции — человек (особенно больные ПВИ с клиникой транзиторного апластического криза). Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, гемоконтактный (реализуется чаще при переливании гемоконцентратов), при трансплантации органов и вертикальный — от матери плоду [18, 29, 30].

Для парвовирусной инфекции характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Цикличность эпидемических вспышек составляет 3—6 лет, во время которых восприимчивость неиммунных детей составляет 50 %, контактных взрослых — 25 % [20, 26, 27].

После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом [19, 26].

Риск ПВИ у беременных

Среди 30—50 % беременных, не имеющих иммунитета к B19V, сероконверсия по специфическому Ig G выявляется в 1,5—13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста [20, 23, 27, 30]. Согласно сообщениям ряда исследователей, риск инфицирования беременных парвовирусом B19 и развития B19-связанной водянки плода выше в 6—10 раз во время эпидемии, чем в межэпидемический период [17, 19].

Клинические проявления ПВИ

Инкубационный период составляет от 4 до 14 дней.

Большинство случаев парвовирусной инфекции протекает бессимптомно. У детей дошкольного возраста наиболее частым клиническим проявлением B19V является инфекционная эритема (симптом «пощечины») или «пятая болезнь» [2, 3, 29—31]. Механизм развития экзантемы, как и артритов, связывают с формированием иммунных комплексов «антиген-антитело» [12, 14].

Экзантема наблюдается примерно в 30—40 % случаев манифестных форм приобретенной ПВИ, несколько чаще у иммунокомпетентных пациен-

тов. Более чем у половины больных она появляется одновременно с другими проявлениями заболевания, в 40—45 % случаев может обнаруживаться за несколько дней до развития полной клинической картины. Типичная экзантема больше характерна для детей 4—10-летнего возраста, у которых наблюдается развернутая клиника «инфекционной эритемы» («пятой болезни»). Появлению сыпи могут предшествовать лихорадка, головная боль, насморк, тошнота. Экзантема на щеках сохраняется до 4 суток, после чего на конечностях и туловище появляется макуло-папулезная экзантема, самопроизвольно разрешающаяся в течение 1—6 недель [2, 3, 29—32].

Артралгии и артриты выявляются в 15—25 % случаев (чаще — у женщин), лимфаденопатия (как правило, с вовлечением шейных лимфатических узлов) встречается с такой же частотой (чаще — у детей). У взрослых наблюдаются симметричные полиартриты с поражением проксимальных межфаланговых и метакарпофаланговых суставов, обычно разрешающиеся в течение 3 недель. Однако у женщин они могут персистировать в течение нескольких лет. У детей артриты могут быть несимметричными, более чем в 80 % случаев поражаются коленные суставы и голеностопные.

У иммунокомпроментированных лиц, в том числе больных ВИЧ-инфекцией, парвовирусная инфекция может приводить к развитию хронической анемии, панцитопении и клеточной аплазии. Имеются сообщения о связи парвовирусной инфекции с развитием миокардита, гепатита, васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых и различных неврологических симптомов у детей [2, 3, 29—33].

Инфицирование пациентов, страдающих хроническими заболеваниями крови (серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, талассемия, гемолитическая анемия и др.) может вызывать развитие транзиторного апластического криза [2, 29—31].

Отдельные исследования посвящены изучению этиологической роли парвовируса B19V в развитии поражений центральной и периферической нервной системы у детей и взрослых, включающих энцефалиты, менингоэнцефалиты, менингиты, хорею, церебральную атаксию, паралич, периферические невропатии [34].

Проявления ПВИ у беременных. До 50 % инфицированных беременных переносят заболевание атипично или бессимптомно. Сравнительно редко встречаются такие типичные для парвовирусной инфекции симптомы, как артралгия и сыпь. К доказанным B19V-связанным клиническим проявлениям у беременных относятся самопроизвольный аборт, внутриутробная гибель плода, анемия и неиммунная водянка плода [30, 31, 34].

Исходы заражения плода зависят от срока гестации, на котором произошло инфицирование. В среднем риск внутриутробной гибели плода в случае инфицирования беременной оценивается в 10,2 %. При заражении в первые 20 недель гестации риск развития врожденной ПВИ составляет примерно 12,4—25 % [34]. Примерно 3 % спонтанных абортов в первом триместре связаны с B19-инфекцией. Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 6 % случаев, чаще наблюдается преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами инфицирования в пуповинной крови [25, 26, 34].

Наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 10 и 20 неделям гестации: анемия и неиммунная водянка плода, миокардит и застойная сердечная недостаточность, внутриутробная гибель плода.

В Великобритании и США риск трансплацентарной передачи среди инфицированных беременных составляет 30 %, внутриутробной гибели плода — 5—9 %, частота случаев неиммунной водянки плода, ассоциированной с ПВИ —10—20%. Согласно данным K. Broliden и соавт. [35], в результате изучения 93 случаев внутриутробной гибели плода в 7,5 % случаев в тканях плаценты и плода была обнаружена ДНК B19 при отсутствии других причин смерти плода, что подтверждает этиологическую роль парвовируса B19 в развитии внутриутробной гибели плода.

Однако в работе Островской О.В. (2009) при исследовании 19 погибших плодов с признаками отечно-геморрагического синдрома ДНК парвовируса выявлено не было [28].

Патогенетические механизмы повреждения при врожденной ПВИ

Доказано, что парвовирус B19V обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов. Высказывается предположение, что только высокодифференцированные (эритропоэтин-чувствительные) клетки имеют клеточные факторы, которые правильно транскрибируют и воспроизводят парвовирусную РНК. Тропность B19V к клеткам-предшественникам эритроцитов зависит от присутствия на их поверхности так называемого P-антигена, благодаря которому вирус способен проникать внутрь клетки. P-антиген обнаружен также на поверхности эритробластов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда. Люди, у которых этот антиген отсутствует, не чувствительны к B19V, а инфицирование не приводит к развитию аплазии эритроидного ростка [6, 9—12].

Внедрение вируса вызывает активацию в основном гуморального звена иммунитета. Вирусемия, как правило, развивается приблизительно через 7 дней после инокуляции вируса и сохраняется на высоком уровне в большинстве случаев менее 7 дней. На 10-12 день после заражения (2—3 день после начала клинических проявлений острой инфекции) в сыворотке крови регистрируются специфические иммуноглобулины Ig M, достигая максимального уровня к 21— 24 дню. Персистенция Ig M продолжается 2—3 месяца, в отдельных случаях — до 6 месяцев [6, 12, 14].

Иммуноглобулины класса G определяются в крови на 24—28 день инфицирования (или спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений). Ig G сохраняются в сыворотке крови в течение нескольких лет или пожизненно, реагируя повышением титра на повторное внедрение вируса. Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК B19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции [36]. Механизм этого явления неизвестен.

После проникновения в клетку парвовирус запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поражение плода развивается через 1—3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели.

Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании B19V являются, в основном, результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В конечном итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода.

Во втором триместре риск заражения плода с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Это связано с высоким содержанием P-антигена в виде гликопротеида на поверхности клеток трофобласта во втором триместре беременности. Этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты, где P-антиген широко представлен в течение первого и второго триместров, но практически отсутствует в третьем.

Существенную роль в патологическом процессе играют особенности кроветворения у плода. Во втором триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу, из-за повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45—70 дней. Эти уникальные обстоятельства делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Относительно низкий уровень осложнений у плода при внутриутробном инфицировании в третьем триместре, возможно, связан со снижением в этот период потребности плода в эритроцитах и увеличением продолжительности жизни этих клеток. Неиммунная водянка плода в 80% случаев развивается именно во втором триместре беременности (17—28 неделя гестации).

Развитие сердечной недостаточности у плода может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия парвовируса на миокардоциты с последующим развитием миокардита. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение B19-инфекции, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода, несмотря на отсутствие признаков его инфицирования [4, 6, 11, 12, 25, 26, 31].

Клинические проявления врожденной ПВИ

Доказанными клиническими проявлениями врожденной ПВИ являются неиммунная водянка плода, анемия, миокардит и застойная сердечная недостаточность. Нейтропения, тромбоцитопения или панцитопения также характерны для врожденной инфекции [37].

Данные о повышении риска развития врожденных аномалий у плода на фоне внутриутробного инфицирования парвовирусом B19 противоречивы, отдельные исследователи сообщают о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз. Однако большинство зарубежных источников отрицают связь между инфицированием B19 и развитием «истинных», связанных с повреждением генома, врожденных уродств [30, 33, 35, 38].

В случае развития *неиммунной водянки* выявляются следующие УЗИ-признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардиальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности [39—42].

К неонатальным последствиям внутриутробного инфицирования B19V относят печеночную недостаточность, миокардит, посттрансфузионную анемию (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патологию ЦНС. Предполагают, что сам парвовирус не вызывает отдаленных неврологических последствий, однако тяжелая длительная B19V-ассоциированная анемия может являться

причиной неврологических нарушений у новорожденных [43 — 49].

Диагностика

Исследование сыворотки крови на маркеры парвовирусной инфекции не только не входит в нашей стране в стандарт обследования беременной женщины, но и в случае развития клинических проявлений не учитывается большинством практических врачей как возможный этиологический фактор. Согласно зарубежным стандартам диагностики, обследованию на ПВИ подлежат беременные с клинической симптоматикой (сыпь, артралгия), подвергшиеся контакту с больным, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста [38].

Для диагностики парвовирусной инфекции у беременной рекомендуется использовать серологические методы определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и ПЦР для определения уровня вирусемии [38]. Гистологические и иммуногистохимические методы исследований чаще применяются в диагностике ПВИ плода и ребенка первого года жизни (см. ниже).

Следует отметить, что мнения исследователей относительно чувствительности и специфичности этих методов, а также их практического применения, значительно различаются [50 — 52].

Большинством авторов, а также консенсусом по диагностике заболеваний с экзантемами [38] предлагается следующая трактовка результатов серодиагностики.

1. Выявление специфических Ig G при отсутствии Ig M свидетельствует о наличие иммунитета у женщины, при этом риск врожденной инфекции отсутствует.

2. При отсутствии иммуноглобулинов Ig M и Ig G беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. Подобные результаты серологии также характерны для инкубационного периода, поэтому необходимо повторить исследование через 2 — 4 недели.

3. В случае обнаружения Ig M, при отсутствии Ig G речь идет о недавнем инфицировании или возможен ложноположительный результат. Рекомендуется повторить исследование через 2 недели для подтверждения сероконверсии.

4. Одновременное присутствие Ig M и IgG подтверждает острую инфекцию парвовирусом B19 или недавнее инфицирование. Нарастание количества Ig G в динамике расценивается как сравнительно недавнее инфицирование, а снижение титра считается признаком заражением более 6 месяцев назад.

Интерпретацию результатов серологической диагностики также осложняет возможность циркуляции Ig M в течение 6 месяцев после инфицирования [51, 52]. Обнаружение парвовирусной ДНК в крови беременной методом ПЦР является доказательством инфицирования и указывает на острый период инфекции (при уровне вирусемии > 6 log). Имеются сведения о возможности циркуляции вируса в крови женщины на низком уровне вплоть до родоразрешения [45].

Согласно зарубежным стандартам [38], после подтверждения острой парвовирусной инфекции рекомендуется УЗИ-мониторинг состояния плода с целью своевременной диагностики развития неиммунной водянки. Рандомизированных исследований для определения необходимой частоты УЗИ плода не проводилось, большинство источников рекомендуют выполнять УЗИ каждые 2 недели в течение 8 — 12 недель после диагностирования острой ПВИ. Если беременная указывает на уменьшение подвижности плода, следует предложить женщине ежедневно фиксировать частоту движений плода. Подтверждением диагноза врожденной ПВИ является развитие неиммунной водянки плода.

Для доказательства внутриутробного инфицирования B19V наиболее информативными считаются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и ЛЦР (лигазная цепная реакция) в амниотической жидкости, крови плода (при хордоцентезе), крови, моче и слюне новорожденного, в образцах тканей плаценты и умерших плодов. Гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода также подтверждает инфицирование [38, 53].

По мнению большинства исследователей, данные серологической диагностики крови плода и новорожденного считаются малоинформативными. В большей части случаев внутриутробного инфицирования, подтвержденных с помощью метода ПЦР, в крови плода не обнаружены серологические маркеры. Вследствие несостоятельности иммунной системы плода только инфицирование в третьем триместре приводило к развитию иммунного ответа. Однако одним из признаков внутриутробной инфекции считается циркуляция Ig G у новорожденного дольше года [40, 41, 54].

Неинвазивная диагностика анемии плода основана на определении пиковой скорости систолического выброса средней мозговой артерии и скорости венозного потока при допплерографии, что является показателем увеличения сердечного выброса и снижения вязкости плазмы. Количественное определение уровня гемоглобина плода возможно при проведении хордоцентеза [38].

Терапевтические подходы

Парвовирус не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам. Специфиче-

ская иммунопрофилактика находится в стадии клинических испытаний. Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания или без него. По данным Rodis J. F. et al., примерно треть случаев неиммунной водянки плода заканчивается выздоровлением, треть плодов погибает без переливания, и ещё треть выздоравливает после трансфузии эритромассы [41]. 83,5% плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания [54–57].

Внутриутробная гемотрансфузия показана при тяжелой анемии плода – гемоглобин ниже 80 г/л. Большинство исследователей считает необходимым предусмотреть запас тромбомассы, так как зачастую уровень тромбоцитов плода также оказывается критическим. При подтверждении врожденной парвовирусной инфекции на поздних сроках рекомендуются досрочные роды (цель – ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом) [54].

Неоднократно предпринимавшиеся попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических Ig G показали ограниченную эффективность этих методик [55].

Возможности профилактики

В настоящее время доказана эффективность вакцин против парвовирусов животных [58], показана безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины для человека [59], однако эти исследования пока еще находятся на стадии клинических испытаний. В отсутствие доступных средств специфической профилактики основное внимание должно быть сосредоточено на мероприятиях, направленных на выявление неиммунных беременных, предупреждение их заражения, тщательный серологический мониторинг во время беременности.

Заключение

Проблема ПВИ остается актуальной ввиду широкой распространенности инфекции, легкости реализации путей передачи, возможности развития тяжелого врожденного заболевания, затяжных форм болезни с длительным выделением вируса у иммунокомпрометированных пациентов.

Особый интерес представляет ПВИ для отечественных инфекционистов, работающих в области педиатрии. Сегодня в нашей стране нет точных данных о частоте ПВИ среди женщин детородного возраста, частоте врожденной инфекции. Крайне редкое обследование беременных и детей раннего возраста на ПВИ позволяет предполагать, что часть случаев врожденных инфекций «неустановленной этиологии» связана именно с трансплацентарной передачей парвовирусов.

Собственный опыт авторов статьи позволяет высказать некоторые замечания по приведенным данным, в том числе – рекомендациям по интерпретации результатов обследования и ведения беременных, которые будут изложены в следующей публикации.

Литература

1. Cossart, Y.E. Parvovirus-like particles in human sera / Y.E. Cossart [et al.] // Lancet. – 1975. – V. 1, № 7898. – P. 72–73.

2. Дудина, К.Р. Парвовирусная 19 инфекция и ее клинические проявления / К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук // Тер. архив. – 2007. – Т. 79, № 11. – С. 75–78.

3. Nicolay, N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008 / N. Nicolay, S. Cotter // Euro Surveill. – 2009. – V. 14. – P. 1–5.

4. Anderson, M.J. Experimental parvoviral infection in humans / M. J. Anderson [et al.] // J. Infect. Dis. – 1985. – V. 152. – P. 257–265.

5. Plummer, F.A. An erythema infectiosum–like illness caused by human parvovirus infection / F.A. Plummer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1985. – V. 3, № 13. – P. 74–79.

6. Servant-Delmas, A. Advances in human B19 erythrovirus biology / A. Servant-Delmas [et al.] // J. Virol. – 2010. – V. 84, № 19 – P. 9658–9665.

7. Servant, A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes / A. Servant [et al.] // J. Virol. – 2002. – V. 76. – P. 9124–9134.

8. Allander, T. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / T. Allander [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2005. – V.102. – P. 12891–12896.

9. Jones, M.S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M.S. Jones [et al.] // J. Virol. – 2005. – V. 79. – P. 8230–8236.

10. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2004. – V. 101. – P. 11628–11633.

11. Norja, P. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue / P. Norja [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2006. – V. 103. – P. 7450–7453.

12. Zádori, Z. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity / Z. Zádori [et al.] // Dev. Cell – 2001. – V. 1. – P. 291–302.

13. Hübschen, J.M. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b / J.M. Hübschen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2009. – V. 47. – P. 3735–3738.

14. Okochi, K. Nakatani antigen and human parvovirus (B19) / K. Okochi [et al.] // Lancet. – 1984. – V. 1. – P. 160–161.

15. Anderson, M.J. Experimental parvoviral infection in humans / M.J. Anderson [et al.] // J. Infect. Dis. – 1985. – V. 152. – P. 257–265.

16. Courouce, A.M. Human parvovirus infections in France / A.M. Courouce [et al.] // Lancet. – 1984. – V. 1. – P. 160.

17. Enders, M. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany / M. Enders, A. Weidner, G. Enders // Epidemiol. Infect. – 2007. – V. 135. – P. 563–569.

18. Kelly, H.A. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts

of the world / H.A. Kelly [et al.] // Epidemiol. Infect. —2000. — V. 124. —P. 449—457.

19. Mossong, J. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection / J. Mossong [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2008. — V. 136. — P. 1059—1068.

20. Stelma, F.F. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence / F.F. Stelma [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. —2009. —V. 28. —P. 393—397.

21. Elnifro, E. Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya / E. Elnifro [et al.] // J. Infect. Dev. Ctries. — 2009. —V. 3. —P. 218—220.

22. Nascimento, J.P. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil / J.P. Nascimento [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. — 1990. —V. 32. —P.41—45.

23. Gilbert, N.L. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators / N.L. Gilbert [et al.] // Epidemiol. Infect. — 2005. — V. 133. —P. 299—304.

24. Филатова, Е.В. Определение маркеров парвовируса В19 в крови доноров / Е.В. Филатова [и др.] // Журн. микробиологии. —2010. —№ 5. —С. 67—70.

25. Valeur-Jensen, A.K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A.K. Valeur-Jensen [et al.] // J. Am. Med. Assoc. — 1999. —V. 281. —P. 1099—1105.

26. Anderson, L.J. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19 / L.J. Anderson [et al.] // Behring Inst. Mitt. —1990. —V. 85. —P. 60—63.

27. Gillespie, S.M. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum / S.M. Gillespie [et al.] // J. Am. Med. Assoc. —1990. —V. 263. —P. 2061—2065.

28. Островская, О.В. Внутриутробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики : дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.09, 03.00.06 / О.В. Островская. —Хабаровск : ГОУ ВПО ДВГМУ Росздраваб 2009. —319 с.

29. Цвиркун, О.В. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы / О.В. Цвиркун [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. —2005. —№ 2. —С. 21—25.

30. Koch, W.C. Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases / W.C. Koch // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2001. — V. 14. —P. 343—356.

31. Матвеев, В.А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев [и др.] // Инфекционные болезни. —2008. —Т. 6, № 3. —С. 33—37.

32. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика : учебн. пособие для врачей / под ред. заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Ю.В. Лобзина. — СПб. — 62 с.

33. Savarese, I. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection / I. Savarese [et al.] // Eur. J. Pediatr. — 2008. —V. 167, № 12. —P. 1463—1466.

34. Douvoyianni, M. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection / M. Douvoyianni, N. Litman, D.L. Goldman // Clin. Infect. Dis. — 2009. —V. 48, № 12. — P. 1713—1723.

35. Broliden, K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death / K. Broliden [et al.] // J. Perinat. Med. — 2004. —V. 32, № 6. —P. 516—521.

36. Gustafsson, I. Evaluation of parvovirus B19 infection in children with malignant or hematological disorders / I. Gustafsson [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2010. — V. 50, № 10. —P. 1426—1427.

37. Carraca, T. Early signs of cardiac failure: a clue for parvovirus infection screening in the first trimester? / T. Carraca [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2011. —V. 30, № 2. —P. 150—152.

38. Morgan-Capner, P. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) / P. Morgan-Capner, N.S. Crowcroft // Commun. Dis. Public Health — 2002. — V. 5. —P. 59—71.

39. Sarfraz, A.A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women / A.A. Sarfraz [et al.] // BJOG. — 2009. — V. 116, № 11. —P. 1492—1498.

40. Simms, R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / R.A. Simms [et al.] // Fetal Diagn. Ther. — 2009. — V. 25. —P. 373—378.

41. Rodis, J.F. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians / J.F. Rodis [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1998. —V. 179. —P. 985—988.

42. Nagel, H.T. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection / H.T. Nagel [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2007. —V. 109. —P. 42—47.

43. Moore, L. A report of human parvovirus B19 infection in hydrops fetalis. First Australian cases confirmed by serology and immunohistology / L. Moore [et al.] // Med. J. Aust. — 1993. —V. 159, № 5. — P. 344—345.

44. O'Malley, A. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis / A. O'Malley [et al.] // Pediatr. Dev. Pathol. — 2003. — V. 6, № 5. —P. 414—420.

45. Nunoue, T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis / T. Nunoue, K. Kusuhara, T. Hara // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002. —V. 21, № 12. —P. 1133—1136.

46. Trotta, M. Intrauterine parvovirus B19 infection: early prenatal diagnosis is possible / M. Trotta [et al.] // Int. J. Infect. Dis. — 2004. —V. 8, № 2. — P. 130—131.

47. Enders, M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / M. Enders, Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. // Prenat. Diagn. — 2004. —V. 24, № 7. — P. 513—518.

48. Morey, A.L. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus / A.L. Morey [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1992. —V. 99, № 7. —P. 566—574.

49. Riipinen, A. Parvovirus b19 infection in fetal deaths / A. Riipinen [et al.] // Clin. Infect. Dis. —2008. —V. 47, № 12. —P. 1519—1525.

50. Bruu, A.L. Evaluation of five commercial tests for detection of immunoglobulin M antibodies to human parvovirus B19 / A.L. Bruu, S.A. Nordbo // J. Clin. Microbiol. — 1995. — V. 33. —P. 1363—1365.

51. Tolfvenstam, T. Evaluation of serological assays for identification of parvovirus B19 immunoglobulin M / T. Tolfvenstam, U. Ruden, K. Broliden // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 1996. — V. 3. —P. 147—150.

52. Butchko, A.R. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women / A.R. Butchko, J.A. Jordan // J. Clin. Microbiol. — 2004. —V. 42. —P. 3191—3195.

53. Koppelman, M.H.G.M. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma / M.H.G.M. Koppelman [et al.] // Transfusion. —2004. —V. 44, № 1. —P. 97—103.

54. Simms, R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fe-

tal medicine unit / R.A. Simms [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2009. — V. 25, № 4. —P. 373—378.

55. Matsuda, H. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin/ H. Matsuda [et al.] // J. Perinat. Med. — 2005. —V. 33, № 6. — P. 561—563.

56. Курцер, М.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. —2009. —№ 2. —С. 37—40.

57. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода : учебн. пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. —160 с.

58. Palmer, G.A. A nonproliferating parvovirus vaccine vector elicits sustained, protective humoral immunity following a single intravenous or intranasal inoculation / G.A. Palmer [et al.] // J. Virol. — 2004. — V. 78. —P. 1101—1108.

59. Ballou, W.R. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C / W.R. Ballou [et al.] //J. Infect. Dis. — 2003. —V. 187. —P. 675—678.

Авторский коллектив:

Мурина Елена Александровна — руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований — ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор биологических наук, тел. (812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru;

Сидоренко Сергей Владимирович — руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии-ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор, тел. (812)234-07-40, e-mail: sidorserg@niidi.ru;

Мукомолова Алла Львовна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, кандидат медицинских наук, тел. (812)234-07-40;

Куюмчъян Софья Хидметовна — аспирант кафедры инфекционных болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», тел. +79214056662, e-mail: sonya-shi@mail.ru;

Воронина Ольга Леонидовна — главный врач СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», кандидат медицинских наук, тел. (812) 323-42-27, e-mail: p4@zdrav.spb.ru;

Мирошниченко Ирина Геннадьевна — заведующая женской консультацией № 16 СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», тел. (812)323-45-27, e-mail: p4@zdrav.spb.ru;

Мацко Валентина Александровна — главный врач СПб ГУЗ «Родильный дом № 1», кандидат медицинских наук, тел. (812)321-33-42, сайт: http://1rd.spb.ru;

Васильев Валерий Викторович — старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор, тел. +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru.

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ TRICHOMONAS VAGINALIS К АНТИПРОТОЗОЙНЫМ ПРЕПАРАТАМ

А.Л. Позняк[2], С.С. Козлов[1], Р.В. Гудков[1], Ю.Ф. Захаркив[1], С.Н. Сидорчук[1], О.Л. Молчанов[1]
[1] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
[2] Санкт-Петербург

The problem of resistant Trichomonas vaginalis to antiprotozoal drugs

A.L. Poznyak[2], S.S. Kozlov[1], R.V. Gudkov[1],Yu.F. Zaharkiv[1], S.N. Sidorchuk[1], O.L. Molchanov[1]
[1] Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg
[2] St-Petersburg Medical Academy of Postgradu ate Studies, Saint-Petersburg

Резюме. *В обзоре представлены современные данные о энергетическом метаболизме Trichomonas vaginalis и путях активации метронидазола. Чувствительность микроорганизмов к 5-нитроимидазолам обеспечивается присутствием у них ферментных систем, генерирующих и транспортирующих электроны, которые впоследствии могут передать их на нитрогруппу препарата. У T.vaginalis таковыми являются пируват-ферредоксин-оксиредуктаза, тиоредоксин-редуктаза и флавин-редуктаза. Проанализированы аэробные, анаэробные и альтернативные механизмы развития резистентности у T.vaginalis к 5-нитроимидазолам. Развитие устойчивости T. vaginalis к препаратам группы метронидазола — многоступенчатый процесс, основанный на постепенном снижении (вплоть до утраты) активности гидрогеносомальных ферментов и/или нарушением метаболических флавин-зависимых путей.*

Ключевые слова: *Trichomonas vaginalis, резистентность, гидрогеносомы, метронидазол.*

Abstract. *This review presents recent data on the energy metabolism of Trichomonas vaginalis and ways the activation of metronidazole. The sensitivity of microorganisms to the 5-nitroimidazole by the presence of their enzyme systems, generating and transporting electrons, which can then transfer them to the nitro group of the drug. In T.vaginalis these are pyruvate ferredoxin-oxydoreductase, thioredoxin reductase and flavin reductase. The development of resistance T.vaginalis to metronidazole preparations of this multistep process, based on the gradual reduction (up to a loss) activity hydrogenosomal enzymes and / or violation of the flavin-dependent metabolic pathways.*

Key words: *Trichomonas vaginalis, resistance, hydrogenosomes, metronidazole.*

Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам и антипротозойным препаратам — одна из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире, поскольку рост количества лекарственно-устойчивых штаммов служит основной причиной снижения эффективности этиотропной терапии инфекций и инвазий. Практически любой аспект этой проблемы является актуальным и интересным для различных специалистов, занимающихся диагностикой и лечением ИППП, так как назначение неэффективных схем лечения приводит к развитию резистентной трихомонадной инвазии.

До 1959 года лечение мочеполового трихомониаза у женщин проводилось только местно с использованием неспецифических препаратов в виде инстилляций, аппликаций, тампонов, суппозиториев, вагинальных таблеток, порошков и желе, которые не проникали глубоко в эпителий влагалища и уретры, а также в бартолиниевы железы. В результате такой терапии часто возникали рецидивы [3]. Указанные препараты оказались малопригодными также для лечения урогенитального трихомониаза у мужчин [1, 2]. Все перечисленные недостатки в большей или меньшей степени присущи и современным препаратам (клотримазолу, ноноксинолу-9 и др.), которые используются для местной терапии трихомониаза [4, 5].

Во Франции в 1959 г. в Рон-Пуленской лаборатории была установлена высокая противотрихомонадная активность нитроимидазольного деривата, полученного из экстракта грибов рода Streptomyces азомицина — 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазола (рис. 1). Такой препарат наиболее часто называют метронидазолом (син. «Клион», «Метровагин», «Метровит», «Метрогил», «Метрон», «Метросептол», «Розамет», «Розекс», «Трихо-ПИН», «Трихоброл», «Трихопол», «Трихосепт», «Флагил», «Эфлоран» и др.) [6].

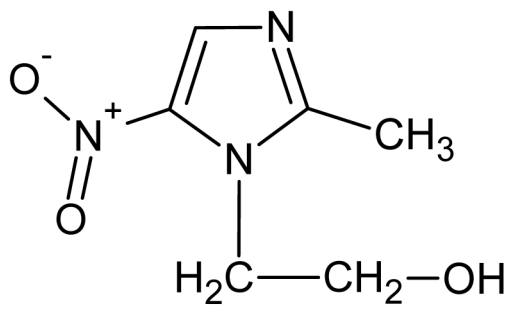


Рис. 1. Метронидазол, 1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол

По данным R.M. Ings, J.A. McFadzean and W.E. Ormerod (1974), паразитоцидное действие оказывает не сам метронидазол, а продукты его метаболизма в клетке паразита. Так, было показано, что метронидазол проникает через клеточную мембрану путем диффузии [29], превращается в цитотоксическрое соединение в гидрогеносомах — органоидах, аналогичных митохондриям, у которых, однако, отсутствуют собственная ДНК, кристы и цитохромы [30]. Здесь нитрогруппа метронидазола в анаэробных условиях восстанавливается с помощью фермента пируват-ферредоксин-оксидоредуктазы (ПФОР) с образованием активного нитрорадикал-иона, который, взаимодействуя с ДНК возбудителя, вызывает ее разрушение [1, 31]. В результате в течение часа после действия препарата клетки T. vaginalis теряют подвижность и утрачивают способность к делению; спустя 8 часов трихомонады погибают [54].

Позднее появились другие препараты 5-нитроимидазольного ряда, такие как тинидазол [11], орнидазол [8], секнидазол [12], флюнидазол [10], ниморазол [9] и карнидазол [7], которые также были одобрены для клинического использования в различных странах, однако не все из них разрешены к применению в РФ.

Метронидазол является одним из редких примеров препаратов, который был разработан как антипротозойное средство, однако, как выяснилось, обладал и антибактериальной активностью, вследствие чего его использование получило широкое распространение. [13]. Так, помимо установленной антипротозойной активности в отношении Entamoeba histolytica в 1966 году [14] и Giardia lamblia (также известный как Giardia duodenalis) в 1970-х [15], у метронидазола была случайно обнаружена антибактериальная активность в отношении анаэробных бактерий. В 1962 году после лечения трихомонадного кольпита у пациентки одновременно произошло излечение от бактериального гингивита [16]. Однако данный препарат до 1970-х активно не применялся в терапии инфекций, вызванных такими грамотрицательными анаэробами, как Bacteroides spp. или грамположительными анаэробами клостридиями [13, 17]. Антибактериальная активность метронидазола и других препаратов 5-нитроимидазольного ряда объясняется тем, что они превращаются в промежуточные продукты метаболизма в цитоплазме анаэробных бактерий, которые способны вызывать повреждение структуры ДНК бактерий. Благодаря этому возникает быстрый бактерицидный эффект, который реализуется практически независимо от числа бактерий или фазы их роста. В основном препараты 5-нитроимидазольного ряда активны в отношении анаэробных бактерий (Bacteroides spp., Mobiluncus spp., Fusobacterium spp.), а также грамотрицательных бактерий (Gardnerella vaginalis, Helicobacter pylori и др.). В строгих анаэробных условиях 5-нитроимидазольные препараты способны подавлять рост некоторых штаммов E.coli, Proteus spp., Klebsiella spp. Таким образом, спектр активности данных препаратов достаточно широк, но все они наиболее часто применяются для этиотропной терапии протозойных инвазий и инфекций, вызванных анаэробными бактериями [18].

Антипротозойный эффект 5-нитроимидазолов зависит от их метаболизма в пределах клетки-мишени. Для полного понимания механизма действия метронидазола и других препаратов этой группы необходимо учитывать энергетический обмен простейших (рис. 2).

T.vaginalis получает энергию, которая выделяется в результате катаболизма углеводов, происходящего в цитозольном и гидрогеносомальных компартментах. Синтез АТФ происходит на уровне субстратного фосфорилирования. При этом цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование с участием цитохромов отсутствуют. Ферментативный процесс от гликогена или глюкозы до образования фосфоенолпирувата происходит в цитозоле. По существу, это согласовывается со схемой Эмбдена — Мейергофа — Парнаса, за исключением того, что активность фосфофруктокиназы трихомонад зависит не от АТФ, а от неорганического пирофосфата. При этом указанный фермент не имеет типичной для АТФ-зависимой фосфофруктокиназы регулярной роли [19]. Фосфоенолпируват превращается в пируват (рис. 2) при участии непосредственно любой цитозольной пируват-киназы или путем обходного пути метаболизма через оксалоацетат и малат. В этот процесс вовлекаются такие ферменты, как фосфоенолпируват-карбоксикиназа, малатдегидрогеназа и цитозольная декарбоксилирующая малатдегидрогеназа [20]. Далее из цитозоля пируват и малат попадают в гидрогеносомы, которые способны метаболизировать малат в пируват в реакции декарбоксилирования, катализируемой НАД-зависимой малатдегидрогеназой [21]. Повторное

окисление NADH происходит при посредничестве ферредоксин-связанного фермента. A. Steinbuchel и M. Muller (1986) показали, что в изолированных органеллах реакция может протекать в обратном направлении, в связи с чем дополнительно включили малат в список конечных гидрогеносомальных продуктов [22]. Главная функция гидрогеносом — это окислительное декарбоксилирование пирувата путем, сопряженным с синтезом АТФ и связанным с ферредоксин-опосредованным электронным транспортом, который заканчивается образованием молекулярного водорода. Конечными продуктами метаболизма в гидрогеносомах являются ацетат, H_2 и CO_2. Ключевой фермент в реакции превращения пирувата — это пируват-ферредоксин-оксиредуктаза (ПФОР) — железосодержащий белок, превращающий пируват в ацетил-КоА [23, 24]. В дальнейшем КоА переносится на сукцинат при участии ацетат-сукцинат-КоА-трансферазы, в результате чего высвобождается ацетат. Сукцинил-КоА служит субстратом в реакции получения АТФ, которая катализируется сукцинат-тиокиназой (сукцинил-КоА синтетазой) [25, 26]. Высвобожденный в этом процессе КоА повторно перерабатывается в реакции, катализируемой ПФОР. Транспорт электронов, производимых ПФОР, зависит от двух других железосодержащих белков: [2Fe-2S]-ферредоксина (переносчика электронов с низким окислительно-востановительным потенциалом, сходного с митохондриальным ферродоксином) и [Fe]-гидрогеназы — терминального фермента, который присоединяет электроны к ионам водорода, в результате чего образуется молекулярный водород [27,28].

Общим свойством микроорганизмов, чувствительных к 5-нитроимидазолам, является присутствие у них систем, генерирующих и транспортирующих электроны, которые впоследствии могут передать их на нитрогруппу препарата. У Trichomonas vaginalis таковыми являются гидрогеносомы [30], в которых метронидазол действует как доминирующий акцептор электронов, эффективно конкурирующий за элементарные частицы, предназначенные для гидрогеназ (рис. 3). Как следствие, образование водорода останавливается и ферредоксин- опосредованный транспорт электронов направляется на метронидазол. Как и у других чувствительных микроорганизмов, восстановление нитрогруппы метронидазола происходит в одноэлектронных реакциях (рис. 4), в результате чего появляются токсичные промежуточные метаболиты. В целом, чтобы пройти процесс восстановления, 5-нитроимидазолам требуется не менее четырех электронов.

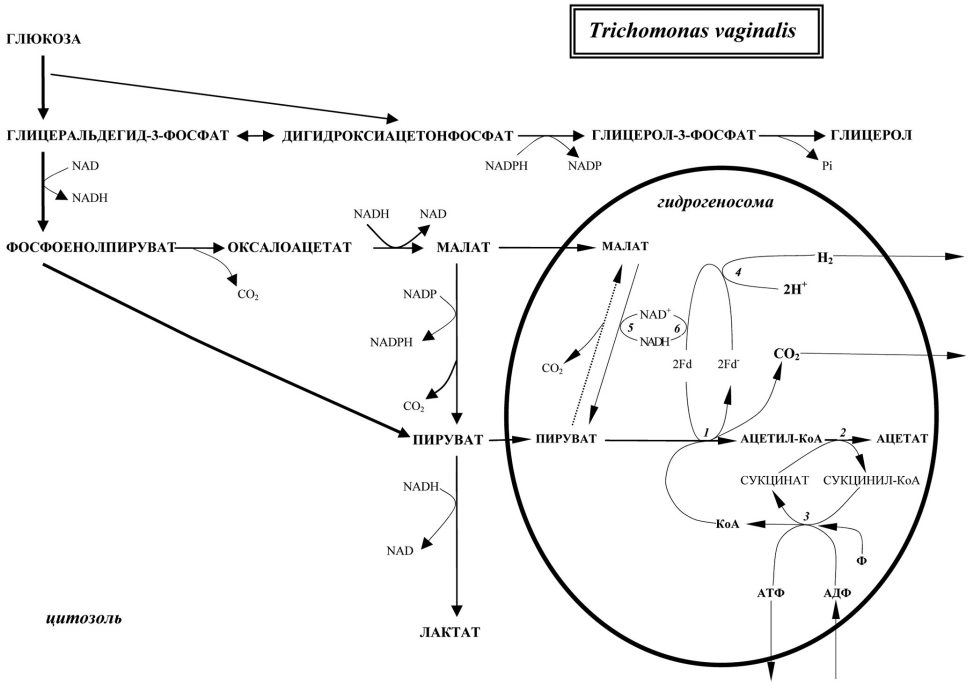


Рис. 2. Упрощенная схема энергетического метаболизма Trichomonas vaginalis (по J. Kulda,1999). 1, пируват: ферредоксин-оксиредуктаза; 2, ацетат: сукцинил-КоА трансфераза; 3, сукцинил-КоА-синтетаза; 4, гидрогеназа; 5, L-малат: NADP оксидоредуктаза [декарбоксилирующая]; 6, NAD: ферредоксин-оксидоредуктаза; Fd, ферредоксин

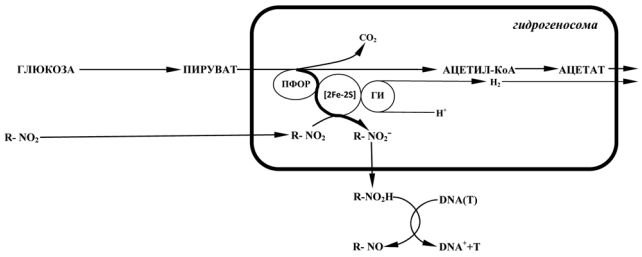


Рис. 3. Схема активации метронидазола в гидрогеносоме. R-NO_2 — метронидазол; R-NO_2^- — нитроанион-радикал; R-NO_2H — протонированный нитро анион-радикал; R-NO — нитрозорадикал; DNA(T) — неповрежденная ДНК; DNA^++T- — поврежденная ДНК; ПФОР — пируват: ферредоксиноксиредуктаза; [2Fe-2S] — ферредоксин; ГИ — гидрогеназа

$$\text{R- NO}_2 \xrightarrow{1e} \text{R- NO}_2^- \xrightarrow{1e} \text{R- NO} \xrightarrow{2e} \text{R- NHOH} \xrightarrow{2e} \text{R- NH}_2$$

Рис. 4

Однако, у 5-нитроимидазолов восстановление дальше последовательности R-NH_2 не происходит. Это обусловлено двумя причинами: во-первых, энергия, необходимая для восстановления гидроксиламина в амин в клетках слишком велика; во-вторых, в результате восстановления R- NO_2 получается нитро анион-радикал (R- NO_2^-), который подвергается быстрому расщеплению, что в конечном итоге приводит к образованию нитрит-иона (NO_2^-) и радикала имидазола (рис. 5).

$$\text{R- NO}_2^- \xrightarrow{1e} \text{R}' + \text{NO}_2^-$$

Рис. 5

Продолжительность существования повреждающего агента имеет решающее значение для действия лекарственных средств этой группы. В серии исследований J.H. Tocher and D.I. Edwards (1989), показали, что время жизни нитро-анион-радикала отличаются в зависимости от восстановительного потенциала и характера среды. Период полураспада нитро-анион-радикала вариабелен: при одинаковых условиях для нитрофуразона (фурацилин) он составляет около 9×10^{-2} секунд по сравнению с метронидазолом, у которого данный показатель составляет всего 9 секунд [31]. Исследователями R.J. Knox, D.I. Edwards and R.C. Knight (1981) было установлено, что тинидазол дает около 23% нитрит-анионов (NO_2^-), метронидазол и орнидазол — около 30%. В настоящее время сведения о механизмах, в результате которых короткоживущие радикалы нитроимидазолов убивают чувствительных простейших, весьма немногочисленны и зачастую носят фрагментарный характер. Ни ингибирование продукции молекулярного водорода, ни нарушение транспорта электронов в восприимчивом организме недостаточно, чтобы объяснить, почему погибают клетки. Существуют некоторые экспериментальные данные, указывающие на то, что одной из целей нитрит-иона является ДНК. Первые доказательства продемонстрировали R.M. Ings с соавторами (1974), которые в своих исследованиях показали, что метронидазол тормозит поглощение ^{14}C-меченого тимидина в клетках T. vaginalis [29]. Впоследствии было показано, что нитроимидазолы не просто подавляют синтез ДНК, но и вызывают деструкцию существующих молекул ДНК. Последующие работы позволили установить, что степень повреждения ДНК зависит от состава азотистых оснований [32]. Было установлено, что нитроимидазолы повреждают ДНК, в которых процентное содержание комплементарных пар оснований аденин + тимин больше, чем гуанин + цитозин. Это говорит о том, что препарат вызывает разрыв цепи ДНК в конкретных местах. Наиболее вероятной мишенью является тимин. Это подтвердилось в опытах, в которых было установлено, что в результате взаимодействия нитроимидазолов с ДНК высвобождается только смесь тимина и тимидинмонофосфата, а другие азотистые основания и нуклеотиды отсутствуют. Конечным итогом этого высвобождения служит разрыв цепи ДНК [33]. Кроме того, предполагается повреждение других жизненно важных систем клетки, но прямых доказательств пока не получено. В результате в течение часа после действия препарата клетки T. vaginalis теряют подвижность и утрачивают способность к делению; спустя 8 часов трихомонады погибают.

Получив в свое распоряжение новый антипротозойный препарат, врачи стали активно исследовать его антипаразитарную активность и клиническую эффективность. В одном из первых клинических исследований, которое проводилось в Великобритании в 1960 году, R. Jennison, и L. Watt изучали эффективность проводимой этиотропной терапии на добровольцах. При этом они определяли чувствительность различных штаммов T. vaginalis к метронидазолу in vitro, выявляли концентрации метронидазола в моче после приема разовой и курсовой доз, а также пытались определить возможное токсическое воздействие препарата

на кровь, печень и почки. Все пациенты получали метронидазол по 600 мг в день на протяжении 7 суток. Из них у 19,4% (21 человек) после лечения наблюдался рецидив заболевания, однако только у 4 пациентов был обнаружен возбудитель. Тем не менее, все выделенные штаммы T. vaginalis оказались чувствительными к метронидазолу в концентрации от 0,125 мкг/мл до 1.0 мкг/мл [34]. Однако полученные данные не в полной мере отражали истинное положение дел, поскольку исследователи с целью подавления роста дрожжеподобных грибов рода Candida в среду для культивирования T. vaginalis добавляли нистатин, который также может угнетать рост трихомонад в питательной среде. С учетом этого показатели концентрации метронидазола, к которым T. vaginalis проявляла чувствительность, могли быть другими.

С целью упрощения схемы лечения и снижения побочных эффектов A.R. Wisdom предложил назначать препарат в дозе 2 грамма в сутки однократно [36]. Обе схемы показали сопоставимую клиническую эффективность (72—98%). При этом при лечении обоих половых партнеров (вне зависимости от наличия у них клинических проявлений инвазии) значительно повышалась эффективность терапии [36, 37].

Через десять лет относительно удачного применения метронидазола появились новые препараты из группы 5-нитроимидазолов с более длительным периодом полувыведения. Так, L. Cohen, изучая трихомоноцидное действие ниморазола, назначал его по 250 мг два раза в день в течение 6 дней, а J.Wallin применял тинидазол в дозе 2 г однократно. В результате эффективность препаратов составила 98,4% и 96% соответственно [38, 39]. В 1973 году проведение двойного слепого клинического исследования показало 100% эффективность орнидазола [40].

В России также активно использовались 5-нитроимидазолы в лечения, больных мочеполовым трихомониазом. Уже в 1966 г. в монографии Н.С. Ляховицкого, посвященной трихомониазу, метронидазол упоминается в конце списка протистоцидных средств, который открывают препараты мышьяка.

Несмотря на многообещающие результаты проводимых курсов лечения среди больных мочеполовым трихомониазом были и такие, у которых после терапии высевались T. vaginalis. При этом полностью исключалась возможность реинвазии. В 60-е годы впервые было доказано, что причиной недостаточной эффективности терапии трихомониаза метронидазолом является устойчивость некоторых штаммов T.vaginalis к этому препарату. Впервые о метронидазол-резистентных штаммах сообщил S.C. Robinson [41]. В 1962 году S. Squires and J. A. Fadzean проводили оценку чувствительности 42 штаммов T. vaginalis, выделенных от больных трихомониазом, которые получали стандартный курс этиотропной терапии метронидазолом (по 200 мг перорально 3 раза в день в течение 7 суток). Для оценки чувствительности применяли метод серийных разведений метронидазола в жидкой питательной среде, учет результатов проводили путем микроскопии содержимого опытных пробирок через 24 ч после инкубации в термостате. В качестве критерия оценки чувствительности авторами использовалась минимальная ингибирующая концентрация (MIC), под которой понимали минимальную концентрацию препарата, вызывающую 100% иммобилизацию трихомонад. Было установлено, что 26 штаммов были чувствительны к метронидазолу в концентрации 0,25 мкг/мл, 13 штаммов — к 0,5 мкг/мл и 6 — к концентрации 1 мкг/мл, на основании полученных данных был сделан вывод о чувствительности к метронидазолу всех исследованных штаммов [42].

Результаты более поздних работ, опубликованных в 60-х годах, позволяют сделать вывод о появлении в популяции возбудителя штаммов T. vaginalis, обладающих пониженной чувствительностью к метронидазолу. Так, Турановой Е.Н. с соавт. (1963) установлено, что только 74% штаммов были чувствительны к метронидазолу в концентрациях 0,5—1 мкг/мл. Kovacs Elek и Galgoszy Jozsef (1969) указывали, что если в 1964 г. все выделенные ими штаммы простейших были чувствительны к метронидазолу в концентрации 1,25 мкг/мл, то уже в 1968 году к этой концентрации препарата проявили чувствительность только 2 из 82 исследованных штаммов [43]. В работе З.Д. Старостиной (1971) изучалась чувствительность к метронидазолу штаммов трихомонад, выделенных от больных трихомониазом женщин. Было установлено, что только 65,3% штаммов трихомонад оказались чувствительными к метронидазолу в концентрации 0,25—1 мкг/мл. Остальные 34,7% обнаруживали чувствительность к значительно более высоким концентрациям препарата (1,5—3,5 мкг/мл), на основании чего был сделан вывод о росте удельного веса штаммов с пониженной чувствительностью к метронидазолу. Следует заметить, что автор сопоставлял степень чувствительности трихомонад к препарату и выраженность клинических проявлений у больных. Штаммы, чувствительные к концентрации 0,25—1 мкг/мл, выделялись более, чем у 2/3 больных с яркими клиническими проявлениями и только у половины больных с латентным течением трихомониаза [44]. Л.М. Корик (1971) в своей работе отмечал значительно более низкую чувствительность к метронидазолу у штаммов простейших, выделенных от больных, прошедших курс безуспешной этиотропной терапии [45].

О выделении метронидазол-устойчивых штаммов в Европе сообщали также A. Forsgen (1979), R. Heyworth (1980), S. Waitkins (1981) [46]. В 1978 году J.G. Meigassner удалось выделить штамм Trichomonas vaginalis, который был устойчивым не только к метронидазолу, но и к другим препаратам 5-нитроимидазольного ряда. В России о полирезистентных штаммах в своей работе сообщили Ю.Ф. Захаркив с соавт. (2008) [56]. J. Kulda et al. (1982) считали устойчивость штаммов T. vaginalis к метронидазолу основной причиной безуспешной этиотропной терапии мочеполового трихомоноза [47]. J.G. Lossick, M. Muller et al. (1986) отмечали, что MIC не отражает реальную терапевтическую концентрацию препарата, создаваемую в сыворотке, однако позволяет подобрать дозу препарата, которая может оказаться эффективной [1]. В связи с этим стали пользоваться оценкой минимальной летальной концентрации (MLC), при которой происходит лизис всех штаммов T. vaginalis, а не их иммобилизация. В 90-е годы появились работы, свидетельствующие о более широком распространении штаммов T. vaginalis, резистентных к значительно более высоким концентрациям метронидазола. По данным Debbia et. al. (1996), MIC, устанавливаемая при исследовании штамма на чувствительность к препарату, варьирует от 0,5 до 32 мкг/мл. Однако, K.A. Borchardt et. al. (1995) указывают на более широкие пределы MIC: от 0,4 до 50 мкг/мл.

Резистентность к метронидазолу и другим представителям группы 5-нитроимидазолов была доказана и изучена на штаммах Trichomonas vaginalis, полученных от пациентов, у которых этиотропная терапия этим препаратом оказалась неэффективной. В результате проведенных исследований были выявлены два типа резистентности к препаратам 5-нитроимидазольного ряда: аэробная и анаэробная [49] (табл. 1).

Аэробная резистентность проявляется только тогда, когда в среде присутствует некоторое количество кислорода. Такая устойчивость штаммов возникает в результате захвата атомарного кислорода, т.е. тогда, когда повышение концентрации внутриклеточного кислорода может препятствовать активации препарата. В качестве возможного механизма ее развития можно рассматривать повторное окисление свободных нитро-анион-радикалов, в результате чего развивается конкурентное удаление электронов кислородом. При этом T.vaginalis проявляют чувствительность к метронидазолу в анаэробных условиях, так как у них сохраняются гидросомальные метаболические пути, ответственные за активацию данного препарата.

Таблица 1

Признаки резистентности T. vaginalis к 5-нитроимидазолам

Признаки аэробной устойчивости	Признаки анаэробной устойчивости
1. Проявляется только в присутствии кислорода 2. Проявляется in vivo у штаммов T.vaginalis, выделенных от больных после безуспешного курса этиотропной терапии метронидазолом. 3. Минимальная летальная концентрация метронидазола в аэробных условиях составляет около 100 мкг/мл. 4. Штаммы, устойчивые к метронидазолу в аэробных условиях, могут проявлять чувствительность к этому препарату при отсутствии кислорода 5. Механизм устойчивости реализуется за счет повторного окисления свободных нитро-анион-радикалов	1. Проявляется в анаэробных условиях 2. Проявляется in vitro. 3. Минимальная летальная концентрация для метронидазола в аэробных условиях составляет более 1000 мкг/мл. 4. При культивировании в питательной среде, содержащей метронидазол в концентрации 100 мкг/мл, может наблюдаться размножение трихомонад 5. Механизм устойчивости реализуется за счет блокировки метаболических путей, ответственных за активацию метронидазола

Таким образом, анаэробная устойчивость — это результат блокирования механизмов активации препарата, что приводит к полному исключению его фармакологического действия на Trichomonas vaginalis. Установлено, что такие штаммы сохраняют жизнеспособность при чрезвычайно высоких концентрациях метронидазола in vitro в анаэробных условиях. Характерной особенностью этих штаммов является отсутствие активности фермента пируват-ферредоксин-оксиредуктазы (ПФОР).

Развитие анаэробной устойчивости у T. vaginalis является более сложным, так как потеря активности ПФОР не приводит к приобретению полной резистентности. Активность исчезает в ранней фазе анаэробной резистентности, когда трихомонады чувствительны к повышеной концентрации препарата (MLC < 15 мкг/мл в анаэробных условиях). С помощью электронно-резонансной спектроскопии было выявлено, что ПФОР-дефицитные трихомонады сохраняют способность восстанавливать метронидазол. Таким образом, T.vaginalis обладает альтернативной системой генерации и переноса электронов для восстановления препарата. Это продемонстрировал J. Kulda et al. (1999); который установил, что в этом процессе принимает участие фермент гидрогеносомальная малатдегидрогеназа, катализирующая малат в пируват за счет NAD-зависимого окислительного декарбоксилирования, в результате чего удаляются электроны. Таким образом, впоследствии полученная

NADH повторно окисляется до NAD-ферредоксин-оксидоредуктазы и передает электроны на ферредоксин, который, в свою очередь, переносит их на препарат. Активность этих ферментов присутствует в ПФОР – дефицитных штаммах T.vaginalis на ранних стадиях анаэробной устойчивости, но отсутствует в штаммах с полностью развившейся анаэробной устойчивостью.

Важные изменения происходят также в цитозоле трихомонады. Устойчивые штаммы должны компенсировать потери гидрогеносомального метаболизма. Влагалищная трихомонада с полностью развитой анаэробной устойчивостью переходит на гомоферментативное молочнокислое брожение (рис.6), превращая более 92% глюкозы в лактат. Это подтверждается высокой активностью пируваткиназы и повышенной активностью лактатдегидрогеназы [50].

В последние годы модель развития резистентности у штаммов T. vaginalis к 5-нитроимидазолам была дополнена. Так, D. Leitsch et. al. (2010) показали, что существуют дополнительные пути активации метронидазола за счет тиоредоксин -редуктазы и флавин-редуктазы (рис. 7). В аэробных условиях либо восстановлению метронидазола препятствует кислород, либо происходит повторное окисление флавинов или свободных нитро-анион-радикалов [51].

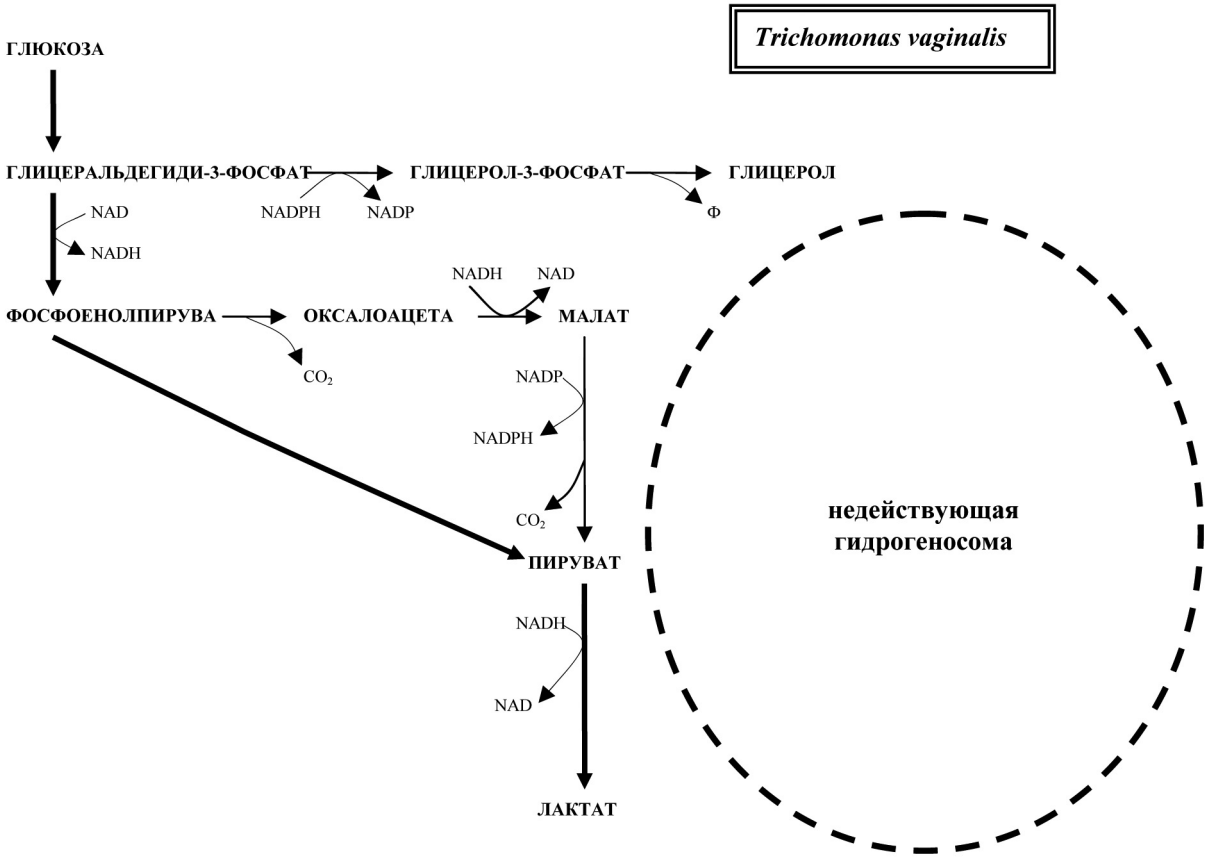


Рис. 6. Схема энергетического метаболизма Trichomonas vaginalis после полностью развившейся резистентности к метронидазолу (по J. Kulda, 1999)

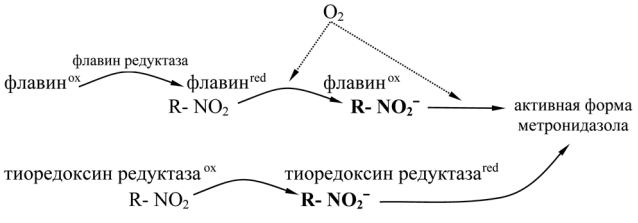


Рис. 7. Схема активации метронидазола в цитозоле. $R\text{-}NO_2$ – метронидазол; $R\text{-}NO_2^-$ нитро-анион-радикал; O_2 – кислород

Таким образом, исследователями было показано, что развитие резистентности T. vaginalis к метронидазолу — это многоступенчатый процесс, основанный на постепенном снижении (вплоть до утраты) активности гидрогеносомальных ферментов и/или нарушением метаболических флавинзависимых путей. В дальнейшем нарушается высвобождение и транспорт электронов, а также нарушается механизм генерации радикалов, необходимых для осуществления протистоцидного действия метронидазола.

Среди других причин устойчивости трихомонад к антипротозойным препаратам некоторые авторы отмечают способность резистентных штаммов к продукции антитрипсина [55].

В 1989 году Центр по контролю за заболеваемостью США сообщил, что около 5% всех штаммов, выделенных от больных мочеполовым трихомониазом, обладают резистентностью к метронидазолу. На практике, больным трихомониазом, вызванным резистентными штаммами, назначают длительный курс этиотропной терапии повышенными дозами метронидазола. Однако, учитывая сохраняющийся ежегодный уровень заболеваемости мочеполовым трихомониазом, эффективность такой терапевтической тактики и целесообразность подобного подхода к этиотропной терапии этой инвазии вызывает сомнения.

Изученные механизмы устойчивости трихомонад дают основания полагать, что штаммы трихомонад должны обладать одинаковой чувствительностью ко всем препаратам 5-нитроимидазольного ряда, однако, как показывает практика, эффективность действия различных препаратов этой группы существенно отличается [7, 12, 39].

В последние десятилетия в литературе все чаще встречаются данные об увеличении в популяциях T.vaginalis удельного веса штаммов с атипичной морфологией клеток (округлых или овальных), слабоподвижных или неподвижных, тем не менее сохраняющих жизнеспособность не только в организме больного, но и in vitro. Такие клетки наиболее часто выделяются от больных, неоднократно и длительно лечившихся от мочеполового трихомониаза препаратами 5-нитроимидазольного ряда. Некоторые авторы называют их дегенеративными формами [52], формами самосохранения трихомонад [53] и даже псевдоцистами. В связи с частичным нарушением синтеза АТФ в них снижается уровень метаболизма, в частности, интенсивность синтеза тубулина. По-видимому, синтезируемый тубулин в основном расходуется на образование структур цитоскелета и обеспечение деления клетки, однако его явно недостаточно для формирования органоидов движения. Возможно, именно эти обстоятельства послужили основой для распространенности в популяции возбудителя штаммов, содержащих амастиготные (безжгутиковые) формы трихомонад. Снижение циклоза (движения цитоплазмы) в таких клетках приводит к скоплению белков в субмембранном пространстве, и в свою очередь — к снижению их мембранной проницаемости. Поскольку способность препарата 5-нитроимидазольного ряда проникать через мембрану зависит не только от 5-нитроимидазольной группы, но и от радикала, обеспечивающего его специфичность и длительность действия, можно предположить, что различные препараты этой группы по-разному проникают через мембрану и по-разному метаболизируются в клетке простейшего. По-видимому, именно этим объясняется различная чувствительность трихомонад к разным препаратам 5-нитроимидазольного ряда, о которой свидетельствуют данные литературы [36]. Однако на данном этапе изучения проблемы резистентности трихомонад высказанное суждение является лишь гипотезой, для подтверждения которой требуются дальнейшие исследования. Необходимость таких исследований приобретает все большую актуальность и в связи с тем, что заражение резистентными штаммами способствует хронизации трихомонадной инвазии.

Данные анализа литературы позволяют сделать вывод о том, что на протяжении более чем 50-летнего опыта применения метронидазола и других препаратов этой группы наблюдается неуклонный рост количества устойчивых к нему штаммов, что приводит к существенному снижению эффективности этиотропной терапии. Недостаточно изученными остаются вопросы распространенности лекарственно-устойчивых штаммов T. vaginalis среди больных воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, и, по-видимому, механизмы развития резистентности трихомонад к лекарственным препаратам.

При сохраняющейся актуальности терапии хронического мочеполового трихомониаза наиболее вероятными путями выхода из сложившейся ситуации является разработка протоколов ведения больных с предварительной оценкой устойчивости штаммов T. vaginalis к метронидазолу и другим препаратам 5-нитроимидазольного ряда. При наличии перекрестной резистентности к препаратам данной группы возможно их комбинирование с нитрофурановыми производными, в частности, с нифурателем.

Литература

1. Lossick J. G. In vitro drug susceptibility and doses of metronidazole required for cure in cases of refractoryvaginal trichomoniasis / J.G. Lossick, M. Muller, T. E. Gorrell // J.Infect.Dis. — 1986. — Vol. 153, № 5. — P. 948—955.

2. Lossick J. G. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management / J.G. Lossick, H.L. Kent // Am.J.Obstet. Gynecol. — 1991. — Vol.165, №5. — P. 1217—1222.

3. Pereyra A. J. Flunidazole — a new drug for systemic treatment of urogenital trichomoniasis / A.J. Pereyra, R.M. Nelson, D.J. Ludders // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1972. — Vol. 112. — P. 963—966.

4. Debbia E.A. In vitro activity of metronidazole alone and in combination with clotrimazole against clinical isolates of Trichomonas vaginalis. / E.A. Debbia, U. Campora, S. Massaro et al. // J. Chemother. — 1996. Vol. 8, № 2. — P. 96—101.

5. Du Bouchet L. Multicenter comparison of clotrimazole vaginal tablets, oral metronidazole, and vaginal suppositories containing sulfanilamide, aminacrine hydrochloride, and allantoin in the treatment of symptomatic trichomoniasis / L. Du Bouchet, M.R. Spence, M.F. Rein et al. // Sex. Transm. Dis. — 1997. — Vol. 24, №3. — P.156—160.

6. Cosar C. Activity of 1-(29-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (8823 RP) against experimental Trichomonas vaginalis infection / C. Cosar, L. Julou // Ann. Inst. Pasteur. — 1959. — An.96 — P. 238—241.

7. Chaudhuri P. A double-blind controlled clinical trial of carnidazole and tinidazole in the treatment of vaginal trichomoniasis / P. Chaudhuri, A.C. Drogendijk // Eur.J.Obstet. Gynecol. — 1980. — Vol. 10, № 5. — P. 325—328.

8. Fugere P. Single oral dose of ornidazole in women with vaginal trichomoniasis / P. Fugere, G. Verschelden, M. Caron // Obstet. Gynecol.- 1983. — Vol. 62, №4. — P. 502—505.

9. Hayward M.J. Two-day treatment of trichomoniasis in the female. Comparison of metronidazole and nimorazole / M.J. Hayward, R.B. Roy // Br.J.Vener.Dis. — 1976. — Vol. 52, № 1. — P. 63—64.

10. Pereyra A.J. Flunidazole—a new drug for systemic treatment of urogenital trichomoniasis / A.J. Pereyra, R.M. Nelson, D.J. Ludders // Am.J.Obstet.Gynecol. — 1972. — Vol. 112, № 7. — P. 963—966.

11. Sucharit P. In vivo and in vitro studies of tinidazole in Trichomonas vaginalis infection / P. Sucharit, A. Uthaischant, T. Chintana // S.E.Asian J. Trop. Med. Public Health. — 1979. — Vol. 10, №4. — P. 556—561.

12. Videau D. Secnidazole. A 5-nitroimidazole derivative with a long half-life / D. Videau, G. Niel, A. Siboulet // Br.J.Vener. Dis. — 1978. — Vol. 54, № 2. — P. 77—80.

13. Freeman C.D. Metronidazole. A therapeutic review and update / C. D. Freeman, N.E. Klutman, K.C. Lamp // Drugs. — 1997. — Vol. 54, № 5. — P. 679—708.

14. Ravdin J.I. Amebiasis. State-of-the-art clinical article / Ravdin J.I. // Clin.Infect.Dis. — 1995. — Vol. 20. — P. 1453—1464.

15. Zaat J.O. A systematic review on the treatment of giardiasis / J.O. Zaat, T.G. Mank, W.J. Assendelft // Trop.Med. Int.Health. — 1997. — Vol. 2, № 1. — P. 63—82.

16. Shinn D.L. Metronidazole in acute ulcerative gingivitis / Shinn D.L. // Lancet. — 1962. — №1. — P. 1191.

17. Lau A.H. Clinical pharmokinetics of metronidazole and other nitroimidazole antiinfectives / A.H. Lau, N.P. Lam, S.C. Piscitelli // Clin. Pharmacokinet.- 1992. — Vol. 23, № 5. — P. 328—364.

18. Падейская Е.Н. Препараты группы 5-нитроимидазола для лечения анаэробных и протозойных инфекций / Е.Н. Падейская Е.Н. // Инфекции и антимикробная терапия. — 2000. — Т. 2, № 4. — С. 4—7.

19. Mertens M. Presence of a fructose-2,6-bisphosphate-insensitive pyrophosphate: fructose-6-phosphate phosphotransferase in the anaerobic protozoa Tritrichomonas foetus, Trichomonas vaginalis and Isotricha prostoma / M. Mertens, E.Van Schaftingen, M. Muller // Mol.Biochem.Parasitol. — 1989. — Vol. 37, № 2. — P. 183—190.

20. Hrdý I. Identification, purification and separation of different isozymes of NADP-specific malic enzyme from Tritrichomonas foetus / I. Hrdý, E. Mertensa, E. Van Schaftingen // Mol.Biochem.Parasitol. — 1993. — Vol. 57, №2. — P. 253—260.

21. Drmota T. Iron-ascorbate cleavable malic enzyme from hydrogenosomes of Trichomonas vaginalis: purification and characterization / T. Drmota, P. Proost, M. Van Ranst // J. Mol. Biochem. Parasitol. — 1996. — Vol. 83, № 2. — P. 221—234.

22. Steinbüchel A. Anaerobic pyruvate metabolism of Tritrichomonas foetus and Trichomonas vaginalis hydrogenosomes / A. Steinbüchel, M. Müller // Mol. Biochem. Parasitol. — 1986. — Vol. 20, № 1. — P. 57—65.

23. Williams K. Purification and characterization of pyruvate: ferredoxin oxidoreductase from the anaerobic protozoon Trichomonas vaginalis / K. Williams, P.N. Lowe, P.F. Leadlay // J. Biochem. — 1987. — Vol. 246, № 2. — P. 529—536.

24. Hrdy I. Primary structure and eubacterial relationships of the pyruvate: ferredoxin oxidoreductase of the amitochondrial eukaryote Trichomonas vaginalis / I. Hrdy, M. Muller // J. Mol. Evol. — 1995. — Vol. 41, № 3. — P. 388—396.

25. Jenkins T.M. Hydrogenosomal succinate thiokinase in Tritrichomonas foetus and Trichomonas vaginalis / T.M. Jenkins, T.E. Gorrell, M. Muller // Biochem.Biophys.Res. Commun. — 1991. — Vol. 179, № 2. — P. 892—896.

26. Lathi C.J. Molecular characterization of the a-subunit of Trichomonas vaginalis hydrogenosomal succinyl CoA synthetase / C.J. Lathi, P. Bradley, P.J. Johnson // Mol. Biochem. Parasitol. — 1994. — Vol. 66. — P. 309—318.

27. Marczak R. Hydrogenosomal ferredoxin of the anaerobic protozoon Tritrichomonas foetus / R. Marczak, T.E. Gorrell, M. Muller // J. Biol. Chem. — 1983. — Vol. 258, № 20. — P. 12427—12433.

28. Johnson P.J. Molecular analysis of the hydrogenosomal ferredoxin of the anaerobic protist Trichomonas vaginalis / P.J. Johnson, C.E. Oliveira, T.H. Gorrell // Proc. Natl. Acad. Sci.USA. — 1990. — Vol. 87, №16. — P. 6097—6101.

29. Ings, R.M. The mode of action of metronidazole in Trichomonas vaginalis and other microorganisms / R.M. Ings, J.A. McFadzean, W.E. Ormerod // Biochem.Pharmacol. — 1974. — Vol. 23. — P. 1421—1429.

30. Muller M. Energy metabolism of ancestral eukaryotes: a hypothesis based on the biochemistry of amitochondriate parasitic protists / M. Muller // Chin.Med.J. — 1992. — Vol. 28, №1—3. — P. 33—40.

31. Tocher J.H. Electrochemical characteristics of nitroheterocyclic compounds of biological interest. IV. Lifetime of the metronidazole radical anion / J.H. Tocher, D.I. Edwards // Free Radical Research Communications. — 1989. — Vol. 6. — P. 39—45.

32. Rowley D.A. The relationship between misonidazole cytotoxicity and base composition of DNA / D.A. Rowley, R.C. Knight, I.M. Skolimowski // Biochem.Pharmacol. — 1980. — Vol. 29, № 15. — P. 2095—2099.

33. Knox R.J. Misonidazole-induced thymine release from DNA / R.J. Knox, R.C. Knight, D.I. Edwards // Biochem. Pharmacol. — 1981. — Vol. 30, №14. — P. 1925—1929.

34. Jennison R.F. Laboratory studies with the systemic trichomonacide, metronidazole / R.F. Jennison, P. Stenton, L. Watt // J. Clin. Pathol. — 1961. — Vol. 14. — P. 431—435.

35. Csonka G.W. Trichomonal vaginitis treated with one dose of Metronidazole / G.W. Csonka // Brit. J. Vener. Dis. — 1971. — Vol. 47. — P. 456.

36. Wisdom A.R. Trichomoniasis study of the disease and its treatment / A.R. Wisdom, E.M.C. Dunlop // Brit. J. Vener. Dis. — 1965. — Vol. 41. — P. 90.

37. Morton R.S. Metronidazole in the single-dose treatment of trichomoniasis in men and women / R.S. Morton // Brit. J. Vener. Dis. — 1972. — Vol. 48. — P. 525.

38. Cohen L. Nitrimidazine in the treatment of Trichomonas vaginalis vaginitis / L. Cohen // Brit. J. Vener. Dis. — 1971. — Vol. 47. — P. 177.

39. Wallin J. Tinidazole-a new preparation for T. vaginalis Infections / J.Wallin A. Forsgren // Brit. J. Vener. Dis. — 1974. — Vol. 50. — P. 148.

40. Lean T.H. Treatment of vaginal trichomoniasis with a new anti-protozoal compound (cc-chloromethyl-2-methyl-5-nitro- 1 -imidazole-ethanol) / T.H. Lean, D. Vengadasalam // Brit.J.Vener.Dis. — 1973. — Vol. 49. — P. 69.

41. Robinson S.C. Trichomonal vaginitis resistant to metronidazole / S.C. Robinson // J. Canad. Med. Ass. — 1962. — Vol. 86. — P. 665.

42. Squires S. Strain sensitivity of Trichomonas vaginalis to metronidazole / S. Squires J. A. McFadzean // Brit. J. Vener. Dis. — 1962. — Vol. 38. — P. 218.

43. Kovacs Elek dr. A Trichomonas vaginalis törzsek metronidazol erzekenysegeröl / E. Kovacs, J. Galgoszy // Orvosi Hetilap. — 1968. — Vol. 110. — P. 66—-68.

44. Старостина З.Д. Чувствительность трихомонады к флагилу и ее значение в лечении трихомонадной инфекции у женщин / З.Д. Старостина // Вестник дерматологии и венерологии. — 1973. — № 10. — С. 84—85.

45. Корик Л.М. О штаммах Trichomonas vaginalis резистентных к метронидазолу / Л.М. Корик / Вестник дерматологии и венерологии. — 1971. — № 12. — С. 77—79.

46. Hayward M.J. Two-day treatment of trichomoniasis in the female. Comparison of metronidazole and nimorazole / M.J. Hayward, R.B. Roy // Br. J. Vener. Dis. — 1976. — Vol. 52, №1. — P. 63—64.

47. Kulda J. Experimental animals in studies of T. vaginalis infection / B.M. Honigberg // Trichomonads parasitic in humans — New York.: Springer-Verlag. — P. 112—153.

48. Lossick J.G. Therapy of urogenital trichomoniasis / B.M. Honigberg // Trichomonads parasitic in humans - New York.: Springer-Verlag. — P. 324—341.

49. Kulda J. Trichomonads: hydrogenosomes and drug resistance / J. Kulda // International Journal for Parasitology. — 1999. — Vol. 29, №2. — P. 199—212.

50. Cerkasovova A. Metabolic properties of Trichomonas vaginalis resistant to metronidazole under anaerobic conditions / A. Cerkasovova, J.Novak, J. Cerkasov // Acta. Univ.Carolinae.Biol. — 1988. — Vol. 30. — P. 505—512.

51. Leitsch D. The flavin inhibitor diphenyleneiodonium renders Trichomonas vaginalis resistant to metronidazole, inhibits thioredoxin reductase and flavin reductase, and shuts off hydrogenosomal enzymatic pathways / D. Leitsch, D. Kolarich, M. Duchêne // Mol.Biochem.Parasitol. — 2010. — Vol. 171, № 1. — P. 17—24.

52. 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.

53. Самохин В.Л. Морфология Trichomonas vaginalis и современные противотрихомонадные лекарственные средства/ В.Л. Самохин // ИППП. — 2002. — №5. — С. 15—18.

54. Nielsen M. H. In vitro effect of metronidazole on the ultrastructure of Trichomonas vaginalis Donne / M.H. Nielsen // Acta Pathol. Microbiol. — 1976. — Vol. 84. — P. 93—100.

55. Peterson K. M. Acquisition of alpha 1-Antitrypsin by a pathogenic strain of Trichomonas vaginalis / K. M. Peterson, J.F. Alderete // Infect. Immun.- 1983. — Vol. 40, № 2. — P. 640—646.

56. Захаркив Ю.Ф. Сравнительная оценка чувствительности Trichomonas vaginalis к препаратам 5-нитроимидазольного ряда и других групп in vitro и in vivo и контроль эффективности этиотропной терапии/ Ю.Ф. Захаркив, С.С. Козлов, А.Ф. Никитин с соавт. // Фарматека. — 2008. - №9. — С. 48—52.

Авторский коллектив:

Позняк Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования; 8(921) 937-93-89; e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru;

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии доктор медицинских наук; 8(812)542-60-03; e-mail: infectology@mail.ru;

Гудков Роман Владимирович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии; +7906-2631913 e-mail: gudkoff@mail.ru;

Захаркив Юрий Федорович — доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии кандидат медицинских наук; +79213736777 e-mail: gudkoff@mail.ru;

Сидорчук Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, 8(901) 300-23-62, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru;

Молчанов Олег Леонидович — старший научный сотрудник НИЛ репродуктологии кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии доктор медицинских наук; +7911-2163047; e-mail: moleg700@rambler.ru.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В СЕВЕРО–ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИИ

А.Ю. Антипова[1], И.Н. Лаврентьева[1],М.А. Бичурина[1], Л.В. Лялина[1], Ф.Р. Кутуева[2]
[1] ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера». Санкт-Петербург
[2] СПб ГУЗ «Женская консультация № 22», Санкт-Петербург

Parvovirus B19 infection prevalens in North-West Russia

A.Y. Antipova[1], I.N. Lavrentieva[1], M.A. Bitchourina[1], L.V. Lialina[1], F.R. Koutoueva[2]
[1] Saint-Petersburg Pasteur Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg
[2] Saint-Petersburg Maternity welfare clinic № 22, Saint-Petersburg

Резюме. *В статье представлены результаты изучения распространения парвовирусной инфекции (инфекционной эритемы) на территории Северо-Западного федерального округа. Показано, что в 2009—2011 гг. антитела класса IgM к парвовирусу В 19 (PV B19) определялись в сыворотках крови больных экзантемными заболеваниями в среднем в 12,5% случаев на 9 из 11 территорий округа. Распространение инфекционной эритемы изучали также в группе риска — среди беременных женщин Санкт-Петербурга и Вологды по наличию в сыворотках крови IgG-антител. Установлено, что в каждой возрастной группе имеются лица, перенесшие ранее парвовирусную инфекцию. Их удельный вес колеблется от 37,5% до 83,3%. Вместе с тем установлено, что существенная доля женщин наиболее активного репродуктивного возраста (18—35 лет) не защищена против парвовирусной инфекции: 49,2% и 40,5% в г. Санкт-Петербурге и г. Вологде, соответственно. Обсуждается вероятность ошибок клинической диагностики парвовирусной инфекции; подчеркивается важность вирусологического надзора за экзантемными вирусными инфекциями на современном этапе.*

Ключевые слова: *парвовирус В19, распространенность парвовирусной инфекции, надзор, лабораторная диагностика.*

Abstract. *The aim of this study is to estimate parvovirus B19 (PV B19) infection (infectious erythema) prevalence in North-West Russia. In 2009-2011 anti-IgM antibodies against PV B19 among 12,5% of patients with exanthematous disease was detected in 9 (from 11) administrative territories of N-W region. Prevalence of anti-IgG antibodies in pregnant females (risk group) vary from 37,5 to 83,3% % in various age groups. Sufficient that most reproductively active females age group (18—35 yo) belongs to the group of risk: 49,2% (in St-Petersburg) and 40,5% (in Vologda) were anti-IgG PV B19 negative.*

Rational clinical laboratory diagnostics and modern surveilliance of PV B19 and other exanthematous diseases were discussed.

Key words: *parvovirus B19, prevalence of parvovirus infection, surveilliance, laboratory diagnostics*

Введение

Возбудитель парвовирусной инфекции был выделен в 1975 г. Cossart [1] в плазме крови здоровых доноров и получил своё название по номеру лунки с образцом. Парвовирус человека относится к семейству *Parvoviridae* роду Parvovirus, обладает безоболочечным капсидом с заключённой внутри одноцепочечной ДНК [2]. Парвовирус В19 (PV B19) широко распространён в мире [3]. Наиболее значимой является его способность размножаться в эмбриональных тканях (печени, селезёнке, а также клетках сердца и кишечника плода). При заражении беременной женщины PV B19 риск поражения плода составляет 30%. Тератогенное действие вируса особенно выражено в период 10 — 28 недель гестации. PV B19 вызывает гибель плода или глубокую инвалидизацию новорожденных: гидроцефалию, гепатоспленомегалию, серповидную анемию, отставание в развитии и др. [4, 5].

Заболевание, вызываемое парвовирусом В19, носит несколько общеупотребительных наименований: парвовирусная инфекция, инфекционная эритема, «пятая болезнь». Симптомы достаточно подробно описаны разными авторами [2, 6, 7]. У детей в большинстве случаев заболевание протекает как лёгкое, без осложнений. При развитии инфекции в 50% случаев наблюдается макуло-папулёзная сыпь, субфебрильная температура [8]. У взрослых,

особенно женщин, в 60% случаев наблюдаются артриты и артралгии.

Проведенные исследования [6, 9] показали, что парвовирусная инфекция имеет эпидемиологические и клинические признаки, сходные с краснухой: воздушно-капельный путь передачи; развитие вспышек в закрытых коллективах; зимне-весенняя сезонность; 3—4-летний эпидемический цикл; наличие бессимптомных форм. При обеих инфекциях заболеваемость определяют лица в возрасте до 15 лет.

Необходимость лабораторного подтверждения каждого случая экзантемного заболевания существенно возросла в период, последовавший за реализацией Национального проекта в области здравоохранения. После проведения в стране массовой иммунизации против краснухи детей и селективной иммунизации взрослых (2006 — 2007 гг.) наряду с резким снижением заболеваемости краснухой, увеличилось число случаев ошибочной первичной диагностики краснушной инфекции.

Так, по данным Санкт-Петербургского регионального центра (СПбРЦ) по надзору за корью и краснухой в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), в 2008 г. клинический диагноз «краснуха» был подтвержден только в 25,5%, а в 2009 г. — в 5% случаев [10].

«Пятая болезнь», в числе других экзантемных заболеваний, может обусловливать диагностические ошибки краснухи. В настоящее время в Российской Федерации диагноз «парвовирусная инфекция», «инфекционная эритема», как правило, не ставится. Кроме того, до настоящего времени в стране проводились единичные исследования и по изучению масштабов распространения этой инфекции, ее значимости в структуре заболеваемости экзантемными вирусными инфекциями [9].

Цель исследования — определение превалентности парвовирусной инфекции на территории СЗФО РФ, в том числе в группах риска.

Материалы и методы

Были исследованы 702 сыворотки крови от больных с экзантемными заболеваниями на наличие IgM — антител к вирусам кори и краснухе. Из них 335 сывороток, отрицательных на корь и краснуху, были исследованы на наличие IgM-антител к PV B19 человека. Исследование проведено в период 2009—2011 гг.

IgG-антитела к PV B19 определяли в сыворотках крови 99 беременных женщин г. Санкт-Петербурга и 85 беременных женщин г. Вологда. Все исследованные сыворотки крови получены на основе информированного согласия пациентов.

До проведения исследования сыворотки крови хранились при температуре —20° С.

В работе использованы следующие коммерческие тест-системы: «ИФА-Краснуха-IgM-cupture» (ООО «ЭКОлаб-Центр», Россия), «ВектоКорь IgM» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), «recomWELL Parvovirus B19 IgM» и «recomWELL Parvovirus B19 IgG» (MICROGEN GmbH, Германия), которые применялись в соответствии с инструкциями.

Статистическая обработка материалов выполнена с помощью общепринятых методов [11].

Результаты и обсуждение

Исследование проводилось на базе СПбРЦ по надзору за корью и краснухой в СЗФО и отдела вирусологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Критериями отбора сывороток крови от больных с экзантемными заболеваниями с целью надзора за корью и краснухой являются: наличие пятнисто-папулезной сыпи и температуры тела 37,5° С и выше [12].

В среднем на территориях СЗФО PV B19 в качестве этиологического фактора заболевания был выявлен в 12,5% случаев (табл. 1).

Установлено, что частота выявления лиц с наличием IgM-антител к PV B19 на разных территориях не одинакова. Наиболее часто инфекционная эритема лабораторно выявлялась в Калининградской области (39,4%). На двух территориях округа: Новгородской области и НАО среди пациентов с экзантемными заболеваниями не обнаружено лиц с IgM-антителами к PV B19. Вологодская область характеризовалась самым низким процентом положительных находок (2,9%). В Санкт-Петербурге лица с IgM-антителами к PV B19 обнаружены в 9,9 % случаев среди больных с экзантемами, а в Ленинградской области этот показатель выше — 13,8%.

Важно отметить, что парвовирусная инфекция лабораторно подтверждалась достоверно чаще, чем корь и краснуха ($p<0,05$) (табл. 2).

Анализ «первичных» диагнозов показал, что в преобладающем количестве случаев (16 случаев, или 20,5%) IgM-антитела к PV B19 были обнаружены у больных с клиническим диагнозом «краснуха», в том числе в одном случае был поставлен экзотический диагноз «коревая краснуха». В 11,8% случаев IgM-антитела к PV B19 определялись у больных с неинфекционными дерматитами различной природы (клинический диагноз: «аллергическая сыпь», «аллергодерматит»). Диагноз «парвовирусная инфекция/ инфекционная эритема» был поставлен только четырём больным и подтвердился лабораторно в трех случаях. Кроме того, IgM-антитела к PV B19 определяли у больных с клиническим диагнозом «корь?» (1 случай), «ОРВИ» (1 случай), «иерсиниоз» (1 случай), «экзантема вирусной природы» (2 случая). В сыворот-

Таблица 1

Выявление IgM -антител к PV B19 в сыворотках крови больных с экзантемными заболеваниями на территориях СЗФО (2009–2011 гг.)

Год / Область		2009		2010		2011 (8 мес.)		Всего	
		всего исследовано сывороток	из них IgM+ к PV B19	всего исследовано сывороток	из них IgM+ к PV B19	всего исследовано сывороток	из них IgM+ к PV B19	абс. число исследованных сывороток	из них IgM+ к PV B19 абс.
Респ. Карелия		4	0	4	1	1	0	9	1
Респ. Коми		6	0	16	2	3	0	25	2
Архангельская область		6	0	12	0	12	4	30	4
Вологодская область		7	0	18	1	9	0	34	1
Калининградская область		10	2	17	7	6	4	33	13
Ленинградская область		12	1	27	7	19	0	58	8
Мурманская область		1	1	9	0	4	0	14	1
Новгородская область		1	0	5	0	4	0	10	0
Псковская область		3	0	3	0	3	1	9	1
Санкт-Петербург		25	1	55	6	31	4	111	11
Ненецкий автономный округ (НАО)		0	0	1	0	1	0	2	0
Итого	Абс. число	75	5	167	24	93	13	335	42
	% M ± m	6,7 ± 2,9		14,4 ± 2,7		13,9 ± 3,6		12,5 ± 1,8	

ках крови больных с клинически установленным токсикоаллергическим состоянием IgM-антител к PV B19 не выявлено.

Таблица 2

Частота лабораторного подтверждения кори, краснухи и парвовирусной инфекции среди больных с экзантемными заболеваниями (2009–2011 гг.)

Лабораторно подтверждённый диагноз	Общее число обследованных	Из них с наличием IgM-антител к HV B19	
		абс.число	% M ± m
Парвовирусная инфекция	335	42	12,5±1,8
Краснуха	702	25	3,6±0,7
Корь	702	13	1,9±0,5

Распределение больных с наличием IgM-антител к PV B19 по полу и возрасту показало, что число заболевших женщин возрастной группы 15 лет и старше в 2 раза выше, чем число заболевших мужчин той же возрастной группы.

Учитывая выраженное тератогенное действие патогена, представлялось важным определить чувствительность к парвовирусу B19 беременных женщин, составляющих группу риска. При отсутствии специфической профилактики наличие IgG-антител к парвовирусу B19 указывает на перенесённое ранее заболевание и наличие защиты от инфекции.

На присутствие IgG-антител к PV B19 тестировали 184 сыворотки крови беременных женщин. Результаты сгруппированы по трем возрастным группам: 18 – 25, 26 – 35 и 36 – 45 лет и представлены в табл. 3.

Таблица 3

Определение IgG-антител к PVB19 в сыворотках крови беременных женщин

Возраст, лет	Город	Количество исследованных сывороток крови	Из них IgG + к PV B19
			абс. число
18 – 25	С.-Петербург	24	9
	Вологда	43	20
26 – 35	С.-Петербург	41	24
	Вологда	36	27
36 – 45	С.-Петербург	34	14
	Вологда	6	5
Итого	С.-Петербург	99	47
	Вологда	85	52

В Санкт-Петербурге в возрастной группе от 18 до 25 лет только 9 из 24, то есть 37,5% обследованных женщин, имели иммунитет к парвовирусу B19. В возрастной группе 26 – 35 лет этот показатель возрастал до 58,5%. Незначительное уменьшение количества серопозитивных лиц в старшей возрастной группе связано с естественным ослаблением иммунитета спустя десятилетия после инфицирования.

В Вологде в возрастной группе 18 – 25 лет IgG-антитела к PVB19 выявлены у 20 из 43 (47,6%) обследованных женщин, к 35-ти годам этот показатель возрос до 75,0 %.

Полученные результаты являются предварительными, но свидетельствуют о широком распространении парвовирусной инфекции. Учитывая, что наличие IgM-антител в сыворотке крови является показателем острой инфекции, можно констатировать, что в период 2009 – 2011 гг. парвовирусная инфекция выявлена лабораторно на 9 из 11 территорий СЗФО. По нашим данным, доля больных инфекционной эритемой в регионе за три года наблюдений составила 12,5 %. Однако можно предположить, что критерий отбора лиц с экзантемными заболеваниями, подлежащих исследованию на корь, не вполне адекватен для выявления лиц, инфицированных парвовирусом B19, учитывая большое количество бессимптомных и стертых форм заболевания, а также преобладание больных с субфибрильной (ниже 37,5 ° С) температурой.

Следует также отметить, что, несмотря на широкую распространенность, парвовирусная инфекция до настоящего времени достаточно редко распознается практическими врачами. Подтверждением тому являются, в частности, полученные нами ранее результаты расследования вспышки экзантемного заболевания в одном из военных училищ СЗФО в 2009 г., когда клинический диагноз «краснуха» был заменен на лабораторно подтвержденный «парвовирусная инфекция» [13].

В преобладающем количестве случаев (16 случаев, или 20,5%) парвовирусная инфекция обнаруживалась у больных с клиническим диагнозом «краснуха». Заболевание выявлялось также при подозрении на корь, ОРВИ, иерсиниоз, экзантему вирусной природы. Эти результаты корреспондируются с данными ННМЦ по надзору за корью и краснухой: при лабораторном обследовании больных с экзантемами в г. Москве IgM-антитела к PV B19 определяли у лиц со следующими первичными диагнозами: «краснуха», «корь», «аллергический дерматит», «токсико-аллергическое состояние» [9].

Распространение парвовирусной инфекции можно оценить и по уровню коллективного иммунитета. Группу риска, помимо людей с заболеваниями крови, составляют женщины репродуктивного возраста [14]. В связи с этим популяционный иммунитет к парвовирусу B19 изучали у беременных женщин, проживающих в г. Вологде и г. Санкт- Петербурге, в возрасте от 18 до 45 лет, вне зависимости от срока гестации.

В каждой возрастной группе выявлены как серопозитивные, так и серонегативные к PV B19 лица. При этом в г. Вологде в каждой возрастной категории количество лиц, переболевших ранее инфекционной эритемой, было выше, чем в г. Санкт-Петербурге. Ограниченный контингент лиц, обследованных на IgG-антитела к PV B19 в рамках данной работы, не позволяет делать какие-либо выводы об особенностях эпидемического процесса парвовирусной инфекции в городах с разной численностью населения. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Обращает на себя внимание тот факт, что существенная доля женщин наиболее активного репродуктивного возраста (18 – 35 лет) не защищена против PV B19: 49,2% и 40,5% в г. Санкт-Петербурге и г. Вологде соответственно. При этом установлено, что число заболевших женщин возрастной группы 15 лет и старше в 2 раза выше числа заболевших мужчин той же возрастной группы, что можно объяснить более тесным контактом женщин с заболевшими детьми в семьях, организованных коллективах в дошкольных и школьных учреждениях.

Выводы

1. Парвовирусная инфекция характеризуется неярко выраженными, общими для многих экзантемных заболеваний симптомами, что обусловливает ошибки в диагностике заболевания.

2. Широкое распространение, принадлежность к группе TORCH-инфекций, большое количество чувствительных к инфекции лиц среди женщин репродуктивного возраста – эти обстоятельства диктуют необходимость определения алгоритма лабораторной диагностики заболевания с целью осуществления эпидемиологического надзора, а в последующем – разработки методов контроля парвовирусной инфекции.

3. Лабораторное обследование пациентов с экзантемными заболеваниями является важной задачей вирусологического надзора на этапе элиминации кори и спорадической заболеваемости краснухой.

Авторы выражают благодарность зам. главного врача по перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» д.м.н. Комличенко Э.В. и зам. главного врача СПб ГУЗ «Женская консультация № 22» Николаевой А. Е. за содействие в выполнении настоящего исследования.

Литература

1. Cossart, Y.E. Parvovirus-like particles in human sera/ Y.E. Cossart, A.M. Field, B. Cant, D. Widdows // Lancet. – 1975. – P. 72 – 73.

2. Heegaard, E.D. Human Parvovirus B19 / E.D. Heegaard, K.E. Brown // Clinical Microbiology Reviews. – 2002. – P. 485 – 505.

3. Hübschen, J. M. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggest the spread of genotype 3b / J.M. Hübschen, Z. Mihneva, A.F. Mentis, F. Schneider, Y. Aboudy, et al. // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 11. – P. 3735-3738.

4. Chan, P.K.S. Parvovirus B19 associated hydrops foetalis: the first confirmed case in Hong Kong / P.K.S. Chan, K.F. To, S.K. Yip, J.S.L. Tam, A.F.B. Cheng // HKMJ. — 1998. — № 4 (3). — P. 321-323.

5. Schwarz, T.F. Detection of parvovirus B19 in fetal autopsies / T.F. Schwarz, A. Nerlich, P. Hillemanns // Archives of gynecology and obstetrics. — 1993. — Vol. 253, №. 4. — P. 207—213.

6. Матвеев, В.А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев, Н.В. Прощаева, Е.О. Самойлович, М.А. Ермолович // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 33—37.

7. Young, N.S. Mechanisms of disease Parvovirus B19 / N.S. Young, K.E. Brown // The new England Journal of Medicine. — 2004. — V. 350, № 6. — P. 586—597. www.nejm.org.

8. Харден, Э. Диагностика и лечение инфекции, вызываемой парвовирусом В19 / Э. Харден // Лечащий врач. — 2000. — №3. — С. 14—18.

9. Тихонова, Н.Т. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве / Н.Т. Тихонова, А.Г. Герасимова, Т.Н. Москалёва, О.В. Цвиркун, О.О. Чава, и др. // Информационное письмо (№11). — М.: Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2004. — 11с.

10. Лаврентьева, И.Н. Эпидемиологический и вирусологический надзор за краснухой в условиях спорадической заболеваемости/ И.Н. Лаврентьева, Л.В. Лялина, М.А. Бичурина, А.Ю. Антипова, Н.А. Смирнова // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооружённых сил Российской Федерации: труды Третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооружённых сил Российской Федерации (Санкт-Петербург, 8—10 декабря 2010 г.). — СПб., 2010. — С. 87.

11. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 499 с.

12. Приказ № 33 от 5 февраля 2010г. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Минздравсоцразвития РФ «Об обследовании больных с экзантемой и лихорадкой в рамках реализации программы ликвидации кори». — М.: 2010. — 8 с.

13. Бичурина, М.А. Проблемы диагностики краснухи на современном этапе / М.А. Бичурина, И.Я. Каплун, Т.Н. Москалёва, И.В. Крылова, А.Ю. Антипова, В.А. Качнов // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций: труды Всероссийской научной конференции 19—20 ноября 2009 года. —- СПб.: «Литография», 2009. — С. 99—100.

14. Bhattarakosol, P. Prevalence of parvovirus B19 infection in Thai young adults/ P. Bhattarakosol, Ch. Pancharoen, E. Kowitdamrong, R. Thammaborvorn and V. Mungmec // Southeast Asian J. Trop Med Public Health. — 2003. — Vol. 34, № 3. — P. 585—588.

Авторский коллектив:

Антипова Анастасия Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера сл. тел./факс: (812) 232 94 11 e-mail: anti130403@mail.ru;

Лаврентьева Ирина Николаевна — д.м.н., зав. лабораторией детских вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера pasteur.lawr@mail.ru (812) 232-94-11;

Бичурина Маина Александровна — д.м.н., зав. лабораторией этиологии и контроля вирусов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера poliospb@nr3854.spb.edu (812) 233-21-58;

Лялина Людмила Владимировна — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера lialina@119942.spb.edu (812) 233-44-70;

Кутуева Флора Рафхатовна — главный врач СПб ГУЗ «Женская консультация № 22» (812) 296-31-08.

ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МИГРАНТОВ И ТУРИСТОВ В САНКТ–ПЕТЕРБУРГЕ

А.А. Яковлев[1,2], С.И. Котлярова[1], В.Б. Мусатов[1], И.П. Федуняк[1], Е.В. Карнаухов[1], Э.Н. Лукашевич[1], Е.В. Мусатова[2]

[1] *Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург*
[2] *Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург*

An infectious diseases at migrants and tourists in St.-Petersburg

A.A. Iakovlev[1,2], S.I. Kotlyarova[1], V.B. Musatov[1], I.P. Fedunyak[1], E.V. Karnauhov[1], E.N. Lukashevich[1], E.V. Musatova [2]

[1] Botkin Clinical Hospital of Infectious Diseases, Saint-Petersburg
[2] St. Petersburg State University, Saint-Petersburg

Резюме. *В статье приведен ретроспективный анализ заболеваемости инфекционными болезнями среди граждан иностранных государств, получивших стационарную медицинскую помощь в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге в период с 1990 по 2009 годы. Представлены данные о заболеваемости в соответствии с географией миграционных и туристических потоков. Установлено, что наибольшая инфекционная заболеваемость отмечается у приезжих граждан из Таджикистана и Узбекистана. Среди нозологических форм самые распространенные заболевания за 20-летний период наблюдения — острые кишечные инфекции у трудовых мигрантов (но не у туристов и бизнес-туристов), на втором месте стоят ОРВИ, грипп, тонзиллит, на 3-м месте — хронические вирусные гепатиты. Однако наибольшую эпидемиологическую угрозу для мегаполиса представляли мигранты с высококонтагиозными заболеваниями: активной формой туберкулеза, прогрессирующими стадиями ВИЧ-инфекции и брюшным тифом.*

Ключевые слова*: заболеваемость, инфекционные болезни, миграционные потоки, мигранты, острые кишечные инфекции, гепатиты, ВИЧ-инфекция.*

Abstract. *In article the retrospective analysis of infectious disease among citizens of the foreign states which have received medical aid in Clinical infectious hospital of S.P. Botkin in St.-Petersburg during the period with 1990 for 2009 is carried out. The data about infectious disease according to geography of migratory and tourist streams is presented. It is established that the greatest infectious morbidity has been revealed at visitors of citizens from Tajikistan and Uzbekistan.*

Among infectious forms the most widespread disease during supervision are acute enteric infections at labor migrants, instead tourists and business tourists. The second place takes flu-like infections, flu, tonsillitis, and on 3rd place at morbidity rate are chronic virus hepatitis. However the greatest danger is represented by persons with the active form of the tuberculosis, progressing stages of a HIV-infection and a typhoid fever, that are highly contagious diseases and they have epidemiological threat for a populations of St.-Petersburg.

Key words:, *infectious diseases, migratory streams, migrants, acute enteric infections, hepatitis, HIV-infection.*

Экономические причины, вызывающие перемещение рабочей силы, позволяют использовать труд иностранцев во многих государствах мира. Северо-Запад России активно интегрируется в мировой рынок труда, и в Санкт-Петербурге с каждым годом увеличивается квота на привлечение иностранной рабочей силы. «Привезенные» инфекции, а также возникшие здесь в сложных бытовых условиях инфекционные заболевания потребовали госпитализации всех обратившихся в инфекционный стационар иностранных рабочих и туристов. Нами проведен ретроспективный анализ заболеваемости инфекционными болезнями граждан иностранных государств, получивших стационарную медицинскую помощь в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в период с 1990 по 2009 годы.

Благодаря полноценному клинико-лабораторному обследованию и тщательному сбору эпидемиологического анамнеза собранные материалы превосходят результаты выборочных надзорных исследований, что позволяет нам использовать полученные данные как репрезентативную выборку для достоверного мониторинга эпидемиологической ситуации в Санкт-Петербурге среди взрослого населения. Население Санкт-Петербурга в 2009 году составило 4 568 047 человек. Количество пациентов, получивших стационарное лечение в

2009 году, достигло 44305 человек, что составило 0,96%. То есть примерно 1% городской популяции ежегодно госпитализируется в инфекционный стационар (от 35 до 46 тысяч человек). Количество иностранных граждан достигало 1% — 3,4% от числа госпитализированных больных. За последние три года число госпитализированных иностранных граждан превышало одну тысячу человек в год. Мы рассматривали случаи только зарегистрированных в эпидемиологическом Бюро города инфекционных заболеваний. Представляем данные о заболеваемости в соответствии с географией миграционных и туристических потоков (рис.1) за последние 20 лет. Выборка может отражать общую картину инфекционной заболеваемости среди иностранных граждан, в том числе не госпитализированных в стационар. Для проведения статистического анализа использовали программу SPSS 12.0RU для Windows. В исследование были включены 11484 пациентов из 147 стран.

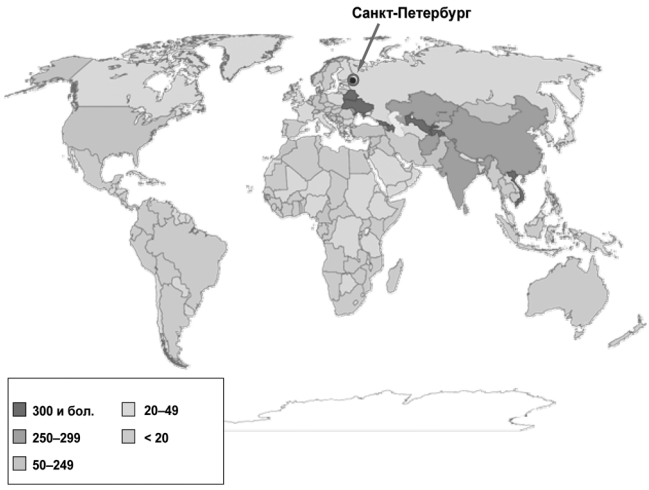


Рис.1. География миграционных и туристических потоков поступающих в инфекционный стационар иностранных граждан.

Гендерные различия (рис. 2.) пациентов ежегодно сохраняли преобладающий мужской состав (71,9% — 8262 человека), почти в три раза превышающий количество женщин (24,05% — 2763 человека). Это, видимо, обусловлено большей востребованностью именно мужского труда.

Средний возраст (рис.3) характеризовал собой молодых работоспособных людей 28,59±11,02 лет, однако разброс был большим: от 18 лет до 89 лет. Имеются статистически достоверные различия в возрасте больных (Kruskal—Wallis test; $r<0,001$), прибывших из азиатских и европейских стран. На рис. 4 видно, что самый молодой возраст (18 — 32 года) был у приехавших из Азии, Африки и стран — бывших союзных республик. Из Европы

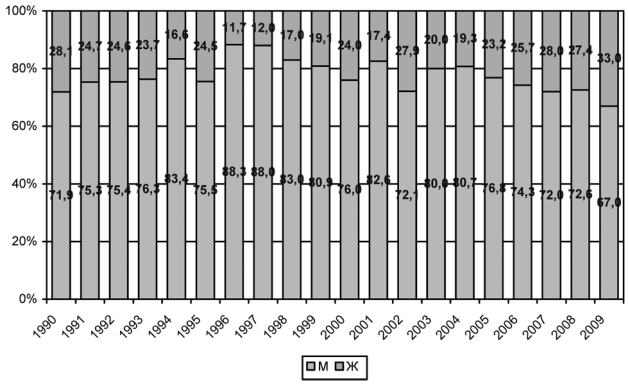


Рис. 2. Гендерный состав иностранных граждан за период наблюдения

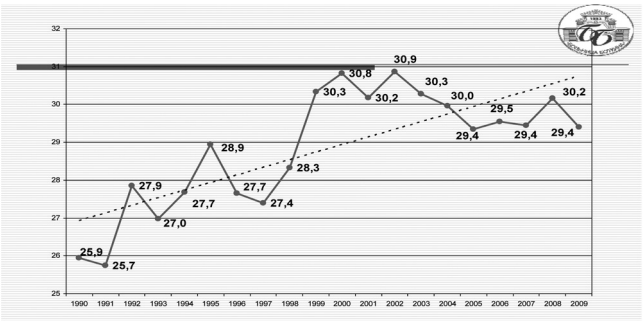


Рис. 3. Средний возраст госпитализированных иностранных граждан

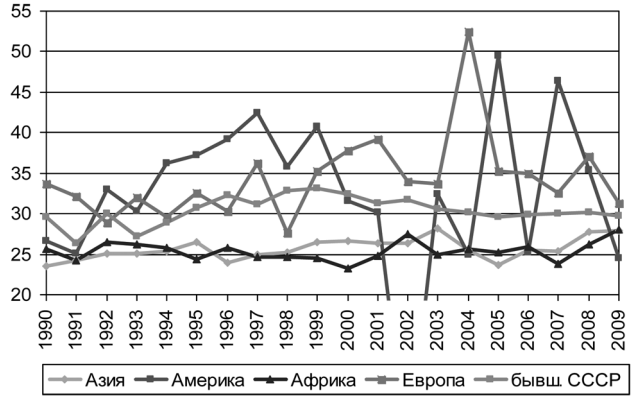


Рис. 4. Возраст иностранных пациентов из различных государств

госпитализировались люди более старшего возраста — 30 — 55 лет, что объясняется другими целями пребывания в Санкт-Петербурге (не трудовая миграция, а туризм, деловые отношения и пр.).

Особый интерес представляет картина поступающих иностранных граждан за указанные 20 лет наблюдения (рис. 5). Отчетливо видно, что она отражает социальное положение в стране: наименьшее число иностранцев (147 человек) было госпитализировано в 1998 году, когда в России произошел дефолт, и дальнейшее развитие событий было трудно прогнозировать. Приток иностран-

ных граждан в Россию в этот период был крайне мал, соответственно, количество пациентов было также малочисленным. Постепенная стабилизация в стране привела к росту визитов иностранных граждан в Россию с 2000 года. Абсолютное большинство пациентов во все годы составляли именно трудовые мигранты. Визиты гостей из европейских стран за последние 20 лет, в том числе и в «постсоветский» период, не многочисленны. Низкие цифры случаев госпитализации гостей из Европы, начиная с 1990 года и по настоящее время, могут объясняться не только их малой посещаемостью города, но и низкой инфекционной заболеваемостью вообще, так как в этих странах ведется огромная и успешная работа по профилактике инфекционных болезней. Практически от всех убиквитарных и тяжелых инфекций проводится тотальная вакцинация, что гарантирует низкий уровень заболеваемости населения. К тому же в этих странах соблюдается высокий санитарно-гигиенический уровень жизни населения.

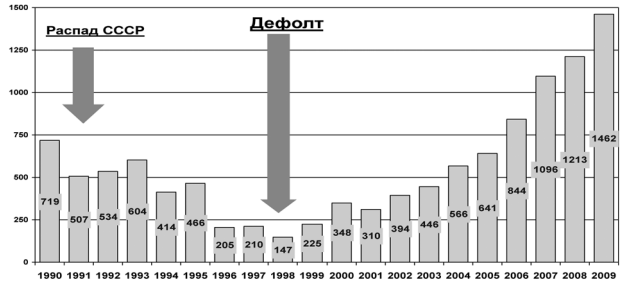


Рис. 5. Динамика числа иностранных граждан с 1990 по 2009 гг.

Распределение больных по регионам представлено на рис. 6. Характерна сменяемость приезжающих из Азии, Африки и Европы в 90-х годах на постепенное увеличение госпитализированных мигрантов из бывших стран СНГ в 2000-е годы.

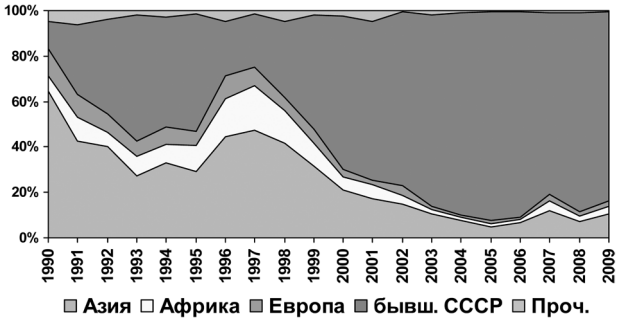


Рис. 6. Распределение иностранных пациентов по регионам

Это свидетельствует о невостребованности рабочей силы в самих этих государствах, что заставляет людей мигрировать в поисках рабочих мест. С другой стороны, высоким спросом у петербургских предприятий пользуются иностранные работники, въезжающие в Россию из Узбекистана (26,8%), Таджикистана (17,3%), Украины (13,2%), Молдовы (9,1%) и т.д. На рис. 6 отражено наибольшее количество госпитализированных пациентов в инфекционную больницу именно из кавказских и азиатских стран. Ежегодно нарастает число приезжающих рабочих, как правило, из стран — бывших республик СССР. Исключение составляют Прибалтийские государства (Латвия, Литва, Эстония). К 2009 году число прибывших из стран Прибалтики практически свелось к единичным посещениям, но зато значительно увеличилось пациентов из Украины, Белоруссии и Молдовы (рис. 7).

Наибольший приток иностранных граждан-мигрантов за весь период наблюдения составили жители Средней Азии (рис. 8).

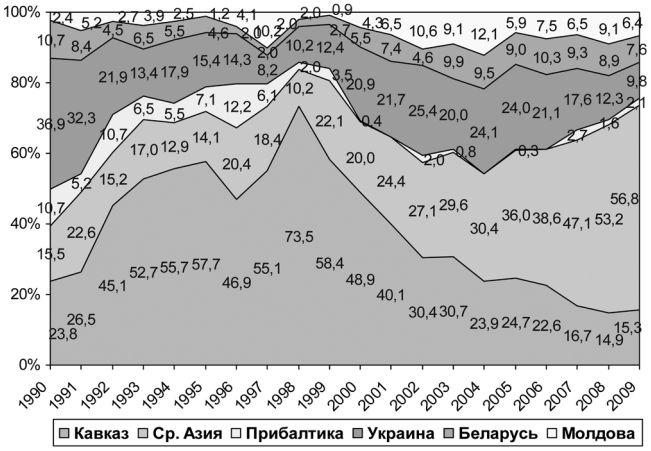


Рис. 7. Мигранты из стран — республик бывшего СССР

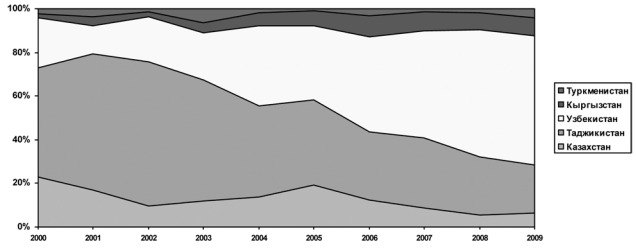


Рис. 8. Количество мигрантов (2000 — 2009), приезжающих из Средней Азии

В структуре основных инфекций (рис. 9.) лидирующее положение во все годы занимают острые кишечные инфекции, они составляют 32,8% от всей заболеваемости. Этому есть несколько причин. Во-первых, у иностранных гостей, останавливающихся в отелях с высоким уровнем сервиса, дисфункция кишечника обусловлена сменой условно-патогенной флоры и является скорее всего проявлением «диареи путешественников». Употребление контаминированной пищи у них практически исключается. Это малочисленная группа. Напротив, у рабочих-мигрантов не исключалась вероятность употребления недоброкачественной пищи, а также несоблюдения правил санитарно-гигиенических норм. Тяжелые бытовые условия, частые переохлаждения (длительная работа на улице в холодные сезоны) могут объяснять и другой высокий показатель у них — заболеваемость гриппом и другими ОРВИ — 20,3%.

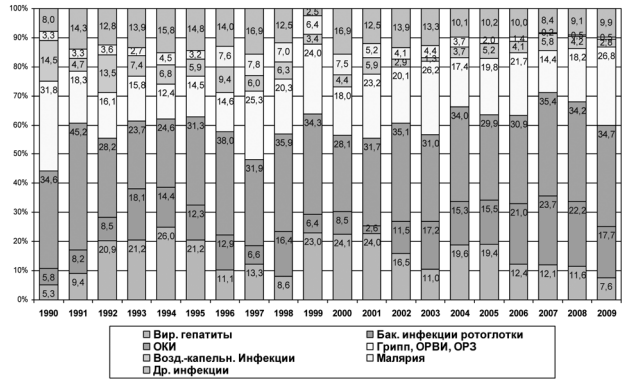


Рис. 9. Заболеваемость основными инфекциями с 1980 по 2009 гг.

Стресс и адаптация в сложных климатических условиях Северо-Запада, фактор переохлаждения у лиц, приехавших из южных поясов, являются значимыми в развитии иммуносупрессии. Поэтому не случайно за все 20 лет наблюдения заболеваемость ОРВИ (12,4-31,8%) среди миграционных потоков всегда превышала заболеваемость ОРВИ у жителей Санкт-Петербурга ($p<0,001$). Тонзиллиты также достигали 21,0% в 2006 году. Возникшая в 2009 году пандемия гриппа A H1N1/2009 Калифорния вовлекла в эпидемический процесс практически все страны. В Санкт-Петербурге из общего числа больных гриппом (2145 человек) мигранты составили 6,6% (141), в том числе гриппом H1N1 — 10,1% (74 человека). Наибольшая заболеваемость высокопатогенным гриппом (рис. 10) отмечена у пациентов из регионов бывших азиатских республик. Летальный исход от гриппа H1N1 зарегистрирован у 2-х пациентов (25-летнего пациента из Узбекистана и 37-летнего из Таджикистана). В обоих случаях имелись иммуносупрессивные предикторы заболевания (выраженная лейкопения 1,3 — $2,7\times10^9$/л у одного больного и дефицит массы тела, авитаминоз — у другого).

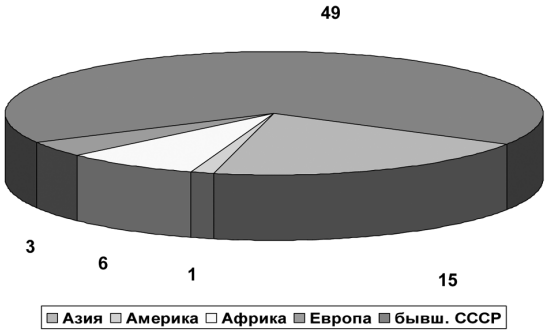


Рис. 10. Заболеваемость высокопатогенным гриппом у мигрантов

Третье место по заболеваемости занимают вирусные гепатиты — 14,5%, в основном с гемоконтактным механизмом инфицирования. У большей части пациентов зафиксированы прогрессирующие стадии хронического вирусного гепатита. Случаи острого вирусного гепатита А выявляли значительно реже.

Большой интерес представляют данные по заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В период с 1980 по 2009 годы было госпитализировано 146 пациентов больных ВИЧ-инфекцией из 15 стран. Первые случаи (в 1980 и 1982 годах) были зарегистрированы у граждан США, далее у 4-х жителей Эфиопии и у 1-го из Анголы. С 2000 года ВИЧ-инфекция выявляется у мигрантов из Украины (22), Азербайджана (7), Узбекистана (5), Молдовы (4), Казахстана (4), Грузии (4), Армении (2), Беларуси (1). При этом часть мигрантов не подвергалась обследованию на ВИЧ-инфекцию вообще. Они поступали в инфекционный стационар на прогрессирующих стадиях заболевания, в том числе в терминальном периоде ВИЧ-инфекции с комплексом оппортунистических инфекций, наиболее частой из которых являлся туберкулез.

Данные по малярии — 269 случаев за 20 лет, свидетельствуют о стабильно устойчивой цифре ежегодной регистрации малярии в Петербурге (от 5 до 15—17случаев в год). Все случаи «завозные» — пациенты прибыли из 32 стран мира. С 1990 по 1999 годы подавляющее большинство составили больные малярией из высокоэндемичных по малярии стран Азии и Африки — 11,2% из Индии и 11,0% из Вьетнама (рис. 11). С 1998 года — из стран бывших союзных республик СССР: Таджикистан — 60%, Азербайджан — 40%. При этом у пациентов из Таджикистана стали регистрироваться единичные случаи тропической малярии. Самый высокий показатель от годовой заболеваемости — 7,8% в 2000 году.

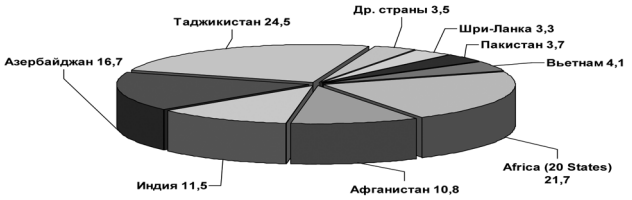


Рис. 11. Заболеваемость завозной малярией среди пациентов-мигрантов

Кроме того, большой удельный вес больных малярией составили пациенты из Афганистана — 28,0%, где тоже встречается P. falciparum.

Структуральный анализ заболеваемости по малярии (рис. 12) за исследуемый период свидетельствовал о том, что основную часть составила vivax-малярия — 73,6%, значительную долю составила falciparum — малярия 24,8%, а P. malariae встречался достаточно редко — 0,4%. Микст-формы малярии с другими инфекционными заболеваниями составили 1,2%.

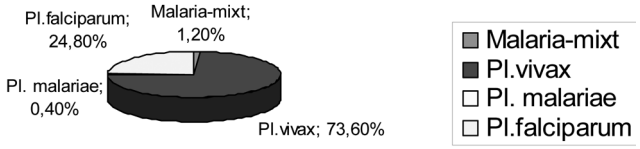


Рис. 12. Структура малярии при паразитологическом исследовании

Трехдневная малярия (рис. 13), имеющая более распространенную географию, чем тропическая, с большой частотой выявлялась у жителей Таджикистана — 32,6%, Азербайджана 23,7%, у приезжих из 20 африканских стран — 21,7%. В одинаковом проценте — по 13,2% малярия встречалась у пациентов из Индии и Афганистана. «Шри-Ланкийская» малярия зарегистрирована в 4,7% случаев, завозная малярия из Пакистана — в 3,7%, из Вьетнама — в 2,1% случаев.

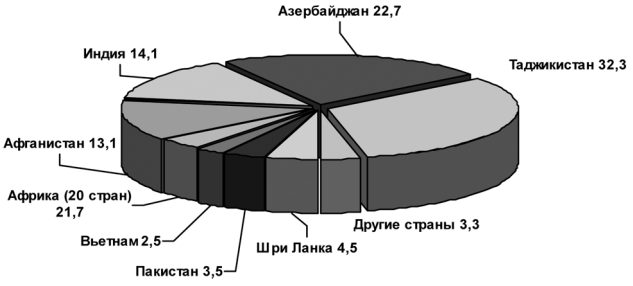


Рис. 13. Распространенность трехдневной малярии

Тропическая малярия (рис. 14), в основном, регистрировалась у пациентов из эндемичных по тропической малярии стран Африки — 68,8%, а также из Вьетнама — 9,4%, Пакистана — 4,7%, Афганистана — 4,7%.

Заслуживают внимания случаи тропической малярии, привезенные из Таджикистана — 3,1%, что требует особой настороженности в отношении тропической малярии у лихорадящих пациентов из Таджикистана и обязательного паразитологического их обследования.



Рис. 14. Распространенность тропической малярии

За учитываемый период туберкулез был выявлен у 93 человек (не считая больных ВИЧ-инфекцией) из 28 стран. Туберкулезная инфекция является социально-демографическим показателем и характеризует собой социально неблагополучные слои населения, куда входят безработные, нарко-и/или алкоголь-зависимые, вышедшие из пенитенциарной системы лица, бездомные мигранты. С 2004 года наблюдается значительный подъем туберкулеза именно у трудовых мигрантов из стран СНГ: из Азербайджана — 15,1%, Таджикистана — 9,7%, из Украины — 9,7% случаев. Кроме того, латентный туберкулез или внелегочные его формы, выявляемые только туберкулиновой пробой, у мигрантов не диагностируется. Они продолжают активно трудиться, туберкулезная инфекция у них прогрессирует. Случаи заноса туберкулезной инфекции при госпитализации иностранных граждан — трудовых мигрантов в соматические стационары уже регистрировались в Санкт-Петербурге. При этом туберкулез, будучи часто СПИД-ассоциированным заболеванием, является показанием для тестирования на ВИЧ-инфекцию, а с другой стороны, наличие ВИЧ-инфекции требует в свою очередь тщательного обследования на туберкулез.

Заболевания брюшным тифом (рис. 15) — 36 человек за 20 лет — были привезены из 11 стран (Азия, Африка), а в 2005 году (5 человек), и в 2006 (6 пациентов) из Таджикистана и Азербайджана. Начало эпидемического подъема тифопаратифозных заболеваний в Санкт-Петербурге с конца 2004 года было обусловлено, по всей вероятности, «завозны-

ми случаями», а затем резервуаром инфекции стали социально дезадаптированные лица. Эпидемиологическая цепочка, начавшись от привозных случаев — инфицированные мигранты приезжают из эпидемиологически неблагополучных регионов по брюшному тифу (Таджикистан, Узбекистан, Дагестан, Молдавия), распространяется на бездомных городских жителей и других мигрантов, потерявших работу и регистрацию. Таким образом, поддерживается постоянный эпидемический процесс. Спонтанно возросшую заболеваемость брюшным тифом в Санкт-Петербурге в 2005—2007 годах удалось снизить — были реализованы мероприятия по профилактике брюшного тифа, в том числе осуществлена программа по вакцинации специального контингента (работники спецтранса и др.) и социально дезадаптированных лиц. Принимая во внимание отсутствие вакцинации от брюшного тифа лиц-мигрантов, представляется целесообразным рассмотреть вопрос о необходимости вакцинальной профилактики против брюшного тифа приехавшим из стран СНГ лицам.

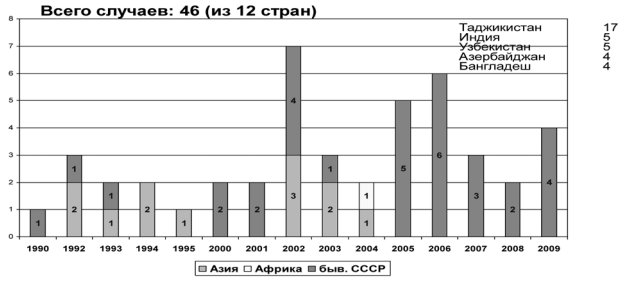


Рис. 15. Заболеваемость мигрантов брюшным тифом

Таким образом, полученные в результате исследования данные свидетельствуют о вовлечении иностранных граждан в эпидемический процесс городской популяции Санкт-Петербурга. Наибольшая заболеваемость среди трудовых мигрантов (не туристов и не бизнес-туристов) — это острые кишечные инфекции, на втором месте стоят ОРВИ, грипп, тонзиллит.

В заключение следует отметить, что социальные проблемы внешних трудовых мигрантов существуют параллельно проблемам со здоровьем, которые у них возникают, несмотря на молодой возраст и жизненную активность. Трудовые мигранты, среди которых часто регистрируются инфекционные заболевания, в тотальном порядке нуждаются в обязательной медицинской сертификации и медицинском страховании работодателями в соответствии с законодательством Российской Федерации. Вероятнее всего, квоты на иностранную рабочую силу для Санкт-Петербурга будут увеличиваться. Отсюда следует, что разработка административных и законодательных мероприятий по регистрации, медицинской сертификации, трудоустройству и оказанию медицинской помощи трудовым мигрантам остается остроактуальной.

Авторский коллектив:

Яковлев Алексей Авенирович — КИБ им. С.П. Боткина; СПбГУ, медицинский факультет, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и общей гигиены, главный врач; заведующий кафедрой инфекционных болезней доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, профессор, тел. 8(812) 717-28-48, e-mail: Iakovlevhome1956@yahoo.com:

Котлярова Светлана Ильинична — КИБ им. С.П. Боткина, врач-инфекционист, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, тел. 8(812)717-79-43, e-mail: sik1108@mail.ru

Карнаухов Евгений Викторович — КИБ им. С.П. Боткина, врач-инфекционист, кандидат медицинских наук, тел. 8(812)717-89-77, e-mail: Zhenya-vk@yandex.ru;

Мусатов Владимир Борисович — КИБ им. С.П. Боткина, заместитель главного врача КИБ им. С.П. Боткина кандидат медицинских наук доцент кафедры инфекционных болезней, тел. 8(812)717-28-48, e-mail: doctormusatov@gmail.com;

Федуняк Иван Павлович — КИБ им. С.П. Боткина, врач-инфекционист, тел. 8(812)717-28-48, e-mail: Gibf30@ mail.ru;

Лукашевич Эльвира Николаевна — КИБ им. С.П. Боткина, врач-инфекционист, тел. 8(812)717-28-48, e-mail: Elvira-2000@mail.ru;

Мусатова Екатерина Владимировна — СПбГУ, медицинский факультет, студентка 6 курса.

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ В СЛУЧАЯХ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ГРИППЕ В 2009–2011 ГГ.

С.А. Гладков[1,2], И.В. Григорьева[3,4], В.А. Дедов[2], Е.В. Эсауленко[3,4], В.А. Цинзерлинг[2,5]

[1] Архангельская областная клиническая больница, Архангельск
[2] Медицинский факультет Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург
[3] НИИ гриппа, Санкт-Петербург
[4] Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург
[5] Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Clinicopathologic analysis of lethal influenza cases in 2009–2011

S.A. Gladkov[1,2], I.V. Grigorieva[3,4], V.A. Dedov[2], E.V. Esaulenko[3,4], V.A. Zinserling[2,5]

[1] Clinical Hospital of Arkhangelsk Region, Arkhangelsk;
[2] Medical Department of Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg;
[3] State Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg;
[4] Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg;
[5] North-West Medical University of I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Резюме. *Проведен клинико-морфологический анализ у 33 умерших от гриппа, преимущественно H1N1 Калифорния, в ряде регионов Северо-Запада России. Выделено пять вариантов структурных изменений легких: 1) массивный серозно-геморрагический отек (9 % наблюдений); 2) серозно-десквамативная вирусная пневмония (6 %); 3) вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) (18 %); 4) вирусная пневмония с преобладающими регенераторными и гиперпластическими изменениями (27 %); 5) вирусно-бактериальная пневмония (36 %). Дана морфологическая характеристика двух типов вирус-индуцированных цитопатических изменений («гриппозных» клеток 1 и 2 типа).*

Ключевые слова: *грипп, летальные исходы, клинико-морфологические сопоставления.*

Abstract. *The authors conducted clinicopathologic analysis of 33 cases of lethal influenza caused mainly by influenza virus H1N1/California in northwest regions of Russia. Five types of structural changes in lungs were outlined: 1) massive serous-hemorrhagic edema (9 % of studied cases); 2) serous and desquamative viral pneumonia (6 %); 3) viral pneumonia with acute phase of diffuse alveolar damage (DAD) (18 %); 4) viral pneumonia with prevalence of regenerative and hyperplastic changes (27 %); 5) mixed viral and bacterial pneumonia (36 %). The authors also made morphological description of two types of virus-induced cytopathic changes (two types of «influenza»-cells).*

Key words: *influenza, lethal cases, clinicopathologic analysis.*

Грипп — острая вирусная инфекция, передающаяся воздушно-капельным путём, характеризуется острым началом, интоксикацией, лихорадкой и поражением респираторного тракта. По частоте и количеству случаев грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место среди инфекционных заболеваний [2, 3, 10]. Заболеваемость гриппом до настоящего времени не имеет тенденции к снижению. Это обусловлено широкой распространенностью, необыкновенной приспосабливаемостью и быстрой изменчивостью возбудителя, прежде всего гриппа А, с тенденцией к формированию более вирулентных штаммов. Ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек, в 3—5 млн случаев инфекция протекает в тяжелой форме с сотнями тысяч летальных исходов [6,7]. Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ в Российской Федерации, ежегодно составляет 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными заболеваниями [5]. Актуальность проблемы особенно наглядно была подтверждена во время последней пандемии (2009—2010 гг.), показавшей, какую опасность представляет данная инфекция для здоровья и жизни людей любого возраста [13].

Патологическая анатомия гриппа при различных пандемиях достаточно подробно описана в большом числе статей и руководств. [1, 4, 8, 9, 11—15, 17, 19, 20]. Однако значительное количество принципиально важных вопросов остается неясным. Так, в последнее время никем не проводился детальный анализ непосредственных причин смерти при гриппе, не анализировались особенности структурных изменений в зависимости от серотипа вируса, отсутствуют сведения о влиянии

этиотропного лечения на характер вирусобусловленных структурных изменений у умерших, спорными остаются вопросы развития внелегочных поражений, отсутствует дифференцированный подход при анализе морфологических изменений.

Цель исследования — изучение и клинико-морфологический анализ летальных случаев гриппа в период 2009—2011 гг.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 умерших в стационарах Ленинградской и Архангельской областей в период пандемии 2009—2010 гг. (28) и г. Архангельска в период эпидемии 2011 г. (5), у которых грипп рассматривался в качестве основного заболевания. В 30 случаях прижизненно в назофарингеальных образцах или посмертно в тканях методом полимеразной цепной реакции был обнаружен антиген вируса гриппа (в 28 случаях — A/$H_{1sw}N_1$, в одном случае — A/H_3N_2, в одном случае выявлен антиген как «свиного», так и «сезонного» гриппа A/H_1N_1). В 3 случаях лабораторного подтверждения не имелось.

Были проанализированы истории болезни, протоколы патолого-анатомических вскрытий и изучены гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. Анализировали возраст, пол, сроки от начала заболевания до госпитализации и до наступления летального исхода, тяжесть при поступлении и тяжесть течения заболевания, преморбидный фон, характер проводимой терапии, ведущий механизм смерти. Во всех наблюдениях были оценены микроскопические изменения в нижних дыхательных путях, легких и сердце, а также в головном мозге с целью выявить вероятно связанные непосредственно с действием вируса гриппа, и с сопоставлением этих изменений с клиническими данными. При этом в легких определяли наличие гиалиновых мембран в альвеолах, внутриальвеолярного фибрина и отека, грануляционной ткани и фиброза, эритроцитов и сидерофагов, интерстициального воспаления, цитотоксического эффекта в клетках альвеолярного эпителия, инфаркта легких, микротромбов в ветвях легочных артерий и вен, нейтрофилов и макрофагов в альвеолах, гиперплазии и десквамации бронхиального и альвеолярного эпителия, коллапса альвеол. Особое внимание уделялось анализу вида клеток, которые мы рассматривали как характерные для гриппа.

Результаты и обсуждение

Среди умерших были 18 мужчин и 15 женщин в возрасте от 19 до 59 (в среднем — 36,2±9) лет. По условным возрастным группам и полу они распределились следующим образом (табл.1)

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу

Возрастные группы, лет	n	%	мужчины		женщины	
			n	% в группе	n	% в группе
До 25	7	21,2	2	28,6	5	71,4
26—35	10	30,3	7	70	3	30
36—45	8	24,2	4	50	4	50
46—55	7	21,2	5	71,4	2	28,6
Старше 56	1	3	0	0	1	100

Как видно из таблицы 1, в возрастной группе до 25 лет отмечалось преобладание женщин, с 46 до 55 лет наблюдалась обратная пропорция, а в интервале 36—45 лет число тех и других было одинаковым. Средний возраст женщин составил 33 года, мужчин — 37 лет.

Продолжительность заболевания составила в среднем 15,3±5,8 (от 3 до 37) суток, длительность пребывания в стационаре — 9,5±4,6 (от 2 до 30) койко-дней. Госпитализация больных была произведена в среднем на 6-е сутки заболевания ± 2,2 дня (от 1 до 15). Позднее 6 суток в стационар поступило 17 пациентов (51,5%). До госпитализации 20 (64,5%) больных не обращались за медицинской помощью, 9 (29%) находились на амбулаторном лечении в среднем 4,8±3 (от 2 до 14) дней, двое больных заболели, находясь в стационаре по поводу другого заболевания.

Клинически у всех больных имели место повышение температуры тела до 38—40 °С с ознобом, общая слабость, кашель, явления ринита, боли и воспалительные изменения в горле, головные боли, мышечные и суставные боли, слезотечение, в единичных наблюдениях наблюдались рвота и диарея. Состояние всех больных при поступлении расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена выраженной интоксикацией и прогрессирующей дыхательной недостаточностью.

Большинство больных (85%) имели сопутствующие заболевания, многие из которых, учитывая частую повторяемость, можно расценивать как неблагоприятный фон (табл. 2).

В группах до 25 лет и после 46 лет фоновые состояния имелись у всех больных. В возрастной группе до 25 лет наблюдались все случаи беременности (4 из 5 женщин в этой группе), а также ожирение; в старшей — все случаи ИБС в сочетании с другой патологией. Половых различий (за исключением беременности) во встречаемости фоновых заболеваний не отмечено.

Таблица 2

Сопутствующие (фоновые) заболевания

Ожирение 2—3 степени,%	48
Артериальная гипертензия,%	33
Сочетание артериальной гипертензии и ожирения,%	24
Хроническая алкогольная интоксикация,%	18
Хронический бронхит,%	15
Беременность, III триместр,%	12
Хроническая ишемическая болезнь сердца,%	9
Хронический вирусный гепатит,%	6
Апластическая анемия,%	3
ВИЧ-инфекция,%	3
Нет,%	15

В стационаре 97% больных (кроме 1 умершего в приемном отделении) проводилась массивная антибактериальная терапия с использованием цефалоспоринов III пок., карбопенемов. Противовирусную терапию препаратом «Тамифлю» получали только на госпитальном этапе 14 больных (42,4%), поступивших, в основном, на поздних сроках заболевания, лишь двум пациентам специфическое противовирусное лечение начато в первые 2 суток от начала заболевания. Все пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением ИВЛ.

Микроскопические изменения. В нижних дыхательных путях постоянно наблюдались и сочетались десквамация и пролиферация эпителия с сохранением 1—2 рядов базальных клеток. В других участках формировались многорядные пласты полиморфных эпителиальных клеток со светлыми ядрами, отдаленно напоминающих переходный эпителий. В 2 случаях имелась плоскоклеточная метаплазия некоторых участков эпителия трахеи. В собственной пластинке слизистой наблюдалась лимфоидная инфильтрация различной выраженности и резко выраженное полнокровие паретически расширенных сосудов (по типу ангиоматоза), в 3 случаях имелся глубокий некроз слизистой, связанный с подтвержденной бактериальной и грибковой инфекцией.

Изменения в легких не были однородными, представилось возможным условно разделить все случаи на 5 групп:

1. Массивный серозно-геморрагический отек — 3 случая (9%), продолжительность заболевания от 8 до 10 дней);

2. Серозно-десквамативная вирусная пневмония — 2 случая (6%), продолжительность заболевания 13 и 17 дней.

3. Вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) — 6 случаев (18%), продолжительность заболевания от 5 до 22 (в среднем 11,7± 3,9) дней (рис. 1).

4. Вирусная пневмония с преобладающими регенераторными и гиперпластическими изменениями — 9 случаев (27%) продолжительность заболевания от 15 до 28 (в среднем 19,4± 2,9) дней.

5. Вирусно-бактериальная пневмония — 12 случаев (36%) в 3 вариантах по 4 случая каждого: абсцедирующая пневмония, крупноочаговая гнойная бронхопневмония, мелкоочаговая бронхопневмония с продолжительностью заболевания от 7 до 16 суток (рис. 2).

В 1-й группе имелось выраженное полнокровие и значительное преобладание серозно-

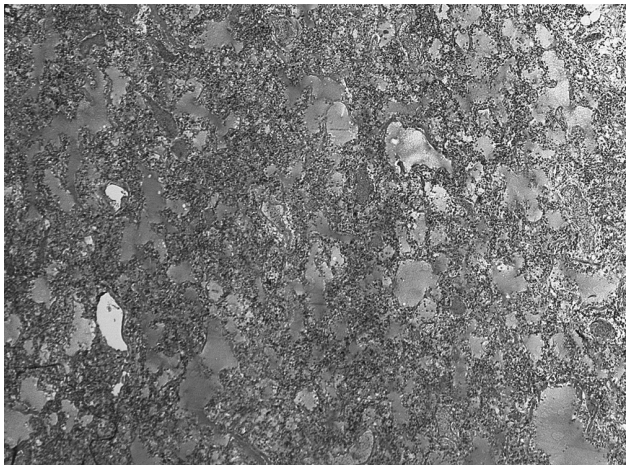


Рис. 1. Вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения (ДАП), окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×125



Рис. 2. Вирусно-бактериальная пневмония, окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×125

геморрагической жидкости в альвеолах, местами с тенденцией к формированию гиалиновых мембран при вариабельном количестве слущенных клеток.

Во 2-й группе наблюдалось умеренное полнокровие, дистелектазы отсутствовали, альвеолы были диффузно заполнены рыхлым содержимым, состоящим в основном из макрофагов и альвеолоцитов, с минимальной примесью нейтрофилов, а также из отёчной жидкости, нитей фибрина.

В 3-й группе преобладали дистелектазы и множественные гиалиновые мембраны вдоль стенок альвеол, отмечалось значительное количество мегакариоцитов в капиллярах.

В 4-й группе отмечалось значительное утолщение стенок альвеол за счет грануляционной и фиброзной ткани, врастающей в альвеолы, с организацией их фибринозно-геморрагического содержимого, в т.ч. гиалиновых мембран, а также регенерация и гиперплазия альвеолярного эпителия в виде цепочек и иногда — клубочков.

5-я группа была очень разнородной, в ней наблюдались черты всех вышеперечисленных изменений, кроме массивного серозно-геморрагического отека: во всех случаях имелась также серозно-десквамативная пневмония, в пяти — с чертами организации, в двух — с чертами диффузного альвеолярного повреждения. В просвете альвеол преобладали нейтрофильные лейкоциты, поражения варьировали от мелкоочаговых до сливных, вплоть до абсцедирования. Во всех случаях отмечался слизисто-гнойный бронхит. Выраженная бактериальная наслойка (абсцедирующая пневмония или крупноочаговая гнойная бронхопневмония) наблюдалась у 7 умерших не ранее 16 суток от начала гриппозной инфекции (за исключением 1 больного со стремительным развитием генерализованной пневмококковой инфекции). Для всех этих случаев было характерно отсутствие признаков диффузного альвеолярного повреждения; мелкоочаговые бактериальные поражения, напротив, наблюдалась у умерших с продолжительностью заболевания от 7 до 12 суток, в 2 случаях имелось сочетание с диффузным повреждением альвеол.

Наконец, изменения в легких одного больного с выраженной панцитопенией (фоновое состояние — апластическая анемия) не представилось возможным отнести ни к одной из групп: у него имелись выраженные расстройства кровообращения без четких признаков пневмонии или отека.

В 16 случаях (48,5%) без четкой зависимости от длительности заболевания и изменений в легких выявлены тромбы в сосудах мелкого и среднего калибра. Инфаркты выявлены в 5 случаях из 16. В 87% наблюдений имелись внутриальвеолярные кровоизлияния, количество сидерофагов обычно коррелировало с интенсивностью кровоизлияний. Тромбы и кровоизлияния в легких характеризовали развитие у больных ДВС-синдрома.

Можно выделить два варианта изменений клеток при гриппе. Для первого варианта характерно увеличение клеток в размерах как за счет ядра, так и за счет цитоплазмы, приобретающей слабобазофильный оттенок; именно такие клетки описаны в работах А.В. Цинзерлинга [11, 20], прежних лет в течение первой недели заболевания. На анализируемом аутопсийном материале такие клетки прослеживаются вплоть до третьей недели от начала заболевания у 24 умерших (72,7%) (рис. 3). Данную трансформацию не удалось выявить только у 6 умерших с подтвержденным гриппом, осложненным выраженной бактериальной пневмонией (включая 1 самую позднюю смерть на 38 сутки), у 1 больного с неверифицированным диагнозом и у 2, получавших противовирусную терапию препаратом «Тамифлю» с первых 2 суток от начала заболевания. У последних двух пациентов не отмечено также изменений эпителия нижних дыхательных путей.

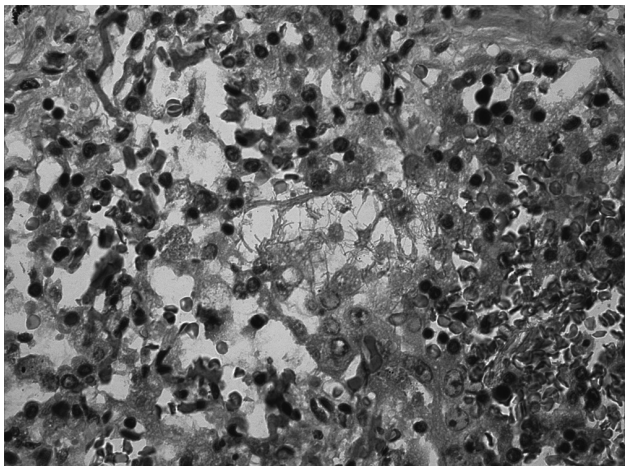


Рис. 3. Резкое полнокровие и сниженная воздушность ткани легкого, клетки с увеличенными ядрами и слабобазофильной цитоплазмой («гриппозные» клетки 1 типа), окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×400

При втором варианте изменений клеток наблюдается формирование двуядерных, а иногда и многоядерных клеток, имеющих вид симпластических структур. Их ядра при этом светлые, иногда с неровными контурами (рис 4). Такие клетки, которые можно условно обозначить как гриппозные клетки 2-го типа, на материале прошлых лет описаны не были. На нашем материале они выявлены у большинства умерших. Также следует отметить, что сходные цитопатические изменения наблюдались нами и при экспериментальной гриппозной инфекции у мышей.

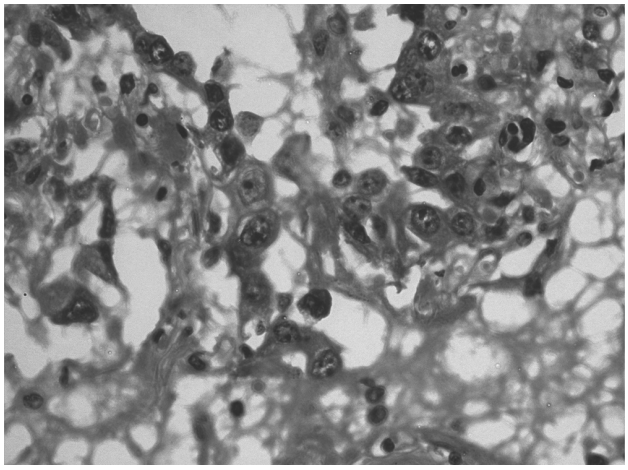


Рис. 4. Клетки эпителия мелкого бронха образуют небольшие разрастания по типу симпластов («гриппозные» клетки 2 типа), окраска гематоксилином-эозином, увеличение ×640

Патологические изменения в легких одного больного с гриппом, вызванным вирусом H_3N_2 проявились развернутой картиной экссудативной фазы ДАП с наличием большого числа гриппозных клеток в альвеолах, без бактериальной наслойки.

В головном мозге наряду с различной выраженностью отека и полнокровия отмечены набухание и десквамация эндотелия сосудов, в 10 случаях (30,3%) выявлены некробиотические изменения нейронов (пикноз, кариолизис), из них в 4 выявлен распространенный некроз ткани мозга, обусловленный у 2 умерших глубокой гипоксией, а у 2 — септическим тромбозом мозговых сосудов. У 6 больных (18,2%) обнаружена слабовыраженная лимфоидная инфильтрация мягких оболочек с наличием отдельных трансформированных менингоцитов, напоминающих «гриппозные» альвеолоциты. В 4 случаях (12,2%) отмечены проявления энцефалита — периваскулярные лимфоидные «муфты» и сателлитоз (во всех этих случаях также имелись некробиотические изменения нейронов, но отсутствовали изменения со стороны мозговых оболочек).

В сердце во всех случаях отмечен различной выраженности межуточный отек, полнокровие и диапедезные кровоизлияния, набухание и десквамация эндотелия сосудов, а также, в 7 наблюдениях (21,2%) отмечалась довольно отчетливая очаговая интерстициальная гистиоцитарная инфильтрация, среди них у 2 умерших в интерстиции, преимущественно периваскуляно, выявлялись группы крупных клеток со светлыми ядрами различной формы, сходные с трансформированными альвеолоцитами.

У некоторых больных были выявлены признаки поражения кишечника, характеризующегося отечностью и умеренной инфильтрацией слизистой оболочки, а также слущиванием энтероцитов, что коррелирует с клиническими и литературными данными о тропности вируса гриппа H1N1 Калифорния к кишечному эпителию [13].

Анализируя микроскопические изменения в общем и опираясь на клинические данные, в 30 случаях (91%) оказалось возможным диагностировать системную воспалительную реакцию с инфекционно-токсическим шоком.

Анализ летальных случаев показал, что умершие больные поздно обратились за медицинской помощью и не получали или поздно начали получать противовирусную терапию. Никто не получал ее на амбулаторном этапе, когда состояние многих больных еще было удовлетворительным.

Характер клинико-морфологических проявлений заболевания в случаях посмертной или прижизненной верификации оказался сходен с изменениями, выявляемыми у умерших от гриппа в этот период времени с неидентифицированным возбудителем. Во всех летально закончившихся наблюдениях отмечались тяжелые поражения преимущественно респираторных отделов легких, а также бронхов разного калибра и трахеи. Наиболее постоянными морфологическими признаками тяжелого гриппа отмечены: выраженное полнокровие, иногда с массивными кровоизлияниями, серозный отек, формирование гиалиновых мембран, резко выраженные дистелектазы, разнокалиберный ДВС-синдром. Принципиально данные изменения сходны с описанными ранее, но значительно более выражены. В единственном случае с другим верифицированным вариантом вируса гриппа (H3N2) морфологические изменения были сходными с описанными в основной группе. На примере изученных наблюдений подтверждено, что бактериальная коинфекция развивается обычно на поздних сроках заболевания, часто на фоне регенераторных и гиперпластических изменений в легких. Относительную редкость бактериальной наслойки в настоящее время отчасти можно объяснить широким применением антибактериальных препаратов на госпитальном этапе в схеме лечения гриппа всех больных в наших наблюдениях. Несмотря на это, в 36 % случаев бактериальная коинфекция все же имелась. Кроме того, частота ее у больных с относительно ранней (до 6 суток со дня начала заболевания) госпитализацией не отличалась от таковой у поздно поступивших, т.е. поздно начавших получать лечение. Наши наблюдения подтвердили, что одним из ведущих патоморфологических признаков крайне тяжелого гриппа является ДАП, клинически проявляющееся острым респираторным дистресс-синдромом и служащее причиной гипоксемии, рефрактерной к оксигенотерапии и ИВЛ. У 19 пациентов (57,6 %) ДАП определил клиническую картину заболевания. В проанализированном материале прослежи-

ваются обе фазы развития ДАП. У погибших в первые 5—9 суток и вплоть до 15 суток имела место экссудативная фаза. У умерших на 16—24-е сутки преобладала продуктивная фаза ДАП с организацией фибрина, появлением грануляционной ткани в альвеолах и бронхиолах в сочетании с пролиферацией и гиперплазией альвеолярного эпителия. Характерно, что ни у кого из умерших с морфологической картиной острой фазы ДАП (11 человек) не имелось значимой бактериальной коинфекции легких, но она встречалась при той же продолжительности болезни у некоторых умерших с чертами только серозно-десквамативной пневмонии. Учитывая, что ведущим механизмом развития ДАП при гриппе является гиперпродукция цитокинов острой фазы, связанная с непосредственным поражением вирусом гриппа альвеолярных макрофагов [18], вполне логично предположить, что в условиях «цитокиновой бури» размножение микроорганизмов в легких затруднено.

Традиционно считается, что грипп наиболее тяжело течет у пожилых пациентов и чаще приводит к их смерти (это объясняется большим количеством сочетанных хронических соматических заболеваний и их декомпенсацией, а также развитием тяжелых бактериальных осложнений) [8]. Проведенное исследование показало выраженное преобладание молодых больных среди умерших в пандемию 2009—2010 гг., не стал исключением и 2011 год. Наиболее очевидное объяснение этому — повышенная реактивность иммунной системы молодых людей с более частым развитием ДАП, а также отсутствие у них перекрестного иммунитета к ранее циркулировавшему вирусу A/H_1N_1.

Среди сопутствующих заболеваний особый интерес вызывает ожирение, т.к. оно явилось наиболее частым, а его неблагоприятное влияние на течение и исход гриппа впервые отмечена во время современной пандемии [16]. Механизм этого влияния не совсем ясен, но, по-видимому, он не ограничивается только сочетанием ожирения с другими фоновыми заболеваниями (сердечно-сосудистыми или сахарным диабетом). Проведенные клинико-анатомические сопоставления показали, что продолжительность гриппа со смертельным исходом у больных с ожирением была значительно меньше, чем у больных без него — в среднем 12,7±4 против 18,8±5,5 суток соответственно, в легких у них почти исключительно наблюдались признаки острого процесса: так, в этой группе находились все случаи массивного серозно-геморрагического отека и изолированной серозно-десквамативной пневмонии, а также 6 из 8 (включая 2 с минимальной бактериальной наслойкой) случаев ранней (экссудативной) фазы ДАП.

Традиционно большую опасность грипп представляет для беременных. Беременность обусловила значительное преобладание женщин в группе до 25 лет и явилась основным фоновым состоянием у женщин в этой группе. Вместе с тем, многие вопросы, касающиеся механизмов развития этого состояния, остаются неясными.

Сердечно-сосудистая патология также традиционно рассматривается как фактор неблагоприятного исхода гриппа, особое значение в исследуемых наблюдениях следует придавать артериальной гипертензии по причине частой встречаемости во всех возрастных группах. ИБС имелась у 4 из 6 больных старше 50 лет, причем у двух пациенток декомпенсация сердечной патологии усугубила тяжесть состояния, а у одной из них послужила причиной смерти при сравнительно незначительных изменениях в легких в виде дольковой серозно-десквамативной пневмонии.

Влияние хронической алкогольной интоксикации отмечено, прежде всего, на развитие тяжелой бактериальной коинфекции легких: она имелась у 3 больных из 6, злоупотреблявших алкоголем. В этой же группе был пациент с ВИЧ-инфекцией.

При выполнении исследования большое внимание уделялось выявлению морфологических черт, характерных именно для гриппа. Проведенный анализ показал, что легочные изменения при тяжелой гриппозной инфекции неоднородны и зависят в т.ч. от длительности заболевания, фоновой патологии, возраста и, возможно, этиологического лечения. При этом такие неспецифические и зачастую более тяжелые и смертельные проявления гриппа, как диффузное альвеолярное повреждение, инфекционно-токсический шок, а также бактериальные осложнения маскируют проявления собственно вирусной пневмонии. Однако своеобразные десквамативно-пролиферативные изменения эпителия нижних дыхательных путей наблюдаются постоянно, поэтому могут являться диагностическими. Наличие клеток с описанными изменениями может служить важным морфологическим критерием диагностики гриппа. «Гриппозные» изменения альвеолоцитов выявлялись менее постоянно, их число в целом коррелировало со степенью повреждения альвеол. Можно предполагать, что они связаны с репликацией вируса. Вирус-обусловленные изменения в легких прослежены вплоть до 28 суток от начала заболевания, также максимально на 28 сутки на секционном материале (у того же больного) был выявлен антиген вируса. Это значительно (более чем в 2 раза) превышает ранее сообщаемые сроки выявления вируса и вирус-обусловленных изменений по опыту предыдущих пандемий [8]. Обнаруженный в 3 случаях некроз слизистой трахеи был вызван бактериальной и грибковой инфекцией, а истинная плоскоклеточная метаплазия наблюдалась лишь в 2 случаях, что ставит под сомнение мнение о законо-

мерном развитии геморрагически-некротического трахеобронхита и плоскоклеточной метаплазии эпителия при гриппе [8, 9, 12, 15, 17].

Поражение альвеол носило в 97% случаев субтотальный или тотальный характер, что обусловило характерную клиническую картину в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности, которая служила основной причиной смерти на ранних сроках заболевания. В дальнейшем происходило нарастание полиорганных нарушений на фоне прогрессирования инфекционно-токсического шока, наблюдавшегося у большинства умерших. Имеются основания говорить о генерализованной вирусной инфекции при гриппе, морфологическими проявлениями которой, по-видимому, является своеобразное поражение эндотелия сосудов и отдельных интерстициальных клеток, наиболее выраженное в головном мозге и его оболочках (в 18,2%), а также в сердце (в 6%).

Литература

1. Абрикосов, А.И. и др. // Большая медицинская энциклопедия. — Т. 8. — М., 1929. — С. 93—127.
2. Литвинова, О.М. Этиология современного гриппа / О.М. Литвинова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2001. — № 1. — С. 5—9.
3. Лусс, Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа / Л.В. Лусс // РМЖ. — 2007. — № 5. — С. 407.
4. Максимович, Н.А. Патоморфологические изменения при гриппе и цитологическая диагностика / Н.А. Максимович, Н.Е. Боцман, В.П. Эмайкина. — Киев, 1965.
5. Онищенко, Г.Г. Новости вакцинопрофилактики / Г.Г. Онищенко // Вакцинация : информационный бюллетень. —2006. — № 3(45). — С. 2.
6. Осидак, Л.В. Грипп как проблема XXI века / Л.В. Осидак [и др.] // Детские инфекции. — 2009. — № 3. — С. 3.
7. Осидак, Л.В. Грипп типа А (H1N1) 2009 в России / Л.В. Осидак // Terra Medica. — 2009. — № 4—5. — С. 6—9.
8. Парусов, В.Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа / В.Н. Парусов. — Л. : Медицина, 1981.
9. Пигаревский, В.Е. Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа / В.Е. Пигаревский. — Л.: Медицина. — 1964.
10. Рахманова, А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром. Severe acute respiratory syndrome (SARS). (Атипичная пневмония) / А.Г. Рахманова [и др.]. — СПб.: ООО «ИД СПбМАПО», 2004. — 128 с.
11. Цинзерлинг, А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций / А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медицина, 1977.
12. Чучалин, А.Г. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий / А.Г. Чучалин //Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 5—10.
13. Яковлев, А.А. Грипп А H1N1/2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема / А.А. Яковлев [и др.] // Вестник СПбГУ, серия 11 «Медицина». — 2010. —Вып. 3. — С. 45—55.
14. Capelozzi, V. L. Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure / V.L. Capelozzi [et al.] // Clinics. — 2010. — № 65(12), — P. 1229—1237.
15. Gill, J.R. Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections / J.R. Gill //Arch. Pathol. Lab. Med. — 2010. — V. 134. — P. 235—243.
16. Maria, D. Risk Factors for Severe Outcomes following 2009 Influenza A (H1N1) Infection: A Global Pooled Analysis / D. Maria [et al.] // PLoS Medicine — 2011. — V. 8. — Issue 7. — P. 1—12.
17. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection / T. Mauad [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2010. — V.181(1). — P. 72—79.
18. Michelle, D. Critical Role of Airway Macrophages in Modulating Disease Severity during Influenza Virus Infection of Mice / D. Michelle // J. Virol. — Aug. 2010. — P. 7569—7580.
19. Perez-Padilla, R. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico / R. Perez-Padilla [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — V. 361. — PP. 680—689.
20. Zinserling, A.V. Extrapulmonary Lesions in Influenza / A.V. Zinserling //Tohoku J. exp. Med. — 1983. — V.140. — P. 259—272.

Авторский коллектив:

Гладков Сергей Анатольевич — врач-патологоанатом Архангельской областной клинической больницы, аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-911-557-97-30; e-mail: vivax81@mail.ru;

Григорьева Ирина Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; тел.: 8-812-903-37-41;

Дедов Владимир Андреевич — аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-911-763-96-33; e-mail: v.dedov@mail.ru;

Эсауленко Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, заведующая отделением клинического отдела НИИ гриппа; тел.: 8-921-324-30-50; e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru;

Цинзерлинг Всеволод Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8-921-320-34-42; e-mail: zinserling@yandex.ru.

ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЛАСТОЦИСТНОЙ ИНВАЗИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

А.С. Сигидаев[1], В.С. Сукачев[1], М. В. Куртуков[1], К.В. Жданов[1],
С.С. Козлов[1], К.В. Козлов[1], А.В. Ласкин[1], Е.А. Тарасова[2], М.А. Суворова[2]
[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2] НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Laboratory characteristics of blastocystis invasion in patients with chronic viral hepatitis

A.S. Sigidaev[1], V.S. Sukachev[1], M.V. Kurtukov[1], K.V. Zhdanov[1], S.S. Kozlov[1],
K.V. Kozlov[1], A.V. Laskin[1], E.A. Tarasova[2], M.A. Suvorova[2]
[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg
[2] Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences (IEM NWB RAMS), Saint-Petersburg

Резюме. *На основании результатов обследования 1322 пациентов установлено, что у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) бластоцисты обнаруживаются чаще, чем в группе лиц без сопутствующей патологии со стороны гепатобиллиарной системы (28,8% против 5,5%, соответственно). У практически здоровых лиц бластоцисты чаще выявлялись в летний период, с пиком в июле и августе, в то время как у больных с ХВГ Blastocystis наиболее часто обнаруживались в зимнее время. Высокая частота встречаемости Blastocystis sp. у пациентов ХВГ позволяет предполагать, что патология гепатобиллиарной системы способствует формированию благоприятных условий в желудочно-кишечном тракте для колонизации его бластоцистами. Молекулярно-биологические методы исследования позволили установить, что антропонозный субтип бластоцист встречался в этой группе больных в 5,3 раза реже, чем у лиц без сопутствующей патологии печени.*

Ключевые слова: *лабораторная диагностика, хронические вирусные гепатиты, бластоцисты, Blastocystis hominis.*

Abstract. *Based on the survey results in 1322 patients found that patients with chronic viral hepatitis (CVH) blastocysts are found more often than in the group of individuals without concomitant pathology of the hepatic-biliary system (28.8% vs. 5.5%, respectively). In healthy individuals the blastocyst revealed more often in the summer, peaking in July and August, while in patients with CVH Blastocystis most frequently observed in winter. The high incidence of Blastocystis sp. CVH patients suggests that the pathology of the hepatic-biliary system fosters a supportive environment in the gastrointestinal tract for the colonization of its blastocyst. Molecular biological methods of investigation revealed that the subtype antroponozny blastocysts met in this population, 5.3 times less likely than those without concomitant liver disease.*

Keywords: *laboratory diagnostics, chronic virus hepatitis, Blastocystis, Blastocystis hominis.*

Введение

В последние годы в России отмечается напряженная эпидемиологическая обстановка по паразитарным болезням, в стране ежегодно официально регистрируется более 1,3 миллионов больных различными паразитозами. Однако уровень заболеваемости паразитарными инвазиями и их экономическое значение для здравоохранения и страны в целом остаются по ряду причин недооцененными. Среди причин сохранения такой ситуации — сложности специфической диагностики, отсутствие четкой системы учета заболеваемости, недостаточные знания врачей, а также широкое распространение как среди врачей, так и населения заблуждений как в области диагностики, так и лечения паразитозов. Так, Главный государственный санитарный врач РФ Г.Г. Онищенко в своем докладе на съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2004) отметил, что данные официальной статистики о паразитарной заболеваемости занижены, а истинный уровень заболеваемости в стране может превышать 20 миллионов случаев в год. При этом кишечные протозоозы в общей структуре заболеваемости занимают одну из лидирующих позиций.

Исчезновение на территории России таких облигатных патогенов, как, например, возбудители малярии, способствовало формированию ложного

представления у врачей о возможности «победы» над инфекционными и паразитарными болезнями. Вместе с тем, неуклонная тенденция к увеличению числа пациентов с первичными и вторичными иммунодефицитами, все большее число путешественников в тропические и субтропические страны способствует как появлению неизвестных ранее в нашем регионе заболеваний, так и увеличению числа инвазий, вызванных условно-патогенными агентами. Среди последних наиболее широкое распространение имеет *Blastocystis hominis*. Согласно последней классификации микроорганизмов это простейшее относится к царству *Stramenopiles* (син. *Chromista*, *Heterokonta*), подцарство *Chromobiota*, подтипу *Opalinata*, классу *Blastocystea*, отряду *Blastocystida*, семейству *Blastocystidae*, роду *Blastocystis.*

Рост интереса ученых и практических паразитологов к этому простейшему объясняется его чрезвычайно широким распространением в мире. Он обнаруживается у 30 — 50% жителей развивающихся стран и у 1,5 — 10% развитых [1, 7, 8, 11, 13], кроме того, бластоцисты часто присутствуют у больных гастроэнтерологическими заболеваниями, аллергозами и др. [2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12]. Так, например, по данным Horiki и соавторов (1999), при обследовании практически здорового населения Токио (Япония) бластоцисты обнаруживались в 7,4% случаев [4], а при аналогичных исследованиях в Перми, проведенных Н.М. Коза и соавторами в 1997 — 2001 гг., бластоцистная инвазия выявлена в 13,1% случаев [14]. В Омске по результатам однократных обследований населения в 1999 — 2001 гг. частота обнаружения *Blastocystis hominis* у здоровых составляла от 0,9 до 2,3% [15].

Однако в клинической практике лаборанты часто не регистрируют наличие бластоцист в исследуемом материале. Это объясняется, с одной стороны, тем, что патогенная природа простейшего остается спорной, а, следовательно, регистрация результатов не является строго обязательной, и, с другой — слабым знанием лаборантами этого объекта. Дело в том, что регистрация *B. hominis* при копроскопических исследованиях основана на обнаружении только известных (вакуолярных) морфологических форм, характеризующихся наличием крупной центральной вакуоли, оттесняющей цитоплазму с остальными органеллами к периферии. К настоящему времени в научной литературе описаны шесть форм паразита, о существовании которых не осведомлено подавляющее большинство медицинских работников.

Одним из методов объективизации наличия бластоцист в исследуемом материале могли бы выступать методы молекулярно-генетической диагностики. Так, например, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволяет определить наличие бластоцист в исследуемом материале даже при низкой интенсивности инвазии. Однако и этот высокотехнологичный метод не всегда оказывается применим на практике. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что *Blastocystis hominis* является сборным видом и состоит из ряда так называемых субтипов (*subtype*), которые различаются на генетическом уровне. Молекулярно-биологические исследования показали, что виды *Blastocystis,* выделяемые от людей и животных, могут быть разделены на 10 и более субтипов, в связи с чем были предложены изменения в номенклатуре вида, согласно которым используется название *Blastocystis species subtype n.,* где *n* — число, указывающее субтип простейшего. Для всех субтипов человек может являться потенциальным хозяином, однако все они являются зоонозными, за исключением *Blastocystis species subtype 3* (собственно *Blastocystis hominis*). Существует множество публикаций, свидетельствующих о том, что 3 субтип является специфическим паразитом человека [1, 5, 7, 8, 13], также известно, что он самый распространенный в популяции людей всего земного шара. Вместе с тем, этот субтип выявляется также и у других представителей млекопитающих, что свидетельствует, по мнению ряда исследователей, о его зоонозной природе происхождения.

Выявленное генетическое внутривидовое разнообразие бластоцист, а также наличие у них сложного цикла развития, который включает существование различных морфологических форм, служит основой появления частых лабораторно-диагностических ошибок, в том числе получению ложноотрицательных результатов исследований.

Бластоцисты оказывают существенное влияние на формирование микробиоценоза биотопа обитания. Нарушая баланс микроорганизмов, данные простейшие способствуют созданию благоприятных условий для развития патологических процессов. Показано, что нарушение биоценотических взаимоотношений между патогенными бактериями и нормальной кишечной микрофлорой является одним из важнейших факторов, влияющих на развитие многих заболеваний, особенно, имеющих хроническое течение. Диарея, боли в животе, потеря аппетита, тошнота, метеоризм, рвота, субфебрильное повышение температуры — все эти симптомы часто обнаруживаются у пациентов с бластоцистной инвазией. Практически при всех изменениях в организме в патологический процесс вовлекается печень. Нарушения ее функций при самых разнообразных патологических состояниях невольно затрагивают большой круг обменных, гормональных и гомеостатичесхих процессов. Однако влияние функционального состояния печени на развитие бластоцистной инвазии остается неизученным, также окончательно не выяс-

нена роль бластоцист в формировании патогенетических механизмов, влияющих на течение заболеваний пищеварительной системы, в том числе при поражении печени. В этой связи выявление у больных с заболеваниями печени сопутствующей протозойной инвазии в целях проведения адекватной терапии, является одной из актуальных задач инфектологии.

Цель исследования — обследование пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) для выявления у них сопутствующей бластоцистной инвазии, изучение эффективности различных методов диагностики этого протозооза и генотипирование изолятов для определения частоты встречаемости антропонозного субтипа бластоцист.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2011 г. на базе клиники инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, паразитологической лаборатории при кафедре инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова и научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» г. Санкт-Петербург проведена серия исследований по изучению частоты обнаружения бластоцист в популяции здоровых лиц, различных группах больных, поступающих в инфекционный стационар, а также сопоставлению эффективности традиционных методов диагностики инвазии и молекулярно-генетических методов.

Нами были обследованы 1332 человека, находившихся на стационарном и амбулаторном лечение в различных лечебных учреждениях города Санкт-Петербурга. В дальнейшее исследование были включены 323 больных, прошедших комплексное клиническое, биохимическое, вирусологическое и морфологическое обследования по программе диагностики и мониторинга при хроническом вирусном гепатите (ХВГ). Для обнаружения простейших, в том числе бластоцистов, были использованы как методы традиционной паразитологической диагностики (микроскопия мазков кала), так и молекулярно-биологические методы (ПЦР).

Материал для исследования (фекалии) доставлялся в паразитологическую лабораторию не позднее двух часов после дефекации. Микроскопия мазков кала, окрашенных раствором Люголя, проводилась с соблюдением всех требований к приготовлению препарата (МУК 4.2.735-99), исследования мазков проводились на микроскопе «Leica» при увеличении ×400. Для дальнейшего анализа методом ПЦР пробы кала хранились в холодильнике при температуре +4...+6°С не более суток. Для более длительного хранения материал замораживался и хранился при −20°С. ДНК бластоцист для ПЦР-анализа выделяли с помощью наборов реагентов «ДНК-экспресс» фирмы «Литех». Детекцию генов проводили в соответствии с методикой, рекомендованной фирмой-производителем.

В наших исследованиях применялись две пары специфических праймеров. Первая пара — на *Blastocystis hominis* (*Blastocystis species subtype 3),* вторая — на род *Blastocystis.* Последовательности праймеров указаны в табл. 1.

Таблица 1

Тест-системы для анализа методом ПЦР

Название	Последовательность 5' - 3'	
Blastocystis elongation factor 1-alpha gene	Bh_F	agaaccccgatatcgtcaagaa
	Bh_R	aagtcgagtgatttcgggagag
Blastocystis 18 s ribosomal RNA gene	B18S_F	acccccttccagtatccagt
	B18S_R	ttgcttccatgaacaaacca

Результаты и обсуждение

В результате проведенных паразитологических исследований было установлено, что у 93 больных ХВГ (28,8%) выявлена бластоцистная инвазия. Наиболее высокие показатели инвазированности данными простейшими регистрировались у пациентов с хроническими гепатитами на стадии цирроза печени (83,8%). При этом обследование лиц без ХВГ, но с другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (острые кишечные инфекции) показало, что экстенсивность инвазии у них составляет 5,5%. Характерным явился тот факт, что в большинстве случаев (91,5%) бластоцисты выявлялись в ассоциации с избыточным содержанием дрожжеподобных грибов. Существенных различий в частоте обнаружении бластоцист у мужчин и женщин обнаружено не было.

При микроскопии мазков кала обнаруживались клетки размером от 10 до 50 мкм, в 65,5% случаев клетки относились к вакуолярным морфологическим формам, а гранулярная форма обнаружена всего в 19,8% случаев. Одновременное выявление вакуолярных и гранулярных форм составило 14,7%. Количество клеток варьировало от 1 в 5—10 полях зрения до нескольких десятков в одном поле зрения. Описываемые в научной литературе амебовидные и цистные формы нами не были обнаружены ни в одном случае.

При рутинных методах паразитологической диагностики в испражнениях, как правило, обнаруживаются вакуолярные формы бластоцист. При отсроченном исследовании испражнений, когда время от дефекации до момента проведения исследования проходит 4 часа и более эти формы становятся мало узнаваемыми, а, следовательно, при несоблюдении сроков проведения исследования и неправильном хранении проб возрастает число ложноотрицательных результатов.

Годовая динамика выявления бластоцист в испражнениях людей имела некоторые особенности. Так, у пациентов без сопутствующей патологии со стороны печени бластоцисты чаще выявлялись в летний период, с пиком в июле и августе. По нашему мнению, это связано с тем, что на летний период приходится основная пора отпусков, усиливаются миграционные процессы, увеличивается употребление фруктов и овощей, а также контакт с почвой (работы на садовых участках и огородах). У больных с ХВГ *Blastocystis* наиболее часто обнаруживались в зимнее время (рис. 1). Причину этого феномена сложно объяснить. Вероятно, это связано со снижением общего иммунитета на фоне основного заболевания, а также с разнообразием субтипов бластоцист, которые обитают в кишечнике больных с ХВГ.

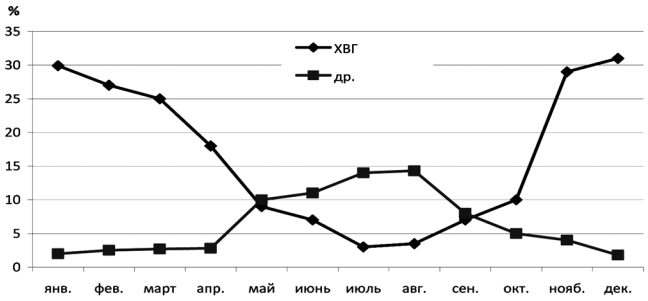


Рис. 1. Частота обнаружения Blastocystis spp у больных ХВГ и с прочими заболеваниями по месяцам

Результаты молекулярно-генетических исследований, проведенные методом полимеразной цепной реакции с использованием традиционной тест-системы Blastocystis elongation factor 1-alpha gene, не совпали с результатами традиционной микроскопической диагностики. Среди больных ХВГ (323 чел.), по результатам ПЦР, экстенсивность инвазии бластоцистами составила всего 7% (23 чел.). При этом из 93 образцов, в которых микроскопически обнаруживались бластоцисты, результаты ПЦР оказались позитивными лишь в 15% случаев (14 проб).

Повторное исследование этого же материала методом ПЦР с использованием родоспецифических праймеров (*Blastocystis 18 s ribosomal RNA gene*) позволило идентифицировать нуклеотидные последовательности генома рода *Blastocystis* в 158 пробах, что на 20,2% превысило результаты микроскопической диагностики. Это можно объяснить высокой чувствительностью метода, позволяющего идентифицировать геном бластоцист даже при низком уровне инвазии, когда микроскопически идентифицировать паразита не представляется возможным ввиду его малочисленности.

Таким образом, проведенные паразитологические и молекулярно-биологические исследования позволили установить, что у больных ХВГ антропонозный субтип бластоцист (*Blastocystis species subtype 3)* встречался относительно редко, только в 15% случаев. В подавляющем большинстве в кишечнике этих больных обитали бластоцисты других субтипов.

Среди группы людей без патологии печени в 8,2% случаев исследования методом ПЦР давали положительный результат. При этом в 79,5% ПЦР позитивными были результаты с использованием тест-системы на *Blastocystis species subtype 3* (табл. 2).

Таблица 2

Результаты обследования пациентов паразитологическими и молекулярно-биологическими методами

Группы больных	Методы диагностики		
	Микроскопия	ПЦР детекция рода Blastocystis	ПЦР генотипирование (определение Blastocystis species subtype 3)
ХВГ	323/93 (28,8%)	93/91 (97,8%)	93/14 (15%)
С прочими заболеваниями	1009/56 (5,5%)	1009/83 (8,2%)	83/66 (79,5%)

Вместе с тем, следует отметить, что чувствительность метода ПЦР при использовании родоспецифических праймеров оказалась равной только 97,8%, поскольку из 93 заведомо положительных проб позитивный результат был получен только в 91 пробе. Такой результат можно объяснить либо техническими ошибками в проведении теста, либо с наличием генетического полиморфизма в популяции бластоцист.

Выводы

Проведенные нами исследования показали, что у больных ХВГ бластоцисты обнаруживаются чаще, чем в группе лиц без сопутствующей патологии со стороны гепатобиллиарной системы (28,8% против 5,5%, соответственно), при этом имелись особенности в сезонной частоте их обнаружения. Так, у больных ХВГ бластоцисты чаще выявлялись в зимние месяцы года, а у пациентов без сопутствующей патологии со стороны печени — в летний период.

Высокая частота встречаемости *Blastocystis sp.* у пациентов ХВГ позволяет предполагать, что патология гепатобиллиарной системы способствует формированию благоприятных условий в желудочно-кишечном тракте для колонизации его бластоцистами. Молекулярно-биологические методы исследования позволили установить, что антропонозный субтип бластоцист встречался в

этой группе больных в 5,3 раза реже, чем у лиц без сопутствующей патологии печени. Отдельные исследователи считают, что разные субтипы бластоцист способны оказывать различное действие на организм хозяина [7]. Полученные нами данные можно рассматривать в качестве подтверждения этого предположения.

Также следует отметить, что микроскопическое исследование фекалий является адекватным и высокоинформативным методом для выявления бластоцистной инвазии, однако определение субтипов *Blastocystis sp.* возможно только с помощью ПЦР.

Литература

1. Abe, N. Molecular and phylogenetic analysis of Blastocystis isolates from various hosts / N. Abe // Vet Parasitol. — 2004 Mar 25. № 120(3). — P. 235—242.
2. Doğruman A. The role of protozoan parasites in etiology of urticarial / A. Doğruman [et. al.] // Turkiye Parazitol Derg. — 2009. — № 33(2). — P. 136—139.
3. Hameed, D.M. Association of Blastocystis hominis genetic subtypes with urticarial / D.M. Hameed, O.M. Hassanin, N.M. Zuel-Fakkar // Parasitol Res. —2011 Mar. — № 108(3). — P. 553—560.
4. Horiki, N. Intestinal blockage by carcinoma and Blastocystis hominis infection / N. Horiki [et. al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1999. — V. 60, № 3. — P. 400—402.
5. Iguchi, A. Infectivity of different genotypes of human Blastocystis hominis isolates in chickens and rats / A. Iguchi [et. al.] // Parasitol. Int. — 2007 Jun. — № 56(2). — P. 107—112.
6. Jones, M.S. Association of Blastocystis subtype 3 and 1 with patients from an Oregon community presenting with chronic gastrointestinal illness / M.S. Jones [et al.] // Parasitol. Res. — 2009 Jan. — № 104(2). — P. 341—345.
7. Kevin, S.W. New Insights on Classification, Identification, and Clinical Relevance of *Blastocystis* spp. / S.W. Kevin [et.al.] // Clinical Microbiology Reviews. — Oct. 2008. —V. 21, № 4. — P. 639—665.
8. Meloni, D. Molecular subtyping of Blastocystis sp. isolates from symptomatic patients in Italy / D. Meloni [et. al.] // Parasitol. Res. —2011. — Feb 22.
9. Surangsrirat, S. Assessment of the association between Blastocystis infection and irritable bowel syndrome / S. Surangsrirat [et. al.] // J. Med. Assoc. Thai. — 2010 Nov. — 93. Suppl 6. — P. 119—124.
10. Trabelsi, S. Clinical and epidemiological characteristics of blastocystis hominis / S. Trabelsi, I.B. Ali, S. Khaled// Tunis Med. —2010 Mar. — № 88(3). P. 190—192.
11. Vogelberg, C. Blastocystis sp. subtype 2 detection during recurrence of gastrointestinal and urticarial symptoms / C. Vogelberg [et. al.] // Parasitol. Int. — 2010. — Sep; 59(3). P. 469—471.
12. Yakoob, J. Irritable bowel syndrome: is it associated with genotypes of Blastocystis hominis / J. Yakoob [et. al.] // Parasitol. Res. — 2010 Apr. — № 106(5). — P. 1033—1038.
13. Yoshikawa, H. Molecular characterization of Blastocystis isolates from children and rhesus monkeys in Kathmandu, Nepal / H. Yoshikawa [et. al.] // Vet. Parasitol. — 2009 Mar 23. — № 160(3—4). — P. 295—300.
14. Коза, Н.М. Распространение кишечных протозоозов среди населения крупного города / Н.М. Коза, В.И. Сергевнин, Л.Я. Горбань // Материалы VIII Всерос. съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М. : ООО «Росинекс», 2002. — Т. 1. — С. 339—340.
15. Старостина, О.Ю. Распространенность паразитических инвазий у городских жителей / О.Ю. Старостина, С.П. Запарий, Л.М. Толмачева // Материалы VIII Всерос. съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — М.: ООО «Росинекс», 2002. — Т. 1. — С. 403—404.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Козлов Сергей Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail: infectology@mail.ru;

Сигидаев Алексей Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: sigiday@yandex.ru;

Сукачев Виталий Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.com;

Куртуков Максим Викторович — врач клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail: maxkurt84@mail.ru;

Тарасова Елена Анатольевна — научный сотрудник НИИ Экспериментальной Медицины СЗО РАМН, тел. 8(812)2341995, e-mail: tarasovahellen@mail.ru;

Суворова Мария Александровна — научный сотрудник НИИ Экспериментальной Медицины СЗО РАМН, тел. 8(812)2349480, e-mail: masha.suvorova@gmail.com;

Ласкин Александр Викторович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail: lar_vma@mail.ru;

Козлов Константин Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail: kosttiak@mail.ru.

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ЧАСТЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ЭПШТЕЙНА–БАРР–ВИРУСНОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЯМИ

И.В. Бабаченко, А.С. Кветная, О.В. Мельник, А.С. Левина
Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург

Pathogenesis of formation of frequent respiratory infections in children with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection

I.V. Babachenko, A.S. Kvetnaya, O.V. Melnik, A.S. Levina
Research Institute for childhood infections, Saint-Petersburg

Резюме. *Целью работы было уточнить патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна — Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекцией на основе изучения микробного пейзажа и антиинфекционной резистентности слизистых оболочек ротоглотки. Представлены результаты клинико-лабораторного обследования 47 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет включительно с подтвержденной цитомегаловирусной и/или Эпштейна — Барр-вирусной инфекцией. 19 детей (40,4 %) имели моноцитомегаловирусную инфекцию, 6 пациентов (12,8 %) — моно-Эпштейна — Барр-вирусную инфекцию, 22 ребенка (46,8 %) — смешанную герпесвирусную инфекцию. На фоне снижения роста индигенной микрофлоры ротовой полости в 70,0 % случаев выявлено носительство S. pneumoniae, в 40,5 % случаев — S. aureus. В 98,0 % случаев установлен дефицит местного неспецифического секреторного иммуноглобулина класса А, в 93,9 % случаев — деструктивные изменения эпителиоцитов слизистой оболочки ротоглотки детей. У 29,8 % пациентов зарегистрировано наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки, у 78,7 % пациентов — наличие полиморфноядерных лейкоцитов в количестве более 5 клеток в поле зрения. Представлена схема патогенеза развития повторных респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей с активной Эпштейна — Барр-вирусной и/или цитомегаловирусной инфекцией.*

Ключевые слова: *часто болеющие дети, микрофлора и неспецифическая резистентность ротовой полости, Эпштейна — Барр-вирусная и цитомегаловирусная инфекция.*

Abstract. *The goal was to clarify the pathogenesis of the formation of frequent respiratory infections in children with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection on the basis of studying the microbial landscape of anti-infective and mucous membranes of the oropharynx resistance. The results of clinical and laboratory examination of 47 frequently and chronically ill children aged 6 months to 7 years with active Epstein-Barr virus and / or cytomegalovirus infection are presented. 19 children (40,4 %) had mono-CMV infection, 6 patients (12,8 %) — Mono-Epstein — Barr virus infection, 22 children (46,8 %) — mixed herpesvirus infections. The carrier state of S. pneumoniae was revealed in 70,0 % of cases, the carrier state of S. aureus — in 40,5 % of cases against the background of decrease normal mouth microflora. Deficiency of nonspecific secretory immunoglobulin class A was established in 98 % of cases, destructive changes of epiteliotsits on a mucous membrane of an oral cavity children was established in 93,9 % of cases. The presence of eosinophils in the mucosa of the oropharynx was reported in 29,8 % of patients, in 78,7 % of patients — the presence of polymorphonuclear leukocytes of more than 5 cells in a field of view. A scheme of the pathogenesis of recurrent respiratory diseases in often long-term ill children is desined.*

Key words: *frequently and chronically ill children, mouth microflora and nonspecific resistance of the mouth, Epstein — Barr virus infection, cytomegalovirus infection.*

Введение

Изучение патогенеза развития повторных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей представляет важную задачу педиатрической инфектологии в связи с высокой численностью этой категории пациентов, которая составляет от 5% до 50% в зависимости от возраста детей. Среди детей, посещающих детские дошкольные учреждения, группа ЧДБ может составлять от 40% до 50%, в то время как среди школьников частые острые респираторные инфекции (ОРИ) отмечают лишь у 15% детей и подростков [1]. Актуальность проблемы также обусловлена возникновением у ЧДБ детей бактериальных осложнений ОРИ, таких как отит, синусит, бронхит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония [2, 3, 4].

В последние годы отмечается рост значимости герпесвирусов (Эпштейна – Барр вируса – ВЭБ, цитомегаловируса – ЦМВ, вирусов простого герпеса I, II типов, вируса герпеса человека VI типа) в этиологии ОРИ у ЧДБ детей, которые являются частой причиной повторных респираторных заболеваний, лимфаденопатии, длительного субфебрилитета, поражения центральной нервной и мочевыделительной систем у детей [2, 5, 6, 7, 8].

Известно, что более 80% респираторных заболеваний сопровождаются поражением слизистой оболочки глотки и лимфоидного глоточного кольца. Клетки эпителия слизистой оболочки носо- и ротоглотки, в свою очередь, часто являются мишенями герпесвирусов. Противомикробная защита слизистой оболочки ротоглотки осуществляется системой врожденного (клетки слизистой оболочки, секретируемые ею вещества, клетки воспаления) и приобретенного (Т- и В-лимфоциты, вырабатываемые ими цитокины и антитела) иммунитета, которые взаимодействуют между собой. При нарушении этого взаимодействия происходит активация микрофлоры ротовой полости и развитие патологических процессов [11, 12].

Цель исследования – уточнить патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна – Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекциями на основе изучения микробного пейзажа и антиинфекционной резистентности слизистых оболочек ротоглотки.

Материалы и методы

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 47 детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет включительно, страдавших частыми и длительно протекавшими респираторными заболеваниями и находившихся под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом отделении и отделении респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» г. Санкт-Петербурга.

Клиническими критериями включения в исследование пациентов в возрасте первого года жизни являлись: неблагоприятный преморбидный фон, неблагоприятный ранний и акушерско-гинекологический анамнез матерей, наличие длительно и не гладко протекающих ОРИ. Для пациентов старше 1 года критерии включения в исследование были следующими: частота ОРИ в год, соответственно возрасту и критериям В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова (1986), наличие анамнестических данных о частом присоединении бактериальных осложнений во время эпизодов ОРИ, слабо/умеренно выраженный лимфопролиферативный синдром.

Для подтверждения и этиологической верификации герпесвирусных инфекций использовали серологический метод (иммуноферментный анализ –ИФА) и прямые методы – полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и иммуноцитохимию (ИЦХ). Для определения антиинфекционной резистентности слизистой оболочки ротоглотки исследовали ее морфофункциональное состояние [13].

Диагноз активной ВЭБ и/или ЦМВ инфекции, подтверждали при выявлении:

• серологических маркеров активной инфекции в ИФА: специфических антител класса IgM к ЦМВ и/или ВЭБ; специфических антител класса IgG к раннему антигену (EA) ВЭБ (IgG EA);

• ДНК вирусов в различных биологических средах (крови, слюне, моче) в ПЦР.

В качестве дополнительного метода обследования использовали иммуноцитохимическое исследование лимфовзвеси крови и мазков-отпечатков со слизистой оболочки ротоглотки.

В результате этиологической верификации герпесвирусных инфекций было установлено, что у 19 детей (40,4%) имела место активная моноЦМВИ, у 6 пациентов (12,8%) – моноВЭБИ, у 22 детей (46,8%) – смешанная герпесвирусная инфекция.

Серологические маркеры герпесвирусов выявляли в сыворотке крови пациентов с помощью стандартных тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск): «ВектоЦМВ-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к ЦМВ, «ВектоЦМВ-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ЦМВ, «ВектоВЭБ-VCA-IgM-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgM к капсидному антигену (VCA) ВЭБ, «ВектоВЭБ-EA-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к раннему антигену ВЭБ, «ВектоВЭБ-NA-IgG-стрип» – для выявления иммуноглобулинов класса IgG к ядерному антигену (NA) ВЭБ.

Постановку полимеразной цепной реакции осуществляли с помощью тест-систем производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва): «АмплиСенс® Цитомегаловирус-500/ВКО-800» и «АмплиСенс® EBV-EPh», исследовали различные биологические жидкости (кровь, слюну, мочу).

При иммуноцитохимическом исследовании лимфоцитов периферической крови и/или мазков из ротоглотки использовали соответствующие моноклональные антитела производства фирмы BioGenex (США) ВЭБ (клон 1108-1), ЦМВ (клон BM204).

Оценка качественного состава аэробной и факультативно анаэробной микрофлоры слизистой носо- и ротоглотки больных проводилась полуколичественным методом [14].

Оценку морфофункционального состояния слизистой оболочки ротоглотки проводили на основе изучения браш-биоптатов по методу А С. Кветной

(1994) при помощи стандартного оборудования бактериологической лаборатории и универсального зонда-щеточки (FLOCKED SWABS фирмы MICRORHEOLOGICS Srl, Италия).

Характер местного неспецифического иммунитета по уровню секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) изучали в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) в секрете ротоглотки с использованием люминесцирующих моноспецифических диагностических антител против IgA (H) человека (НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН РФ, Москва). Нормой считали уровень sIgA равный 20,4 log титра [15].

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов оценки гипотез: параметрический критерий t-Стьюдента, непараметрический критерий χ^2-Пирсона, непараметрический критерий χ^2-ML. Связи между признаками выявляли с помощью параметрического коэффициента корреляции Пирсона, максимума правдоподобия и непараметрического Спирмена.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациентов имело место нарушение микроэкологического равновесия: снижение роста индигенной (нормальной) микрофлоры вследствие вытеснения патогенной флорой. У 72,3% детей выявлено бактерионосительство *S. pneumoniae*, при этом у 25,5% из них — в большом количестве ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). У 40,5% детей отмечали носительство *S. aureus*, у 12,8% из них — в большом количестве ($\geq 10^4$ КОЕ/мл). Высокий процент носительства пневмококка у наблюдаемых пациентов объясняется возрастом обследованных — от 6 мес. до 6 лет, что подтверждает данные О.Н. Зайкиной (2010) о том, что дети в возрасте 1—3 лет и 4—6 лет составляют группы риска по развитию назофарингеального носительства пневмококка [10]. Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки ротоглотки обследованных детей представлена в таблице 1.

Нормальная индигенная микрофлора составляет важный многофункциональный компонент системы естественной противомикробной защиты слизистых оболочек организма. В норме между индигенной (нормальной) микрофлорой полости рта и антимикробными факторами организма-хозяина устанавливается динамическое равновесие.

Таблица 1

Частота выделения условно-патогенных бактерий и представителей индигенной микрофлоры со слизистой оболочки ротоглотки часто болеющих детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

Микроорганизмы, колонизирующие слизистую оболочку ротоглотки, log КОЕ/мл	n	%
S. pneumoniae $\geq 10^4$	12/47	25,5
S. pneumoniae $< 10^4$	22/47	46,8
S. aureus $\geq 10^4$	6/47	12,8
S. aureus $< 10^4$	13/47	27,7
S. pyogenes $\geq 10^4$	2/47	4,3
S. pyogenes $< 10^4$	1/47	2,1
H. influenzae $\geq 10^4$	2/47	4,3
Neisseria spp. $< 10^5$	29/44	65,9
S. viridans $< 10^5$	21/28	75,0
Грибы рода Candida spp. $\leq 10^2$	4/47	8,5
Актиномицеты	3/47	6,4

Повторный и нередко длительный прием антибактериальных препаратов подавляет рост нормальной флоры у часто болеющих детей, что приводит к колонизации слизистых устойчивыми бактериями и грибами (чаще Candida albicans), которые в норме вытесняются или подавляются бактериями-комменсалами [11]. Среди обследованных детей антибактериальное лечение на первом году жизни получили 56,0% (n = 14/25). К моменту госпитализации в НИИДИ антибактериальную терапию одним препаратом получили 18,4% (n = 7/38), двумя препаратами — 36,8% (n = 14/38), тремя и более — 42,1% (16/38) пациентов.

Особенностью детей исследуемой возрастной группы является интенсивное формирование лимфоэпителиальной глоточной системы, которая защищает макроорганизм от антигенов, поступающих извне, среди которых по количеству и разнообразию антигенных структур преобладают вирусы [4]. На процессы развития и функционирования лимфоэпителиальной ткани ротоглотки отрицательное влияние оказывает ряд факторов, в том числе неблагоприятная эпидемическая ситуация в детских коллективах, необоснованное применение антибиотиков и перенесённые инфекционные заболевания, особенно длительно протекающие, вызывающие длительное антигенное раздражение лимфоэпителиальной ткани носо- и ротоглотки ребёнка [8]. Полноценно функционирующая эпителиальная ткань ротоглотки является первой линией защиты организма от микробов [11]. При повреждении (деструкции) эпителиальных клеток значительно увеличивается количество вирусных и бактериальных агентов, атакую-

щих уже слабо защищённую лимфоидную ткань. Анализ клеточного состава слизистой оболочки ротоглотки больных показал, что эпителиоциты с деструкцией цитоплазмы и ядра регистрировали у 48,9% (n = 23/47) пациентов, с деструкцией ядра — у 44,7% (n = 21/47). Таким образом, более 93% часто болеющих пациентов имели выраженную деструкцию эпителиоцитов.

Второй линией защиты организма от микробов является ретикулоэндотелиальная система, которая в случае прорыва микробами первой линии защиты локализует их путем формирования воспалительной реакции в очаге внедрения в слизистую. Эффекторные клетки, реализующие воспаление, — фагоциты, включающие полиморфно-ядерные лейкоциты и макрофаги, эозинофилы, тучные клетки, базофилы и естественные киллеры [17].

Полиморфно-ядерные лейкоциты, с одной стороны, являются активными фагоцитами и уничтожают все чужеродные вещества (микробы, вирусы, грибы, токсины), а с другой стороны, они вырабатывают более 30 биологически активных веществ, участвующих в различных защитных и регуляторных реакциях организма. От наличия этих клеток и их состояния во многом зависит развитие воспаления и степень его течения. У обследованных нами детей полиморфно-ядерные лейкоциты (ПЯЛ) в 78,7% (n = 37/47) случаев регистрировали в количестве более 5 кл. в п. зр., в 21,3% случаев — менее 5 кл. в поле зрения. Наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки отмечали у 29,8% (n = 14/47) пациентов. При этом частота регистрации эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки достоверно коррелировала с данными о наличии у пациентов в анамнезе рецидивирующего обструктивного бронхита (χ^2-Пирсона, $p<0,001$). Выявлено, что у пациентов, страдающих рецидивирующим обструктивным бронхитом, в 83,3% случаев отмечали наличие эозинофилов на слизистой оболочке ротоглотки, тогда как у больных, не имеющих данных о рецидивирующем обструктивном бронхите в анамнезе, — в 18,4% случаев. Между тем на диспансерном учёте у аллерголога состояло 40,3% пациентов. Вероятно, это объясняется не только местной воспалительной реакцией, но и аллергической составляющей патогенеза рецидивирующего обструктивного бронхита.

Третья линия защиты организма от микроба — приобретенный иммунитет, действие которого проявляется при несостоятельности первой и второй линий защиты. Основными эффекторами приобретенного иммунитета являются антитела, в том числе секреторные IgA (sIgA) на поверхности слизистых оболочек [11].

Состояние местного неспецифического иммунитета у обследованных пациентов оценивали по уровню общего местного неспецифического секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA). Уровень sIgA в пределах возрастной нормы выявлен у одного ребёнка (2,2%), остальные 97,8% (n = 45/46) имели уровень sIgA ниже возрастной нормы. Секреторный иммуноглобулин А играет важную профилактическую роль в здоровом респираторном тракте и лечебную — в защите лёгких от болезней. К основным функциям SIgA относят предотвращение адгезии микробов к слизистой оболочке и проникновения антигенов через нее, нейтрализацию вирусов, токсинов и ферментов, стимуляцию фагоцитоза. Секреторный IgA играет важную роль в реализации резистентности к инфекции [11, 12, 16, 17]. Низкий уровень этого иммуноглобулина у обследованных пациентов обусловлен угнетающим действием вирусов на его синтез или истощением его продукции при чрезвычайно высокой потребности в условиях частого возникновения вирусных инфекций. Изучение микробиоценоза у обследованных пациентов показало, что для них характерен высокий процент носительства *S. pneumoniae*, а, как известно, многие стрептококки вырабатывают протеазы иммуноглобулина А (IgA-протеазы), которые расщепляют секреторный IgA [11].

Известно, что снижение количества sIgA может указывать на недостаточность функции местного иммунитета [18]. В ряде исследований доказано, что снижение местного иммунитета, в частности sIgA, может приводить к формированию хронической патологии. В исследовании M.Calvo с соавт. (1990) показано, что у здоровых детей, имеющих нормальный уровень sIgA, риск развития хронической лёгочной патологии, в том числе и бронхиальной астмы, составляет 46%, а при низком уровне sIgA повышается до 86%.

Выводы

Таким образом, у обследованных часто и длительно болеющих детей с подтвержденной активной герпесвирусной инфекцией имела место ассоциация вирусных и бактериальных патогенов. У 40,4% наблюдаемых пациентов подтверждена активная моноцитомегаловирусная инфекция, у 12,8% — моно-Эпштейна – Барр-вирусная инфекция, у 46,8% — смешанная герпесвирусная инфекция. Наряду с этим, в 70% случаев у детей выявлено носительство *S. pneumoniae*, в 40,5% случаев — *S. aureus* на фоне снижения роста индигенной микрофлоры ротовой полости. Несмотря на наличие нейтрофилов на слизистой оболочке ротоглотки, вероятно, имело место нарушение их фагоцитарной функции вследствие низкого содержания sIgA, который стимулирует фагоцитоз. Из-за дефицита sIgA эпителиальные клетки легче подвергались повреждающему действию вирусов и бактерий с последующим развитием деструктивных изменений. Низкая антиинфекционная

резистентность слизистых оболочек ротоглотки способствует длительному носительству не только герпесвирусных и бактериальных патогенов, но и их ассоциаций с развитием частых, осложненных респираторных заболеваний. Проведенные исследования позволяют представить патогенез формирования частых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста как порочный круг, в основе которого лежит нарушение микроэкологического равновесия слизистой оболочки ротоглотки, чему способствует недостаточная сформированность лимфоэпителиальной глоточной системы, особенно у детей раннего возраста, наличие активной герпесвирусной инфекции и высокая антигенная нагрузка, связанная с началом посещения детских дошкольных учреждений (рис. 1). Нарушается система антиинфекционной защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что способствует персистированию и реактивации вирусных и бактериальных патогенов, в том числе, герпесвирусов (ЦМВ и ВЭБ), на фоне наслоения респираторных вирусных инфекций. Это приводит к повторным респираторным заболеваниям с негладким, осложненным течением, что требует назначения антибиотиков и еще больше усугубляет нарушение микроэкологического равновесия на слизистой оболочке ротоглотки.

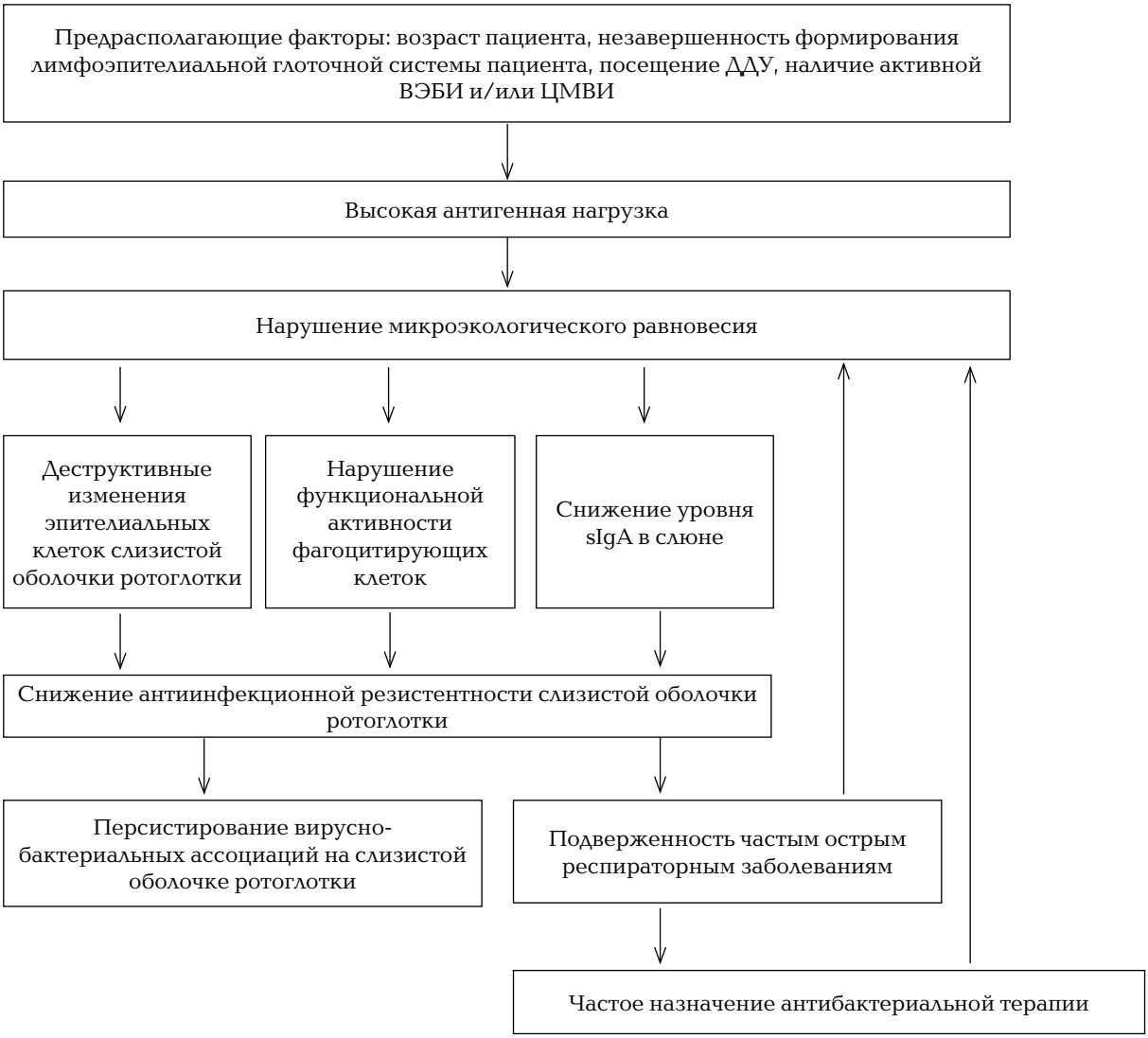


Рис. 1. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с ВЭБИ и/или ЦМВИ

Литература

1. Аминова, А.И. Профилактика госпитальной и повторной заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия / А.И. Аминова и др. // Детские инфекции. — 2009. — № 4. — С. 54—57.

2. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2005. — № 1. — С. 66—74.

3. Зиновьева, Н.В. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле / Н.В. Зиновьева [и др.] // Трудный пациент. Педиатрия. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 25—27.

4. Харит, С.М. Использование рибомунила при вакцинации часто болеющих детей / С.М. Харит [и др.] // Трудный пациент. Педиатрия. — 2007. — Т. 5, № 2. — С. 29—33.

5. Симованьян, Э.Н. Часто болеющие дети: оптимизация программы лечения / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко, А.В. Григорян // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 4. — С. 79—85.

6. Харламова, Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2006. — № 3. — С. 3—9.

7. Савенкова, М.С. Лимфаденопатия и лимфаденит у детей: диагностика и лечение / М.С. Савенкова [и др.] // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 12. — С. 5—9.

8. Боковой, А.Г. Роль герпесвирусных инфекций в формировании контингента часто болеющих детей / А.Г. Боковой // Детские инфекции. — 2007. — № 3. — С. 3—7.

9. Кветная, А.С. Метод непрямой иммунофлюоресценции в ранней диагностике пневмококковой инфекции : методические рекомендации / А.С. Кветная [и др.]. — Л., 1989. — 11 с.

10. Зайкина, О.Н. Носоглоточное носительство бактериальных патогенов у часто болеющих детей и взрослых / О.Н. Зайкина, А.П. Бондаренко, Н.И. Гончарова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2010. — Т. 1, № 17. — С. 104—110.

11. Микробиология и иммунология для стоматологов: [пер. с англ.] / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Бернe, Д.Дж. Лебланка ; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. — М. : Практическая медицина, 2010. — 504 с.: ил..

12. Патофизиология челюстно-лицевой области: учебное пособие для студентов стоматологического факультета / под ред. Е.В. Маркеловой, В.Е. Красникова. — Владивосток : Медицина ДВ, 2006. — С. 296.

13. Кветная, А.С. Алгоритм оценки резистентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей: учебное пособие / А.С. Кветная [и др.]. — СПб., 2002. — 14 с.

14. Кветная, А.С. Микробиологические основы патогенеза пневмококковой инфекции у детей : дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Кветная. — СПб. : НИИДИ, 1994. — 316 с.

15. Быценко, Д.С. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства токсигенных corynebacterium diphtheria : дисс. ...канд. мед. наук / Д.С. Быценко. — СПб., 2000. — 128 с.

16. Wines, B.D. IgA receptors in health and disease / B.D. Wines, P.M. Hogarth // Tissue Antigens. — 2006. — V. 68, № 2. — P. 103—114.

17. Woof, J.M. The function of immunoglobulin A in immunity / J.M. Woof, M.A. Kerr // J. Pathol. — 2006. — V. 208, №2. — P. 270—282.

18. Маковецкая, А.К. Изучение состояния местного иммунитета слизистых оболочек дыхательного тракта у лиц с аллергической патологией / А.К. Маковецкая, О.В. Высоцкая, В.Д. Иванов // Материалы пленума «Экологически обусловленные ущербы здоровью: методология, значение и перспективы оценки». — М., 2005. — С. 436—438.

Авторский коллектив

Бабаченко Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», ведущий научный сотрудник, 8 (812) 234-29-87; 8-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru;

Кветная Ася Степановна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела микроэкологии человека ФГУ «НИИДИ ФМБА России», ведущий научный сотрудник, 8 (812) 234-36-73; e-mail: asya41@mail.ru;

Мельник Олеся Владимировна — аспирант отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», 8-921-889-33-34; e-mail: orangelove@yandex.ru;

Левина Анастасия Сергеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций ФГУ «НИИДИ ФМБА России», 8-921-349-43-27; e-mail: rossii@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ НЕОНАТАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.А. Ефремова, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина, Л.А. Алексеева, Т.В. Бессонова, М.Я. Котив

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

Features of the course and outcomes of neonatal hepatitis of various etiologies

N.A. Efremova, L.G. Goryacheva, N.V. Rogozina, L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, M.Y. Kotiv
Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. *Проведен анализ клинико-лабораторных данных 50 пациентов с неонатальным гепатитом в динамике с целью определения особенностей течения болезни и ее исхода к 12 месяцам жизни в зависимости от этиологии и первичных клинико-анамнестических данных заболевания. Выявлено преобладание герпетической инфекции в качестве этиологического агента (40,0 %), а также парентеральных гепатитов как в виде изолированной HCV-инфекции (26,0 %), так и смешанной HCV+ДНК-инфекции. Установлено, что врожденные гепатиты CMV-этиологии протекают более тяжело с выраженным цитолизом (преимущественно за счет аспартатаминотрансферазы) и холестазом, который в 33,3 % случаев сопровождается ахолией и уробилией. У 50,0 % пациентов с CMV-гепатитом выявлен фиброз со средним значением эластографии печени 9,9 кПа по шкале METAVIR, тогда как у детей с первично-хроническим гепатитом С и сочетанной HCV+ДНК-вирусной инфекцией фиброз зарегистрирован не был. Несмотря на наличие большого количества современных неинвазивных методик по определению степени фиброза печени, использование их у детей первых месяцев жизни ограничено и не позволяет прогнозировать исход заболевания.*

Ключевые слова: *неонатальный гепатит, холестаз, фиброз печени, эластография, исходы.*

Abstract. *We have performed primary examination of 50 children with neonatal hepatitis. Prevalence of herpes infection as the etiologic agent (40,0 %) has been found, as well as parenteral hepatitis, both as an isolated (26,0 %) and mixed infections. We conducted a comparative analysis of clinical and laboratory data at initial examination and determined the outcomes of neonatal hepatitis to 12 months of life depending on the etiology. Congenital CMV- etiology hepatitis characterized by more cytolysis, mainly due to aspartate aminotransferase and cholestasis, which is 33,3 % of cases combined by acholia and urobiliya. In 50,0 % of patients with CMV-hepatitis was detected fibrosis with a mean value of liver elastography 9,9 kPa, which is III degrees of fibrosis METAVIR scale, whereas in children with primary chronic hepatitis C and concomitant HCV + DNA-virus infection fibrosis was not registered. Despite on the large number of modern non-invasive techniques for determining the degree of hepatic fibrosis, the use of its in children during the first months of life is limited and does not allow to predict disease outcome.*

Key words: *neonatal hepatitis, cholestasis, liver fibrosis, elastography, outcomes.*

Введение

Неонатальный гепатит — воспалительно-дистрофическое или пролиферативное поражение печени, которое развивается в результате внутриутробной инфекции, метаболических, генетических заболеваний или пороков развития желчевыводящих путей — атрезии (АЖВП) и характеризуется повышенным уровнем конъюгированного билирубина в сыворотке крови в первые 12 месяцев жизни.

К критериям постановки диагноза относятся: возраст до 2—12 месяцев жизни, пролонгированная конъюгационная желтуха, гепато/гепатоспленомегалия, нарушение функции и структуры печени [1, 2]. Особенностью НГ является вариабельность клинической картины от бессимптомного течения до тяжелых холестатических форм с развитием фиброза/цирроза печени [3, 4].

Течение и исход НГ определяют наличие фиброза печени и степень его выраженности. «Золотым стандартом» установления фиброза является пункционная биопсия печени (ПБП), которая из-за ряда осложнений и недостатков редко используется в детской практике. Использование биохимических неинвазивных маркеров фиброза, разработанных биотехнологической компанией BioPredective® (Франция) — FibroTest и ActiTest, при НГ также невозможно в связи с их ограниче-

ниями при холестазе, остром гепатите. Результаты многочисленных исследований по диагностике степени фиброза печени у детей с помощью определения молекулярных соединений, являющихся активаторами фиброгенеза: коллаген IV типа (CIV), PC(III), трансформирующий фактор роста (ТФР- 1), гиалуроновая кислота (ГК), матриксные металлопротеиназы (MMP), тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMP), имеют противоречивые данные и позволяют в большинстве случаев диагностировать лишь выраженные степени фиброза [5, 6]. Данные о результатах эластографии у детей раннего возраста в литературе весьма ограничены. Суммарный объём подвергающейся исследованию печёночной ткани методом эластографии печени («Фиброскан», Echosens, Франция) составляет в среднем 6,0 см^3, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени [6, 7]. Однако, по данным авторов метода, эластография имеет ограничения по массе тела и трудновыполнима у пациентов с массой тела менее 6 кг, что привносит дополнительные сложности при ее выполнении у детей с НГ. Таким образом, использование представленных методов у пациентов с НГ имеет ограничения в применении и требует дальнейшего изучения и совершенствования.

Цель исследования — определение особенностей течения НГ и его исхода к 12 месяцам жизни в зависимости от этиологии и первичных клинико-анамнестических данных заболевания.

Материалы и методы

На базе НИИДИ обследовано и находилось на диспансерном наблюдении и лечении 50 пациентов с НГ в возрасте от 1,5 до 18 месяцев. У части больных диагноз НГ был установлен сразу после рождения и подтвержден в детских стационарах города, где пациентам проводилась активная этиопатогенетическая и симптоматическая терапия. В работе использовались клинические, биохимические, вирусологические, патоморфологические и инструментальные методы исследования.

Анализ клинико-анамнестических данных основывался на данных акушерского анамнеза матери, массоростовых показателей в момент рождения, учитывались срок родоразрешения, пол, возраст на момент установления диагноза, наличие желтухи, ахолии, уробилии, гепатоспленомегалии и степени ее выраженности, спленомегалии. Биохимическое исследование включало определение уровня: аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), билирубина с фракциями, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка. Выявление инфекций, входящих в TORCH-синдром, в т.ч. вирусных гепатитов В и С, проводилось с помощью серодиагностики (аппарат Architect i1000sr (Abbot) и ПЦР-диагностики. С целью повышения верификации диагноза проводилось иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) последов (15), мазков из ротоглотки (15). Для определения наличия и степени фиброза печени 6 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени на базе ДГБ №1, остальным детям — эластография печени (аппарат Fibroscan, «Echosens», Франция) в динамике.

Анализ полученных данных проводился с помощью стандартного пакета программ Statistica 7.0. Достоверность различий между средними значениями оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В этиологической структуре НГ лидирующее место (40,0%) заняла герпетическая инфекция, в т.ч. CMV был выявлен в 30,0%. Изолированная HCV- инфекция зарегистрирована в 26,0% случаев, а в комбинации с другими ДНК-инфекциями — в 12,0%. Неуточненной этиология осталась у 16,0% детей (рис.1).

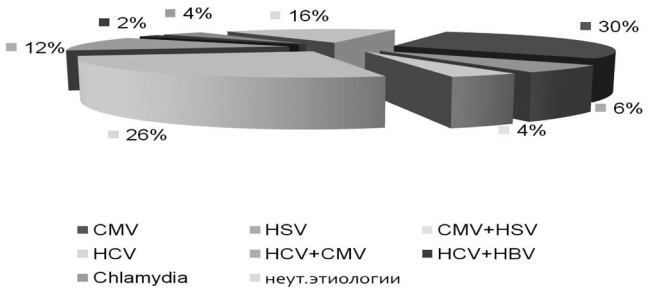


Рис.1. Этиологическая структура НГ

Согласно этиологическому диагнозу, пациенты с НГ были разделены на 3 наиболее многочисленные этиологические группы: группа 1 (CMV) n = 12, группа 2 (CMV в комбинации с HCV или HBV-инфекцией) n = 6, группа 3 (HCV-инфекция) n = 12. Пациенты с АЖВП в дальнейшее исследование не включались во избежание некорректных групп сравнения по тяжести состояния.

Среди детей с НГ CMV-этиологии достоверно больше было мальчиков (табл.1). На момент установления диагноза средний возраст пациентов в 1 группе был значительно меньше, что, несомненно, обусловлено тяжестью поражения, и, как следствие, более ранней верификацией. Анализ антропометрических данных при рождении и срока гестации выявил различия в 1 группе. Так, вес, рост и срок родоразрешения были существенно ниже ($p<0,05$), а количество случаев неблагоприятного

акушерского анамнеза у матерей (92,0%) и пороков развития у детей (84,0%) — выше по сравнению с остальными группами. Данный факт, вероятно, обусловлен более ранним сроком внутриутробного инфицирования.

Холестатическая форма НГ с пролонгированной желтухой и повышением маркеров холестаза наблюдалась у 91,7% пациентов с НГ CMV-этиологии, причем у 36,0% сохранялась длительная ахолия (обесцвеченный стул) и уробилия (темная моча). Во 2 группе лишь у одного ребенка (16,7%) имела место затяжная желтуха. В 3 группе — данный симптом отсутствовал. Достоверных различий по частоте регистрации гепатомегалии получено не было, однако у пациентов 1 группы регистрировалось более выраженное увеличение печени по сравнению с другими группами ($p<0,05$) — 3,1±0,3 см. У 75,0% пациентов с CMV-гепатитом была отмечена спленомегалия. Как видно из таблицы 1, лишь у пациентов 1 группы регистрировалась гепатоспленомегалия в сочетании с геморрагическим синдромом, признаками портальной гипертензии и фиброза печени, что и определяло тяжесть текущего гепатита.

Анализ биохимических показателей выявил следующие достоверные изменения: повышение активности печеночных ферментов во 2 группе детей преимущественно за счет АлАТ, тогда как в 1 группе цитолиз реализовался посредством увеличения уровня АсАТ, что, вероятно, было связано с постгипоксическими и метаболическими нарушениями, как результат недоношенности и функциональной незрелости органов и систем (табл.2). При HCV-инфекции цитолиз был умеренным.

Выраженная гипербилирубинемия за счет прямой фракции в сочетании с холестазом отмечалась лишь в 1 группе ($p<0,05$). Концентрация общего белка достоверно различалась среди групп в отличие от уровня сывороточного альбумина, однако средние их показатели не превышали нормальных значений.

Результаты морфологического исследования ребенка с клинически манифестной формой НГ подтвердили наличие высокой активности гепатита (А3) и признаков начального фиброза (F1). То есть, морфологические изменения соответствовали НГ, а методом ИЦХ был подтвержден этиологический диагноз CMV-инфекции. Однако к 12 месяцам жизни у данного пациента наблюдалась регрессия фиброза печени по данным эластографии печени, что показывает сложность прогнозирования исхода у больных с НГ посредством ПБП и подтверждает необходимость поиска новых неинвазивных критериев фиброза печени и исхода НГ.

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика больных неонатальным гепатитом в исследуемых группах (при первичном обследовании)

Показатели	Группы больных НГ		
	1 группа CMV n=12	2 группа HCV+CMV, HCV+HBV n=6	3 группа HCV n=12
Возраст, мес.	1,3±0,4	2,8±0,3*	3,1±0,4
Пол, м/ж (абс./%)	7/58,3	2/33,3*	2/16,7
Неблагоприятный акушерский анамнез (абс./%)	11/91,7	2/33,3*	6/50,0**
Вес при рождении, гр.	2135,0±11,3	2764,0±11,5*	3245,0±7,1**
Рост при рождении, см.	44,3±0,8	47,2±0,8*	51,0±0,5**
Срок родов, нед.	33,1±0,6	36,8±0,7*	39,0±0,7**
Геморрагический синдром в анамнезе (абс./%)	5/41,7	0/0*	0/0
Пороки развития внутренних органов (абс./%)	10/83,3	1/16,7*	2/16,7
Желтуха (абс./%)	11/91,7	1/16,7*	0/0**
Ахолия (абс./%)	4/33,3	0/0*	0/0
Уробилия (абс./%)	4/33,3	0/0*	0/0
Гепатомегалия (абс./%)	10/83,3	5/83,3	9/75,0
Гепатомегалия, см	3,1±0,3	1,9±0,3*	1,7±0,3
Спленомегалия (абс./%)	9/75,0	0/0*	0/0
Фиброз печени (абс./%)	6/50,0	0/0*	0/0
Эластография печени, кПа	9,9±1,0	4,3±0,4*	3,8±0,6

* — р 1–2 достоверные отличия ($p<0,05$); ** — р 2–3 достоверные отличия ($p<0,05$).

Таблица 2

Средние биохимические показатели у детей с неонатальными гепатитами в исследуемых группах (при первичном обследовании)

Показатели	Группы больных НГ			
	1 группа CMV n=12	2 группа HCV+CMV, HCV+HBV n=6	3 группа HCV n=12	Возрастные нормы
АлАТ, ед/л	211,0±4,2	316,5±8,6*	144,3±3,1**	5,0-50,0
АсАТ, ед/л	322,0±5,6	273,0±7,6*	124,0±1,8**	5,0-50,0
Общий билирубин, мкмоль/л	231,8±3,6	9,2±0,8*	5,7±0,6	8,5-20,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	159,0±3,2	1,9±0,6*	2,3±0,5**	2,1-5,0
Щелочная фосфатаза, ед/л	848,3±6,4	139,0±6,9*	169,8±7,4**	до 200,0
γ-ГТП, ед/л	497,9±5,8	29,8±3,4*	20,7±1,6**	до 204,0
Общий белок, г/л	58,5±0,8	64,6±1,8*	69,6±1,4**	47-65
Альбумины, %	55,6±1,4	54,2±0,9	55,3±0,7	49-70

* — р 1—2 достоверные отличия (p<0,05); ** — р 2—3 достоверные отличия (p<0,05).

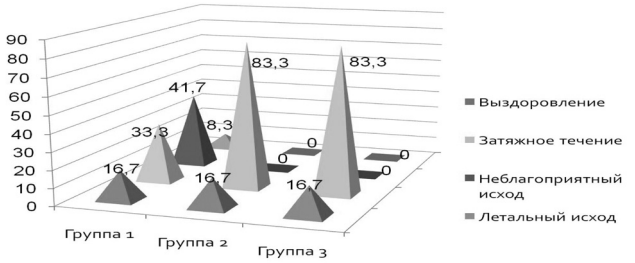


Рис. 2. Исходы НГ различной этиологии к 12 месяцам жизни

Остальным пациентам была выполнена эластография печени. Течение HCV-инфекции, а также HCV в комбинации с CMV (ДНК-вирусной) инфекцией характеризовались отсутствием фибротических изменений печеночной ткани. Исследования, проведенные ранее, показали, что у детей старшего возраста течение микст-гепатита может быть легче, чем моногепатита за счет интерференции вирусов [8]. При изолированном течении CMV-гепатита — фиброз печени наблюдался у каждого второго ребенка, при этом среднее значение эластографии печени составило — 9,9±1,0 кПа (табл. 1), что соответствует выраженному фиброзу (F3) по шкале METAVIR. Из 6 пациентов с НГ CMV-этиологии, у 50,0% был зарегистрирован минимальный и умеренный фиброз (F1-2), у 17,0% — выраженный фиброз (F3) и у 33,0% — цирроз печени (F4). Процент выздоровевших к году жизни не различался и составил во всех группах — 16,7%. Число пациентов с затяжным течением, характеризовавшимся длительным цитолизом и гепатомегалией, во 2 и 3 группах было равно — 83,3%, тогда как в 1 группе превалировал неблагоприятный исход (41,7%) и 1 пациент погиб от полиорганной недостаточности в возрасте 11 месяцев.

Выводы

1. У 84,0% детей с HCV-инфекцией гепатит приобретал первично-хроническое течение, без признаков фиброза печени к 12 месяцам жизни.

2. Сочетанное течение HCV с ДНК-вирусной инфекцией по тяжести и исходам не отличались от изолированного течения гепатита С, однако характеризовались более выраженным цитолизом.

3. НГ CMV-этиологии протекали более тяжело в виде холестатического гепатита с формированием выраженного фиброза в исходе у 25,0% детей.

4. Разработка неинвазивных маркеров фиброза печени с попыткой прогнозирования течения и исхода НГ является приоритетным направлением в детской гепатологии.

Литература

1. Yan, D. Alterations of biliary biochemical constituents and cytokines in infantile hepatitis syndrome / D. Yan [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — № 12(43). — P. 7038—7041.

2. Li, Z.X. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis in children with infant hepatitis syndrome / Z.X.Li [et al.] // World. J. Gastroenterol. — 2006. — № 12(44). — P. 7155—7160.

3. Басараба, Н.М. Врожденный гепатит: современные подходы к диагностике и пути профилактики / Н.М. Басараба // Перинатология и педиатрия — 2009. — № 4(40). — С. 79—83.

4. Каганов, Б.С. Детская гепатология / Б.С. Каганов. — М.: Издательство «Династия», 2009. — С. 440—451.

5. Сурков, А.Н. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени / А.Н. Сурков [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — №2. — С. 31—34.

6. Чуелов, С.Б. Циррозы печени инфекционной природы у детей : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / С.Б. Чуелов. — М., 2009.

7. Bravo, A.A. Liver biopsy / A.A. Bravo // J. Med. — 2001, 344:495 — 500.

8. Горячева, Л.Г. Диагностика различных форм HCV — инфекции у детей / Л.Г. Горячева, И.В. Шилова, А.Л. Мукомолова // Гепатит В, С и D — проблемы диагностики, лечения и профилактики : тезисы докладов V научно-практической конференции. — М., 2003. — С. 65 — 66.

Авторский коллектив:

Ефремова Наталья Александровна — м.н.с. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Горячева Лариса Георгиевна — д.м.н., вед.н.с., руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Рогозина Наталья Васильевна — к.м.н., ст.н.с. отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-16, e-mail: nauka@niidi.ru;

Алексеева Лидия Аркадьевна — д.б.н., вед.н.с., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru;

Бессонова Татьяна Валерьевна — к.м.н., научный сотрудник отдела клинической лабораторной диагностики ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru;

Котив Мария Ярославовна — врач ультразвуковой диагностики отдела функциональных и лучевых методов исследования ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России», СПб, ул. проф. Попова 9, тел.: (812) 234-38-23, e-mail: nauka@niidi.ru.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ В РОССИИ

А.В. Рудакова, А.Н. Усков, С.М. Харит, С.В. Сидоренко
НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

Pharmacoeconomic aspects of vaccination against Pneumococcal Infection in Russia

A.V. Rudakova, A.N. Uskov, S.M. Kharit, S.V. Sidorenko
Scientific Research Institute of Children Infections FMBA, Saint-Petersburg

Резюме. *Профилактика пневмококковой инфекции в России у детей в возрасте до 5 лет крайне актуальна в связи с высокой заболеваемостью и смертностью.*

Цель работы — фармакоэкономическая оценка вакцинации 13-валентной пневмококковой вакциной детей первого года жизни.

Осуществлено моделирование на основе результатов проведенных клинических исследований и эпидемиологических данных. При оценке затрат на терапию пневмококковых инфекций использованы тарифы ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. Анализ проведен с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат) и с учетом социальной перспективы (анализ прямых медицинских и непрямых затрат), горизонт исследования — 10 и 20 лет, а также весь период дожития пациентов.

В случае массовой вакцинации и инвестирования средств в систему здравоохранения на 10 лет, эффективность затрат на 13-валентную пневмококковую вакцину в общей популяции детей до года с учетом популяционного эффекта составляет 44,2 тыс. руб./1 дополнительный год жизни при учете только прямых медицинских затрат.

В случае учета непрямых затрат вакцинация обеспечивает не только снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями, но и экономию в размере 2,1 тыс. руб. на пациента.

При этом в соответствии с рекомендациями ВОЗ эффективным медицинским вмешательством считается такое, при котором коэффициент затраты/эффективность не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения (в России в 2010 г. данная величина составила около 316 тыс. руб.).

Увеличение периода, в течение которого государство готово ждать возвращения средств в систему здравоохранения, приводит к увеличению экономической эффективности вакцинации. Так, при отсутствии учета популяционного эффекта коэффициент «затраты/эффективность» составит при 10-летнем горизонте 505,1 тыс. руб./1 дополнительный год жизни, а при анализе на период дожития пациентов — 100,6 тыс. руб./1 дополнительный год жизни.

Выборочная вакцинация недоношенных детей с гестационным возрастом до 32-х недель также является экономически высокоэффективной вследствие высокого риска пневмококковых инфекций (коэффициент «затра-

Abstract. *Pneumococcal infection prevention in children of the first 5 years of life in Russia is of high importance due to high morbidity and mortality.*

The goal of the study is pharmacoeconomic assessment of first year of life infants vaccination program by 13-valent conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) for both routine vaccination by 3 doses and for selected vaccination of premature (born before 32 week of pregnancy) children by 4 doses.

Modeling based on clinical trials and epidemiology data results has been established. The costs of Medical care have been obtained from the 2011 State Insurance tariff in St.Petersburg. Analysis has been done from the position of the Health Care system (only direct medical costs) and from the social perspective (analysis of direct medical and indirect costs) with 10 and 20 years horizon and for the full length of life.

In routine vaccination scenario and in case of investing to the Health Care system for 10 years cost effectiveness of PCV13 in general population of children including herd effect is 44,2K rubles/1 additional life year gained for direct medical costs only. In direct and indirect costs estimating vaccination is dominating — so, not only decreasing the incidence and morbidity but cost-saving for 2,1K rubles per patient. Study horizon extension (prolongation of the period when the State is ready to wait for the return of investment) is leading to the vaccination cost-effectiveness increase: without herd effect the cost/effectiveness is 505,1K rubles per 1 additional life year gained in 10 years horizon and 100,6K rubles in analysis for the full length of life.

Selected vaccination of premature children is also cost effective as these children are at real high risk for Pneumococcal Infection — efficiency in 10 years horizon for direct medical costs is 131,2K rubles per 1 additional life year gained and for indirect and direct costs is 48,3K rubles per 1 additional life year gained. But it is important to mention that routine vaccination of all children during the first year of life is more efficient due to herd effect starting from the third year of the routine immunization start.

According to the WHO recommendations efficiency of medical interventions can be assessed by comparison with the NDP — in Russia in 2012 this has been 316K rubles per citizen.

Therefore, PCV13 can be recommended for inclusion and addition to the Russian National Immunization Calendar due

ты/эффективность» при 10-летнем горизонте в случае учета только прямых медицинских затрат — 131,2 тыс. руб./1 дополнительный год жизни, при учете не только прямых, но и непрямых затрат — 48,3 тыс. руб./1 дополнительный год жизни).

Однако необходимо отметить, что массовая вакцинация детей до года характеризуется более высокой эффективностью затрат вследствие развития популяционного эффекта, начиная с 3-го года после начала вакцинации.

Таким образом, 13-валентная пневмококковая вакцина может быть рекомендована для включения в национальный календарь профилактических прививок, несмотря на необходимость существенного увеличения бюджетных затрат на вакцинацию. Массовая вакцинация является экономически более эффективной по сравнению с выборочной вакцинацией детей из групп риска и позволит обеспечить экономию бюджетных средств в течение 10-летнего периода времени после начала вакцинации.

Ключевые слова: *пневмококковая инфекция; 13-валентная конъюгированная вакцина; эффективность затрат*

to the high clinical effectiveness with appropriate cost-effectiveness even its' implementation needs significant increase of budget investment to vaccination. Routine vaccination is economically more preferable and efficient in comparison to selected groups' vaccination and will provide the return of investment and budget cost savings in 10 years period from the start.

Key words: *pneumococcal infection; 13-valent conjugated vaccine; cost-effectiveness*

Проблема пневмококковой инфекции у детей до 5 лет в России весьма актуальна. Пневмококк — причина большого количества инвазивных и неинвазивных инфекций (менингит, септицемия, пневмония, средний отит) (рис.). Профилактика пневмококковой инфекции с помощью конъюгированной 13-валентной вакцины — достаточно эффективный вариант вмешательства, направленного как на снижение затрат на терапию заболеваний, вызываемых пневмококком, так и на снижение смертности по этой причине. Это тем более важно, что доля смертности от пневмонии у детей до 5 лет в России — 6%, тогда как в США, Канаде, Германии, Нидерландах и Франции — 1% [1].

Цель исследования — фармакоэкономическая оценка профилактики пневмококковой инфекции путем вакцинации конъюгированной 13-валентной вакциной детей первого года жизни.

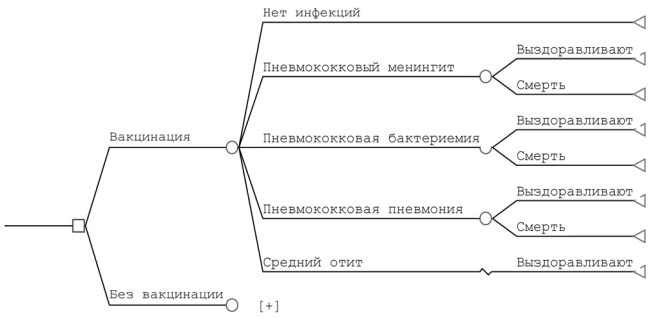


Рис. Модель вакцинации против пневмококковых инфекций

Материалы и методы

Оценка проводилась на основе эпидемиологических данных по России [2]. При расчете предполагали, что частота пневмококкового менингита — 10/100 тыс. детей, пневмококковой бактериемии — 100/100 тыс. детей, пневмококковой пневмонии — 1200/100 тыс. детей, пневмококкового отита — 22000/100 тыс. детей.

Анализ проводился для когорты детей в 1750 тыс. чел. (количество детей до года в РФ) [3].

При моделировании на основе результатов экспертной оценки предполагали, что вакцина снизит частоту пневмококкового менингита и пневмококковой бактериемии в вакцинированной популяции на 80%. Указанная эффективность несколько ниже, чем в странах Западной Европы (97,4%) [4], однако консервативная оценка эффективности взята специально с учетом возможности неполного совпадения спектра серотипов пневмококка в России с серотипами, входящими в 13-валентную вакцину [5]. Предполагали, что частота среднего отита снижается при вакцинации на 7%, а пневмококковой пневмонии — на 10% [4]. Предполагали, что вакцинация с применением 3-х доз вакцины осуществляется у 80% детей в возрасте до года. Аналогичный вариант вакцинации используется в настоящее время в ряде стран Западной Европы, в частности, в Великобритании и Норвегии [6, 7].

Летальность у детей до 5 лет при пневмококковом менингите и пневмококковой бактериемии была принята равной 18%, а при пневмококковой пневмонии — 12%.

Анализ проводился с использованием 10- и 20-летнего горизонта и на весь период дожития вакцинируемых пациентов. При этом предполагали, что продолжительность действия вакцины — 5 лет.

Затраты на вакцинацию 13-валентной пневмококковой вакциной рассчитывали исходя из предполагаемой оптовой стоимости (1 доза — 1500 руб., стоимость введения — 326,46 руб.). Затраты на терапию пневмококковой инфекции соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. [8].

Анализ проводился с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат) и с учетом социальной перспективы (прямые и непрямые затраты).

Анализ проводился в нескольких вариантах: с учетом только прямого эффекта вакцины, то есть влияния на вакцинируемую популяцию, и с учетом непрямого (популяционного) эффекта вакцины, обусловленного снижением носительства пневмококка в вакцинированной популяции. Предварительная оценка величины непрямого эффекта до внедрения программы иммунизации в российской популяции затруднена, а зарубежные данные достаточно противоречивы [7, 14, 15]. На основе экспертной оценки при моделировании предполагали, что непрямой эффект (снижение заболеваемости пневмококковым менингитом и пневмококковой пневмонией на 10%) возникает, начиная с 3-го года после начала вакцинации [4, 9—12]. Возрастание частоты инфекций, вызванных серотипами пневмококка, не входящими в состав 13-валентной вакцины, не учитывали.

При оценке непрямых затрат учитывали выплаты по листкам нетрудоспособности пациентам (при оценке популяционного эффекта) или родителям в период госпитализации ребенка (при оценке прямого эффекта), а также недопроизведенный вследствие преждевременной смерти пациента общественный продукт. При этом учитывалась средняя величина номинальной заработной платы за май 2011 г. в РФ (22520 руб./мес) [13].

Продолжительность жизни и затраты дисконтировались на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Результаты оценки с учетом только прямых затрат (анализ с позиции системы здравоохранения) представлены в табл. 1.

Анализ показывает, что с увеличением горизонта исследования (то есть при допущении возможности инвестирования средств в систему здравоохранения на более длительный срок) коэффициент «затраты/эффективность» (КЗЭ) снижается. Это объясняется тем, что продолжительность жизни в группе вакцинации увеличивается за счет

Таблица 1

Эффективность затрат на 13-валентную пневмококковую вакцину в общей популяции детей в возрасте до 1 года (учет только прямых медицинских затрат)

Параметры	Горизонт — 10 лет	Горизонт — 20 лет	Анализ на период дожития
Учет только прямого эффекта			
Дополнительные затраты (прямой эффект), тыс. руб.	5273771	5273771	5273771
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой эффект), лет	9235	21970	46333
Затраты/эффективность (только прямой эффект), тыс. руб./1 дополнительный год жизни	505,1	211,7	100,6
Учет прямого и популяционного эффекта (популяционный эффект — 10%)			
Дополнительные затраты (прямой эффект), тыс. руб.	5273771	5273771	5273771
Предотвращенные затраты (популяционный эффект), тыс. руб.	2035207	2035207	2035207
Общий объем дополнительных затрат, тыс. руб.	3238564	3238564	3238564
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой эффект), лет	9235	21970	46333
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (популяционный эффект), лет	64087	144653	259160
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой и популяционный эффекты), лет	73322	166623	305493
Затраты/эффективность (прямой и популяционный эффекты), тыс. руб./1 дополнительный год жизни	44,2	19,4	10,6

пациентов, чья смерть от пневмококковой инфекции была предотвращена в течение как минимум 5-летнего действия вакцины (в соответствии с расчетами, при учете только прямого эффекта, при вакцинации 1,4 млн детей будут предотвращены 2095 летальных исхода вследствие пневмококковой инфекции).

Кроме того, один из основных факторов, влияющих на эффективность затрат, — наличие непрямого (популяционного) эффекта. Учет популяционного эффекта влечет за собой снижение КЗЭ снижается при 10-летнем горизонте более, чем в 10 раз по сравнению с учетом только прямого эффекта.

При оценке масштабных проектов, к которым относится программа массовой вакцинации, крайне важен учет не только прямых медицинских, но и непрямых затрат (анализ с учетом социальной перспективы). Его результаты представлены в табл. 2.

Очевидно, что если учитывать непрямой эффект, уже при 10-летней продолжительности исследования программа вакцинации доминирует, то есть обеспечивает не только увеличение продолжительности жизни, но и существенное снижение бремени пневмококковых инфекций.

Если же исходить из оценки только прямого эффекта, при 10-летнем горизонте исследования коэффициент «затраты/эффективность» для 13-валентной вакцины составляет 356,4 тыс. руб./1 дополнительный год жизни.

В настоящее время ВОЗ предлагает в качестве ориентира при отборе медицинских вмешательств для масштабного использования в рамках бюджетного здравоохранения величину коэффициента эффективности затрат, не превышающую валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране [16]. В РФ в 2010 г. эта величина составила около 316 тыс. руб. [3]. Таким образом,

Таблица 2

Эффективность затрат на 13-валентную пневмококковую вакцину в общей популяции детей в возрасте до 1 года (учет прямых и непрямых медицинских затрат)

Параметры	Горизонт — 10 лет	Горизонт — 20 лет	Анализ на период дожития
Учет только прямого эффекта			
Дополнительные прямые затраты (прямой эффект), тыс. руб.	5273771	5273771	5273771
Предотвращенные непрямые затраты вследствие терапии пневмококковых инфекций (прямой эффект), тыс. руб.	1982479	1982479	1982479
Снижение непрямых затрат вследствие предотвращения смерти пациентов от пневмококковых инфекций (прямой эффект), тыс. руб.	0	1241059	7058732
Общий объем дополнительных прямых и непрямых затрат (прямой эффект), тыс. руб.	3291292	2050233	Экономия 3767440
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой эффект), лет	9235	21970	46333
Затраты/эффективность (прямые и непрямые затраты, прямой эффект), тыс. руб./1 дополнительный год жизни	356,4	93,3	Вакцинация доминирует
Учет прямого и популяционного эффекта (популяционный эффект — 10%)			
Общий объем дополнительных прямых и непрямых затрат (прямой эффект), тыс. руб.	3291292	2050233	Экономия 3767440
Предотвращенные прямые затраты (популяционный эффект), тыс. руб.	2035207	2035207	2035207
Предотвращенные непрямые затраты вследствие терапии пневмококковых инфекций (популяционный эффект), тыс. руб.	145208	145208	145208
Снижение непрямых затрат вследствие предотвращения смерти пациентов от пневмококковых инфекций (популяционный эффект), тыс. руб.	4008849	8156482	8156482
Общий объем дополнительных прямых и непрямых затрат (прямой и популяционный эффекты), тыс. руб.	Экономия 2897972	Экономия 8286664	Экономия 14104332
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой эффект), лет	9235	21970	46333
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (популяционный эффект), лет	19226	43396	77748
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации (прямой и популяционный эффекты), лет	28461	65366	124081
Затраты/эффективность (прямые и непрямые затраты, прямой и популяционный эффекты), тыс. руб./1 дополнительный год жизни	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует

КЗЭ для 13-валентной пневмококковой вакцины сопоставим с величиной ВВП, следовательно, вакцина может быть рекомендована для включения в Национальный календарь профилактических прививок России.

Несмотря на четкую экономическую целесообразность в РФ универсальной вакцинации всех детей до года, максимальный риск пневмококковых инфекций отмечается в таких группах риска, как недоношенные дети с гестационным возрастом менее 32-х недель, у которых вероятность инвазивных пневмококковых инфекций в 9,1 раза выше, чем в общей популяции [17].

В связи с этим проведена оценка эффективности затрат на 13-валентную пневмококковую вакцину в данной субпопуляции. При этом предполагалась вакцинация с использованием 4-х доз вакцины и отсутствие популяционного (непрямого) эффекта. Поскольку численность когорты пациентов из данной группы риска варьируется в достаточно широких пределах, анализ проводили в расчете на 1 вакцинируемого. Результаты оценки представлены в табл. 3.

Очевидно, что и при вакцинации только детей из группы риска эффективность затрат на 13-валентную вакцину крайне высока, поскольку у этих пациентов значительно выше риск пневмококковых инфекций.

Однако, если учитывать непрямой эффект — одно из основных преимуществ массовой вакцинации — эффективность затрат на пневмококковую вакцину выше именно в этом случае. Так, коэффициент «затраты/эффективность» для анализа с горизонтом 10 лет, предполагающий только учет прямых медицинских затрат, в этом случае равен 44,2 тыс. руб./1 дополнительный год жизни по сравнению с 131,2 тыс. руб./1 дополнительный год жизни для недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32-х недель.

Эффективность затрат на пневмококковую вакцину с учетом не только прямых, но и непрямых затрат (анализ с учетом социальной перспективы) показывает, что эффективность затрат при выборочной вакцинации детей из группы риска крайне высока — 48,3 тыс. руб./1 дополнительный год жизни, но и при таком варианте анализа массовая вакцинация детей выгоднее — в последнем случае вакцинация является доминирующей альтернативой, обеспечивающей не только снижение заболеваемости и смертности, но и существенную экономию — 2,9 млрд. руб. на всю когорту вакцинируемых детей, или 2,1 тыс. руб. на 1 вакцинируемого в течение 10 лет после вакцинации.

Увеличение временного горизонта исследования (то есть периода, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ожидать возвращения инвестированных средств) во всех случаях влечет за собой повышение эффективности затрат.

Выводы

В настоящее время 13-валентная вакцина может быть рекомендована для включения в Национальный календарь профилактических прививок России и применения у всех детей до года, не имеющих противопоказаний (вакцинация 3-мя дозами), несмотря на необходимость существенного увеличения бюджетных затрат на вакцинацию. При дефиците бюджета возможна вакцинация де-

Таблица 3

Эффективность затрат на 13-валентную пневмококковую вакцину у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32-х недель

Параметры	Горизонт — 10 лет	Горизонт — 20 лет	Анализ на период дожития
Учет только прямого эффекта			
Дополнительные затраты, тыс. руб.	6,30	6,30	6,30
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации, лет	0,048	0,114	0,241
Затраты/эффективность, тыс. руб./1 дополнительный год жизни	131,2	55,2	26,1
Учет прямого и популяционного эффекта (популяционный эффект — 10%)			
Дополнительные прямые затраты, тыс. руб.	6,30	6,30	6,30
Предотвращенные непрямые затраты вследствие терапии пневмококковых инфекций, тыс. руб.	3,98	3,98	3,98
Снижение непрямых затрат вследствие предотвращения смерти пациентов от пневмококковых инфекций, тыс. руб.	0	6,45	36,71
Общий объем дополнительных прямых и непрямых затрат, тыс. руб.	2,32	Экономия 4,14	Экономия 34,40
Дополнительная продолжительность жизни при вакцинации, лет	0,048	0,114	0,241
Затраты/эффективность (прямые и непрямые затраты), тыс. руб./1 дополнительный год жизни	48,3	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует

тей из групп высокого риска (в частности, недоношенных детей с гестационным возрастом до 32-х недель) (вакцинация 4-мя дозами). Высокая экономическая эффективность 13-валентной пневмококковой вакцины продемонстрирована и в том, и в другом случае, однако массовая вакцинация является экономически более эффективной и позволит обеспечить экономию бюджетных средств уже в течение 10-летнего периода времени после начала вакцинации.

Литература

1. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2009. (www.who.int)

2. Брико, Н. Распространенность и возможности профилактики пневмококковых инфекций в мире и России / Н. Брико // Вакцинация. — 2009. — Сентябрь. — www.privivka.ru

3. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат. сб./Росстат. — М. — 2009. — 795 с.

4. Rozenbaum, M. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: an economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines / M. Rozenbaum [et al.] // BMJ. — 2010. — V. 340. — P. 2509—2518.

5. Федосеенко, М.В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции: современный взгляд на проблему / М.В. Федосеенко // РМЖ. — 2009. — Т. 1. — С. 36—41.

6. Vestrheim, D.F. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway / D.F. Vestrheim [et al.] // Vaccine. — 2008. — V. 26. — P. 3277—3281.

7. Health Protection Agency. Cumulative weekly number of reports of invasive pneumococcal disease in England and Wales by epidemiological year July—June. 2009 // www.hpa.org.uk

8. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. (www.spboms.ru)

9. Hubben, G. Enhanced decision support for policy makers using a web interface to health-economic models--illustrated with a cost-effectiveness analysis of nation-wide infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Netherlands / G. Hubben [et al.] // Vaccine. — 2007. — V. 25 (18). — P. 3669—3678.

10. Tilson, L. Economic evaluation of a universal childhood pneumococcal conjugate vaccination strategy in Ireland / L. Tilson [et al.] // Value Health. — 2008. — V. 11 (5). — P. 898—903.

11. Snedecor, S. Transmission-dynamic model to capture the indirect effects of infant vaccination with Prevnar (7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)) in older populations / S. Snedecor [et al.] // Vaccine. — 2009. — V. 27(34). — P. 4694—703.

12. Simonsen, L. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccination of Infants on Pneumonia and Influenza Hospitalization and Mortality in All Age Groups in the United States / L. Simonsen [et al.] // mBio. — 2011. — V. 2: e00309-10.

13. Занятость и безработица в мае 2011 г. // www.gks.ru

14. Rodenburg, G.D. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands / G.D. Rodenburg [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2010. — V. 16. — P. 816—823.

15. Lepoutre, A. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001—2006 / A. Lepoure [et al.] // Euro Surveill. — 2008. — V. 13. — P. 18962.

16. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

17. Pelton, S. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children / S. Pelton, J. Klein // Pediatrics. — 2002. — V. 110 (4). — P. 805—814.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — с.н.с. отдела организации медицинской помощи НИИДИ, д. фарм.н., доцент, тел. 8-921-908-73-49; e-mail: rudakova_a@mail.ru;

Усков Александр Николаевич — руководитель отдела организации медицинской помощи НИИДИ, ведущий научный сотрудник, д.м.н., доцент, тел. 8-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com;

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ, ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор, тел. 8-905-213-53-23, e-mail: Kharit-s@mail.ru:

Сидоренко Сергей Владимирович — руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии НИИДИ, ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор, тел. 8-963-316-08-08, e-mail: sidorserg@gmail.com.

ОСТРЫЕ ТОНЗИЛЛИТЫ У ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Ю.П. Финогеев[1], Д.А. Павлович[2], С.М. Захаренко[1], В.Ф. Крумгольц[1]
[1] *Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург*
[2] *Отдел здравоохранения Администрации Пушкинского района, Санкт-Петербург*

Acute tonsillitis at infectious patients

Y.P. Finogeev[1], D.A. Pavlovich[2], S.M. Zakharenko[1], V.F. Krumgolts[1]
[1] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg
[2] Department of Health Administration of Pushkin District, Saint-Petersburg

Резюме. *Обследовано 1824 больных дифтерией, лечившихся в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в 1993—1994 гг. и более 500 пациентов, направленных в поликлинику с диагнозом «ангина». На основе литературных данных и собственных наблюдений исследована этиология острых тонзиллитов. Бактериальные тонзиллиты необходимо лечить антибиотиками, чем и важна этиологическая расшифровка этих заболеваний. Стрептококковый тонзиллит всегда должен быть синдромом ангины как опорно-диагностический признак. При остальных нозологических формах поражение небных миндалин следует называть «тонзиллит». Ангина как β-гемолитический стрептококк группы А инфекция признана ведущей в развитии ревматической лихорадки.*

На основании большого клинического материала кратко разобраны клинические проявления различных форм дифтерии с пленчатым тонзиллитом и отмечена клиника вирусных тонзиллитов. Представлены также инфекционные болезни с синдромом тонзиллита как терапевтические и хирургические «маски» инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: *тонзиллит, ангина, дифтерия, стрептококк.*

Abstract. *We examined 1824 patients with diphtheria treated in Clinical Infectious Diseases Hospital Botkin (St. Petersburg) in 1993 — 1994, and more than 500 patients referred to the clinic with a diagnosis of «angina». Based on published data and our own research observations investigated the etiology of acute tonsillitis. Bacterial tonsillitis should be treated with antibiotics, and this is important aetiological interpretation of these diseases. Streptococcal tonsillitis should always be a sore throat syndrome as a diagnostic sign of support. For other forms of lymphoma lesion of the tonsils should not be defined as «angina», and called «tonsillitis». Angina as β-hemolytic streptococcus group A infection is recognized as the leader in the development of rheumatic fever.*

On the basis of a large clinical material briefly analyzed the clinical manifestations of various forms of diphtheria with membranous tonsillitis. Also presented with a syndrome of infectious diseases as tonsillitis, therapeutic and surgical «mask» of infectious diseases.

Key words*: tonsillitis, sore throat, diphtheria, streptococcus.*

Введение

При развитии острого воспаления глотки врач неизбежно вынужден принимать решение о необходимости назначения этиотропных препаратов. С этой точки зрения важно провести дифференциальный диагноз между вирусным и бактериальным тонзиллитом, поскольку при бактериальной этиологии требуется назначение адекватной антибиотикотерапии.

Наиболее частой и значимой причиной бактериальных тонзиллитов являются β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА). Острый стрептококковый тонзиллит с поражением небных миндалин принято называть ангиной, это заболевание уже в периоде ранней реконвалесценции может сопровождаться возникновением метатонзиллярных заболеваний. Воспаление небных миндалин при других болезнях именуется тонзиллитом как синдром. На догоспитальном этапе врач любой специальности может провести дифференциальный диагноз между ангиной, дифтерией, вирусными фарингитами, а также хирургическими и терапевтическими масками инфекционных тонзиллитов. Врачи общей практики, семейные врачи, молодые инфекционисты и др. должны помнить, что фибринозный, пленчатый налет — кардинальный достоверный симптом дифтерии. Лабораторное обнаружение стрептококка А — ключевой вопрос правильного диагноза. При обнаружении БГСА устанавливается диагноз ангины (стрептококкового тонзиллита\фарингита), при исключении — выставляется диагноз острого тонзиллита\фарингита неуточненного [1].

Материалы и методы

Обследовано 1824 больных дифтерией, лечившихся в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в период

эпидемического подъема заболеваемости этой инфекцией в 1993—1994 гг. [6]. Кроме того, ЛОР-специалистом Н.Д. Ионовой любезно представлены материалы по обследованию в амбулаторных условиях более 500 пациентов, направленных к врачу с диагнозом «ангина».

Результаты и обсуждение

Острое воспаление небных миндалин и/или фарингеальной области является одним из наиболее распространенных заболеваний среди населения всех возрастных групп. Многие бактериальные и вирусные микроорганизмы ответственны за развитие данной патологии. Наиболее частые инфекционные агенты, вызывающие острое воспаление глотки, представлены в табл. 1 [1].

Таблица 1

Микроорганизмы, ответственные за развитие острой инфекции глотки [1]

Микроорганизмы	Заболевания/синдромы
Бактерии:	
Streptococci group A	Тонзиллит, скарлатина
Streptococci groups C, G	Ангина Винсента
Mixed Anaerobes	Тонзиллит, скарлатиноподобная сыпь
Neisseria gonorrhoeae	Тонзиллит, гонорея
Corynebacterium diphtheriae	Дифтерия
Arcanobacterium haemolyticum	Скарлатиноподобная сыпь
Yersinia enterocolitica	Энтероколит
Yersinia pestis	Чума
Francisella tularensis	Туляремия (орофарингеальная форма)
Вирусы:	
Rhinovirus	Ринит
Coronavirus	Ринит
Adenovirus	Фарингит, конъюнктивит
Herpes simplex virus types 1,2	Гингивостоматит
ParaInfluenza virus	Острое респираторное заболевание
Epstein-Barr virus	Инфекционный мононуклеоз
Cytomegalovirus	Цитомегаловирусный мононуклеоз
HIV	Первичная ВИЧ-инфекция
Influenza A,B	Грипп
Микоплазмы:	
Mycoplasma pneumoniae	Пневмония, бронхит
Хламидии:	
Chlamydia psittaci	Острое респираторное заболевание, пневмония
Chlamydia pneumoniae	Пневмония

При развитии острого воспаления глотки чрезвычайно важно провести дифференциальный диагноз между вирусной этиологией данного заболевания, при которой системная антибиотикотерапия не показана, и бактериальным тонзиллитом, требующим назначения антибактериальных препаратов. Наиболее частой и значимой бактериальной причиной таких состояний являются β-гемолитические стрептококки группы А (БГСА). Такая нозологическая форма носит название «ангина».

Большое социальное и медицинское значение БГСА-инфекции обусловлено быстрым ее распространением и высокой контагиозностью, а также развитием гнойных и негнойных осложнений, сопровождающихся высокой инвалидизацией и смертностью.

Признание этиологической роли БГСА в возникновении и развитии острой ревматической лихорадки и его влияния на дальнейшее прогрессирование ревматического процесса лежит в основе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на борьбу с этим заболеванием и определяет важность своевременной диагностики и назначения соответствующей антибиотикотерапии острого БГСА-тонзиллита.

К сожалению, нет строго специфических клинических симптомов, указывающих на этиологию острого тонзиллита. Необходимо помнить, что такие признаки, как охриплость голоса, кашель, слезоточивость и ринит, чрезвычайно редко сопровождают А-стрептококковую инфекцию глотки и, как правило, характерны для вирусного поражения. Увеличение передних шейных лимфатических узлов у многих детей может наблюдаться и без воспалительных явлений в глотке, однако болезненность регионарных лимфатических узлов является характерным клиническим признаком действительной А-стрептококковой инфекции.

Таким образом, ангина — острое инфекционно-аллергическое заболевание, вызываемое БСГА, когда воспалительные изменения выражены преимущественно в небных миндалинах. Процесс может локализоваться и в других лимфоидных тканях глотки — в язычных, гортанных, носоглоточных миндалинах; им соответствуют язычные, гортанные и ретроназальные (носоглоточные) ангины. Воспаление миндалин нестрептококковой природы носит название «тонзиллит» (табл. 2, 3).

Исторически сложилось так, что некоторые нозологические формы и синдромы авторами, впервые их описавшими, были названы «ангинами», что сохраняется до сих пор: ангина Симановского — Плаута — Венсана, ангина Дюге, ангина Людвига и пр. (Н.П. Симановский, 1854—1922, отечественный оториноларинголог; Playt, 1958—1928, немецкий врач; Vincent, французский бактериолог;

Дюге, 1837—1914, французский врач; Людвиг, 1780—1851, немецкий хирург).

Таблица 2

Клинические признаки, характерные для острого БГСА-тонзиллита и нестрептококковой инфекции глотки [1]

Клинические признаки	БГСА-тонзиллит	Нестрептококковая инфекция глотки
Возраст	5—15 лет (наиболее часто)	Любой возраст
Начало заболевания	Внезапное	Более постепенное
Лихорадка	Высокая (T > 38°C)	Преимущественно субфебрильная температура
Клинические признаки воспаления глотки	Гиперемия, отечность фарингеальной области и миндалин, увеличение миндалин, гнойный экссудат, точечные геморрагии на мягком небе	Гиперемия фарингеальной области
Другие признаки	Болезненность передних шейных лимфатических узлов	Кашель Охриплость голоса Конъюнктивит Диарея Ринит

Таблица 3

Осложнения БГСА-тонзиллита

Гнойные осложнения (являются редкими, но чрезвычайно опасными, нередко сопровождаются полиорганной недостаточностью и высокой смертностью, превышающей 30%)	**Негнойные осложнения**
Перитонзиллярный или ретрофарингеальный абсцесс	Острая ревматическая лихорадка
Мастоидит	Острый гломерулонефрит
Менингит	
Некротизирующий фасциит	
Стрептококковый миозит	
Стрептококковый токсический шокоподобный синдром	

Основными возбудителями других инфекционных тонзиллитов являются патогенные и условно-патогенные кокки: стафилококки, пневмококки и др. В последние годы увеличилось число тонзиллитов, в развитии которых принимают участие условно-патогенные бактерии родов моракселла, ацинетобактерии, клебсиелла, листерия и др. Не менее часто встречаются вирусные тонзиллиты, возбудителями которых являются аденовирусы и герпесвирусы. Ангина Симановского — Плаута — Венсана вызывается симбиозом фузоспириллезной флоры полости рта. Встречаются и паразитарные тонзиллиты, возбудителями которых являются амебы ротовой полости, и грибковые ангины (кандидомикозы, лептотрихозы).

По фарингоскопической картине различают: 1 — катаральную, 2 — фолликулярную, 3 — лакунарную, 4 — фибринозную, 5 — герпетическую, 6 — флегмонозную (интратонзиллярный абсцесс), 7 — язвенно-некротическую, 8 — смешанную формы [4].

По этиологии выделяют: 1 — бактериальные, 2 — вирусные (аденовирусные, герпесвирусные), 3 — вирусно-бактериальные, 4 — ангина Венсана, 5 — грибковые тонзиллиты, 6 — паразитарное воспаление миндалин. Различают первичные и вторичные тонзиллиты (при острых инфекционных заболеваниях — кори, скарлатине, дифтерии, сифилисе, инфекционном мононуклеозе и т. д.), и при заболеваниях системы крови [1].

Гетерогенность возбудителей обусловливает многообразие клинических проявлений. Основными общими симптомами являются: боли в горле при глотании, недомогание, повышение температуры тела, головная боль, симптомы интоксикации. Выраженность симптомов обусловливается вирулентностью (патогенностью) возбудителя и состоянием реактивности организма.

При дифференциальной диагностике особое внимание обращается на диагностику дифтерии как часто тяжелого заболевания [5, 6].

В МКБ X различают следующие диагнозы острых тонзиллита и фарингита:

— J02.0 Острый стрептококковый фарингит

— J02.8 Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями

— J02.9 Острый фарингит неуточненный

— J03.0 Острый стрептококковый тонзиллит (ангина)

— J03.8 Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями

— J03.9 Острый тонзиллит неуточненный

Таким образом, лабораторное определение стрептококка А — ключевой вопрос. БГСА либо должен быть определен — выставляется диагноз стрептококковой ангины (тонзиллита/фарингита), либо исключен — выставляется диагноз острого тонзиллита/фарингита неуточненного. В поликлинической практике из 500 больных, направленных с диагнозом «ангина», стрептококковый тонзиллит (ангина) был выявлен только в 65% случаев. Данное правило поддерживается требованиями руководящих документов, согласно которым больному с острым тонзиллитом (ангиной) в обязательном порядке должна быть проведена бактериологическая диагностика для определения β-гемолитического стрептококка группы А и исследование слизи и гноя с миндалин на коринебактерии дифтерии.

Особо важно своевременно выявить тонзиллит при дифтерии, что определит неотложную терапию при этом заболевании [7].

В последнее время рядом авторов вместо термина «дифтерия зева» предложен термин «дифтерия ротоглотки». Так, согласно Парижской, Базельской, Иенской анатомическим номенклатурам, зев (fauces) — «задний суженный отдел ротовой полости, посредством которого она сообщается с глоткой. Зев образован: сверху задним краем мягкого нёба, по сторонам — нёбно-глоточной и нёбно-язычной дужками (передние и задние дужки и нёбные миндалины) и снизу верхней поверхностью корня языка»; ротоглотка (ротовая часть глотки — pars oralis pharyngis) — «средняя часть глотки (между уровнями твёрдого нёба и верхнего края надгортанника), спереди граничит с зевом, через который она сообщается с полостью рта, носа, гортани».

Различают типичные и атипичные формы дифтерии. Типичные сопровождаются фибринозным характером воспаления (с образованием фибринозной плёнки), а атипичные — катаральным (без налёта). При типичной дифтерии различают локализованные и распространённые формы заболевания. При локализованной дифтерии фибринозный налёт ограничивается поверхностью поражённого органа, а при распространённой — выходит за пределы поражённого органа. Отдельно выделяют токсическую дифтерию, сопровождающуюся выраженной интоксикацией, а также токсическим отёком подкожной клетчатки вокруг патологического очага [3, 6].

Локализованные формы (кроме дифтерии гортани) отнесены к лёгким, распространённые — к среднетяжёлым, токсические — к тяжёлым. Кроме того, отдельно выделяют комбинированную форму, протекающую с поражением двух и более анатомически отдаленных органов.

Помимо этого выделяют острое, подострое, рецидивирующее, хроническое течение дифтерии. В последние годы описано генерализованное течение дифтерии — развитие дифтерийного сепсиса у больных с сопутствующими заболеваниями внутренних органов и хроническим алкоголизмом.

Дифтерия зева является наиболее частой формой заболевания у взрослых, так из 1824 больных дифтерией, включенных нами в анализ и находившихся на лечении в Клинической больнице им. СП. Боткина (Санкт-Петербург) в 1993 году, у 1674 пациентов (91, 78%) диагностирована именно эта форма дифтерии.

Обычно она проявляется различной выраженности клиническими проявлениями: атипичной (с катаральным характером воспаления поражённых тканей) или типичной (с образованием фибринозных плёнок на месте расположения дифтерийного процесса). Типичная дифтерия зева протекает в лёгкой (локализованной — островчатой или плёнчатой), среднетяжёлой (распространённой) и тяжёлой (токсической) формах. По различным данным катаральная дифтерия зева у взрослых диагностируется у 15—24%, островчатая — у 29—34%, плёнчатая — у 15—30%, распространённая — у 7—30% и токсическая — у 2,2—21,5% больных [6, 7].

При *катаральной форме дифтерии зева*, в отличие от ангины, отмечается умеренная общая интоксикация (недомогание, повышенная утомляемость), кратковременная субфебрильная температура тела, незначительные боли в горле при глотании, гиперемия нёбных миндалин, увеличение до 1,0 см и относительная безболезненность углочелюстных лимфатических узлов, нарастание титра антитоксина в сыворотке крови, в части случаев возможно бактериологическое выделение возбудителя из материала со слизистой оболочки ротоглотки. Диагноз катаральной формы дифтерии может быть поставлен только в эпидемическом очаге этой инфекции.

Катаральное воспаление — это начальная стадия воспалительного процесса любой этиологии. Иногда так называемая катаральная форма может быть продромальным периодом, так как в ряде случаев удавалось проследить прогрессирование процесса и появление типичных фибринозных налётов в виде островков или сплошной плёнки в последующие дне болезни.

Локализованная дифтерия зева диагностируется при постепенном (72,5%) или остром (27,5%) начале болезни, умеренно выраженной общей интоксикации (общая слабость, тяжесть в голове, нарушение аппетита, вялость), температуре тела 37,5—38,0°С (в ряде случаев до 39,5°С). При островчатой или плёнчатой формах дифтерии умеренная (75,8%) или значительная (24,2%) боль в горле при глотании, неяркая, застойная гиперемия тканей зева, типичный фибринозный (66,7%), не выходящий за пределы нёбных миндалин и носящий островчатый (до 5 мм в диаметре) или плёнчатый характер налёт, увеличение до 1,0—2,0 см и болезненность углочелюстных лимфатических узлов, изменения периферической крови (умеренный лейкоцитоз, нейтрофилёз, повышение СОЭ).

При островчатой дифтерии налёты в первые сутки нежные, тонкие, «паутинообразные», легко снимаются тампоном, поверхность после удаления плёнки не кровоточит. Налёты после снятия появляются вновь, уплотняются, выступают над уровнем миндалин. При плёнчатой дифтерии зева налёты появляются также уже в первый день болезни, имеют беловато-жёлтую окраску, легко снимаются, поверхность нёбных миндалин не кровоточит. На вторые сутки налёт уплотняется,

выступает над поверхностью нёбных миндалин. При насильственном отторжении плёнки на поверхности миндалин появляются кровоточащие эрозии. Плёнка, помещённая в сосуд с водой, тонет, не растворяется и не теряет свою форму, между двумя шпателями не растирается.

При своевременной специфической терапии через 1—2 суток от начала лечения налёты начинают истончаться, «таять» под действием сыворотки и на 2—3 сутки миндалины очищаются от налётов.

У 33,3% больных с локализованной дифтерией зева наблюдается атипичный гнойно-фибринозный, исходящий из лакун, налёт. Таким больным, как правило, ошибочно устанавливался первичный диагноз лакунарной ангины, и только на 3—4 сутки после микробиологического выделения Corynebacterium diphtheriae диагностировалась локализованная форма дифтерии зева.

Продолжительность сохранения налётов у больных, которые не получили специфической сыворотки, — до 10—14 и более дней. При раннем введении сыворотки эффект «таяния» налётов продолжается до 3—5 дней от момента введения сыворотки.

В 42,51% случаев токсическая дифтерия зева протекала в субтоксической, в 21,16% — в токсической I степени, в 27,54% — в токсической II степени и в 7,78% — в токсической III степени формах (6). При токсической дифтерии зева отмечалась резко выраженная общая инфекционная интоксикация (общая слабость, головная боль, отсутствие аппетита, бледность кожи, тошнота), повышение температуры тела до 39,0—40,0°С, выраженный плёнчатый тонзиллит, значительная (87,8%) или умеренная (12,2%) боль в горле при глотании, сухость во рту, синюшно-застойная гиперемия и выраженный отёк тканей глотки, а также типичные фибринозные налёты, выходящие за пределы нёбных миндалин. Углочелюстные лимфатические узлы были увеличены до 3,0—4,0 см в диаметре. Отмечался отёк подкожной клетчатки шеи. Практикующим врачам следует помнить, что при субтоксической форме отёк подчелюстной области односторонний, при токсической I степени — отёк двухсторонний, распространяющийся до щитовидного хряща, при токсической II степени — до ключиц, а при токсической III степени — на грудную клетку, в части случаев на заднюю поверхность шеи и спину).

Дифференциальный диагноз при синдроме тонзиллита включает и менее известные заболевания, часть из которых приведена ниже.

Язвенно-некротическая ангина Симановского – Плаута – Венсана. При ней отсутствует интоксикация, боль при глотании незначительная, процесс обычно односторонний. Местные проявления представляют собой кратерообразное углубление на миндалине, чаще в верхнем полюсе. Язва покрыта рыхлым творожистым налётом желтовато-грязного или зеленоватого цвета, при попытке снять налёт легко кровоточит.

Ангина Дюге. Это набухание нёбных миндалин и дужек с появлением на них мелких округлых язвочек с серовато-белым цветом дна, иногда наблюдающееся при брюшном тифе.

Инфекционный мононуклеоз (моноцитарная ангина, болезнь Филатова, болезнь студентов, железистая лихорадка и др.). Это острая инфекционная болезнь, вызываемая вирусом Эпштейна — Барр, с преимущественно воздушно-капельным путём передачи возбудителя инфекции, характеризующаяся поражением системы мононуклеарных фагоцитов и протекающая с лихорадкой, тонзиллитом, полиаденитом, гепатолиенальным синдромом, лейкоцитозом с преобладанием базофильных лейкоцитов (атипичные мононуклеары). Тонзиллит при инфекционном мононуклеозе может быть катаральным, фолликулярным, лакунарным и язвенно-некротическим. У некоторых больных наблюдаются полиморфная сыпь или желтуха.

Кандидоз полости рта. Общая интоксикация отсутствует, редко наблюдается субфебрильная температура тела. Болевой реакции нет. При осмотре слизистая зева обычной окраски. При дрожжевых грибках налёты белого цвета, помимо миндалин располагаются на слизистых рта, глотки, щёк и языка, разнообразны по величине и форме, рыхлые, легко снимаются. Течение грибковых поражений длительное.

Болезни крови (острый лейкоз, агранулоцитоз). Острый лейкоз и агранулоцитоз отличаются длительным течением и лихорадкой, сопровождающейся большими суточными размахами температуры тела, с ознобами и обильным потоотделением, сравнительно поздним присоединением некротического тонзиллита (на 5—7-е сутки заболевания), геморрагической сыпью, гепатолиенальным синдромом, а также характерными изменениями картины периферической крови (при лейкозах — гиперлейкоцитоз или нормоцитоз с преобладанием высокодифференцированных и молодых клеток при отсутствии переходных; при агранулоцитозе — лейкопения с одновременным резким снижением числа нейтрофилов).

Сифилис. Первичный сифилис — формирование твёрдого шанкра в месте первичного внедрения возбудителя. Вначале появляется красноватое пятно, которое принимает вид папулы с последующим возникновением поверхностной эрозии или язвы. Твёрдый шанкр выглядит как округлая или овальная эрозия, поверхностная язва с чёткими ровными границами, блюдцеобразной формы, с гладким блестящим розовым дном. Через несколько дней поверхность шанкра может приобрести

сероватый цвет. Островоспалительные явления вокруг шанкра отсутствуют, отмечается скудное серозное отделяемое. В основании первичного аффекта имеется инфильтрат плотноэластической, хрящевидной консистенции, безболезненный при надавливании шпателем и характеризуется отсутствием болей при глотании. При присоединении вторичной инфекции шанкр приобретает отёчность, отделяемое становится гнойным или серозно-гнойным, появляется болезненность в месте шанкра и регионарных лимфатических узлов.

Шанкр-амигдалит проявляется односторонним увеличением миндалины, её значительной плотностью без дефекта на поверхности. Увеличенная гиперемированная миндалина заслоняет просвет зева, может вызвать изменение голоса, болезненна при глотании. Типичен специфический подчелюстной и шейный лимфаденит, односторонний, нередко болезненный.

Папулёзные сифилиды развиваются во вторичном периоде сифилиса, обычно располагаются на миндалинах (как правило, одностороннее поражение), реже — на твёрдом и мягком нёбе, губах, дёснах, языке, достигают 1—1,5 см в диаметре. Центральная часть папул приобретает сероватобеловатый оттенок, по периферии окружена узкой каемкой синюшно-красноватого цвета. Папулёзные сифилиды выступают над уровнем слизистой, плотны, не снимаются шпателем, что придаёт им сходство с дифтерийными налётами. Процесс течёт неделями, без интоксикации, болей при глотании. Регионарные лимфатические узлы увеличены, плотны, безболезненны.

Ангинозная форма туляремии. При ней миндалины не отёчны, налёт не возвышается над поверхностью миндалин, отмечается значительное увеличение лимфатических узлов с формированием шейного бубона.

Распространенную дифтерию зева следует отличать от *афтозного стоматита*. Вызывается вирусом простого герпеса или некоторыми штаммами энтеровирусов (герпангина). Вначале — красные пятна, затем везикулы, эрозии, поверхностные некрозы, пропитанные фибрином. Процесс локализуется на миндалинах и других участках полости рта. Характерна выраженная длительная лихорадка, слюнотечение, болевой синдром с отказом от приёма пищи.

Болезнь Бехчета (H. Behcet, 1889—1948, турецкий дерматолог). Встречается у молодых мужчин, характеризуется афтозно-язвенным некрозом слизистой зева, ротовой полости, глотки с одновременным поражением слизистой глаз и гениталий. Хроническая рецидивирующая болезнь вследствие нарушений в иммунной системе. Наблюдается преимущественно на Ближнем Востоке и в Азии.

Туберкулёз миндалин. Проявляется казеозными язвами с фибринозно-некротическим налётом на миндалинах. Иногда — бугорки на слизистой зева. Регионарные подчелюстные и шейные лимфоузлы увеличены в виде пакетов, болезненны при пальпации и спаяны между собой. У больных обычно выявляется туберкулёз лёгких или гортани.

Токсические или химические ожоги слизистых. Характеризуются тем, что процесс охватывает слизистую губ, щёк, языка, иногда лица. Ожог сопровождается резкими болями. Ожоговая ткань приобретает серовато-белый цвет, она возвышается над здоровой тканью.

Токсическую дифтерию необходимо дифференцировать с **паратонзиллярным абсцессом.** Обычно это осложнение ангины сопровождается второй волной лихорадки. При дифтерии болевой синдром менее выражен, хотя может быть даже тризм, однако эти симптомы постепенно ослабевают, несмотря на прогрессирование отёка и налётов (в результате анальгезирующего действия токсина). При паратонзиллярном абсцессе болевой синдром в динамике нарастает, при пальпации выражен тризм жевательной мускулатуры. Облегчение наступает при вскрытии абсцесса. Характерен односторонний отёк, нет соответствия налета и отёка — увеличение отёка не сопровождается переходом налёта с миндалин на мягкое нёбо; налёт вообще может отсутствовать.

Паротит эпидемический (заушница, свинка). Это острая инфекционная болезнь, вызываемая вирусом паротита, передающаяся воздушно-капельным путём; характеризуется воспалением околоушных желёз, реже — яичек и других желёз, иногда с поражением нервной системы, поджелудочной железы. При паротите боль при жевании, при дифтерии — при глотании. Боль резко выражена впереди и позади мочки уха при надавливании (симптом Филатова). При одностороннем поражении слюнных желёз больной наклоняет голову в сторону поражения. Большое диагностическое значение имеет симптом Мурсу — воспалительная реакция слизистой оболочки в области выводного протока поражённой околоушной железы.

Ангина Людвига. Это гнилостно-некротическая флегмона поднижнечелюстного пространства, распространяющаяся с вовлечением подъязычного и подбородочного пространства. Проявляется припухлостью в подчелюстной области, которая может спускаться на шею и подниматься на лицо. Имеется инфильтрация и отёк тканей дна полости рта, просвет зева сужен, подъязычное пространство покрыто фибринозным налётом. Глотание невозможно, голос хриплый. В отличие от дифтерии отек мягких тканей имеет деревянистую плотность, кожа над отёком вначале бледная, а затем покрывается красными и багрово-синюшными пятнами.

Круп (от шотланд. croup — каркать) — острая обструкция верхних дыхательных путей в области гортани, характеризующаяся лающим кашлем с затруднённым и шумным дыханием, развивается при некоторых инфекционных заболеваниях.

Хронический тонзиллит несомненно труден для дифференциальной диагностики ангины, особенно повторной. Однако хронический тонзиллит протекает в виде периодических обострений и ремиссий. Обострения провоцируются перенесенными ОРЗ или другими заболеваниями. Отмечаются общая слабость, субфебрилитет, утомляемость, неприятные ощущения в области сердца. В патогенезе хронического тонзиллита определенная роль принадлежит снижению местной резистентности и общей реактивности организма [4].

Некоторые синдромы при острых тонзиллитах

Захорского синдром (herpangina) — инфекционное (Коксаки-вирус подгруппы А) заболевание с катаральной ангиной и герпетиформными высыпаниями на небе и зеве: кратковременная интермиттирующая лихорадка, нехарактерные общие симптомы, боль в горле при глотании, пузырьки с последующими изъязвлениями на миндалинах, небных дугах и мягком небе; окружность пузырьков гиперемирована. Региональные лимфатические узлы не увеличены; часто (но необязательно) — конъюнктивит; боль в мышцах и в животе, понос. Течение доброкачественное. Срок инкубации 2—6 дней. Преимущественно болеют дети.

Клейншмидта синдром — своеобразная форма течения инфлюэнцы: острое начало болезни с лихорадкой, болями в горле и затылочной ригидностью; через некоторое время присоединяется стеноз трахеи с инспираторным стридором; расширены границы сердца, шум трения перикарда. При пункции полости перикарда получают серозно-гнойный или гнойный экссудат. Кроме того, часто отмечается плевропневмония или гнойный плеврит. Обычно позже присоединяется гнойный менингит с помрачением сознания и расстройствами кровообращения. Прогноз сомнительный, особенно в случаях менингеальной инфекции.

Лутца – Сплендоре – Алмейда синдром — южноамериканский бластомикоз: болезнь вызывается грибом Blastomyces brasiliensis, наблюдается преимущественно у мужчин-садоводов, главным образом в Бразилии. Около рта, носа, и на слизистой оболочке щек появляются узелки, которые позднее изъязвляются; процесс в дальнейшем затрагивает регионарные лимфатические узлы, где появляются гнойные фистулы; нередко диссеминация гематогенным или лимфогенным путем во внутренние органы (преимущественно пищеварительного тракта).

Майергофера синдром — синдром 3—4-го дня продромального периода кори: припухлость лимфоузлов (полиаденит), боль в илеоцекальной области (псевдоаппендицит), катаральная либо фолликулярная ангина.

Пирингера синдром — подострый доброкачественный негнойный лимфаденит преимущественно области шеи: обычно наблюдается у больных с рецидивирующими ангинами и ревматоидными суставными симптомами в анамнезе; лимфатические узлы шеи и затылка постепенно размягчаются и увеличиваются, достигая величины грецкого ореха; самочувствие не нарушается; обычно лихорадка не наблюдается. В крови значительно повышено количество β- и γ-глобулинов; количество общего белка нормальное. Прогноз благоприятный; в течение нескольких месяцев симптомы болезни исчезают.

Пфайффера синдром (I) — острое доброкачественное вирусное заболевание с поражением лимфатической ткани: атипичная острая лихорадка длительностью 1—3 недели; генерализованное или региональное увеличение лимфатических узлов; увеличение селезенки и печени; в крови лейкоцитоз (10—40 тыс. в 1 мкл); 40—90% моноцитов или моноцитоидных клеток. Болезнь часто начинается с катаральной, лакунарной или язвенно-некротической ангины; нередко наблюдаются атипичные (менингеальные, кардиальные, печеночные, абдоминальные) формы; время инкубации 4—15 дней. Наблюдаются рецидивы. Нередки высыпания, напоминающие крапивницу, корь, скарлатину.

Пфайффера синдром (II) — появление легкого кашля, боли при глотании и боли по средней линии живота, что возможно указывает на увеличение околопищеводных, заднетрахеальных и брыжеечных лимфоузлов при инфекционном мононуклеозе.

Пфайффера синдром (III) — лихорадка, незначительно выраженный понос, увеличение печени и селезенки как проявление изолированного увеличения брыжеечных лимфоузлов при инфекционном мононуклеозе.

Рудзитиса синдром — симптомокомплекс в случаях очаговой инфекции: дентальный или тонзиллярный очаг инфекции, регионарный (преимущественно субмандибулярный) лимфаденит, фолликулиты лица и (или) туловища.

Тонзиллокардиальный синдром — симптомы миокардиодистрофии у больного хроническим тонзиллитом, обусловленные интоксикацией.

Выводы

Таким образом, при самых различных заболеваниях встречаются одинаковые патолого-анатомические изменения в области глотки и

миндалин, входящих в состав кольца Вальдеера — Пирогова. Анализ врачебных ошибок в диагностике ангины свидетельствует, что одной из причин является незнание врачами ряда форм тонзиллитов, в частности, синдрома тонзиллита при неинфекционных заболеваниях. Врачи общей практики, терапевты, педиатры склонны почти любую гиперемию ротоглотки в сочетании с хотя бы минимальными изменениями небных миндалин трактовать как ангину.

Практикующим врачам следует помнить, что острое воспаление небных миндалин и/или фарингеальной области вызывается многочисленными бактериальными и вирусными агентами. Не всегда по клиническим признакам можно предположить этиологию тонзиллитов, особенно в начальном периоде заболевания.

Наиболее частой причиной острого бактериального тонзиллита — ангины — является β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). Гнойные и негнойные осложнения ангины часты и сопровождаются высокой частотой инвалидизации. Воспаление небных миндалин при других инфекционных (не БГСА-этиологии) заболеваниях следует называть тонзиллитом (дифтерия, инфекционный мононуклеоз, туляремия, скарлатина, цитомегаловирусный мононуклеоз и др.). Дифференциальный диагноз острых тонзиллитов при инфекционных заболеваниях имеет особое значение на догоспитальном этапе. При любом заболевании с синдромом тонзиллита необходимо исследовать материал (слизь, гной) с миндалин на коринебактерии дифтерии и β-гемолитический стрептококк.

Литература

1. Балабанова, Р.М. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита / Р.М. Балабанова, Т.П. Гришаева // Справочник поликлинического врача. — 2005. — С. 17—19.

2. Лобзин, Ю.В. Маски инфекционных болезней / Ю.В. Лобзин [и др.] // — СПб. : Фолиант, 2002. — 200 с.

3. Ляшенко, Ю.И. Некоторые особенности клиники и эпидемиологии дифтерии в ограниченных коллективах взрослых / Ю.И. Ляшенко, В.П. Жданов, А.С. Мясников // Воен.-мед. журн. — 1987. — № 9. — С. 38—42.

4. Ляшенко, Ю.И. Стрептококковые болезни. Дифтерия : руководстов по инфекционным болезням / Ю.И. Ляшенко. — СПб. : Фолиант, 2003. — Ч. 1. — С. 146—165; С. 197—207.

5. Ляшенко, Ю.И. Дифференциальная диагностика дифтерии у взрослых /Ю.И. Ляшенко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 6—14.

6. Павлович, Д.А. Клинические формы, осложнения и исходы дифтерии у взрослых: автореф. дис. канд. мед. наук / Д.А. Павлович. — СПб., 1996. — 16 с.

7. Покровский, В.И. Дифтерия у взрослых / В.И. Покровский [и др.] // Сов. медицина. — 1984. — № 11. — С. 89—93.

Авторский коллектив

Финогеев Юрий Петрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. раб.: 8(812)329-71-65, моб. 8(921)927-55-91;

Павлович Дмитрий Алексеевич — кандидат медицинских наук, начальник отдела здравоохранения администрации Пушкинского района Санкт-Петербурга;

Захаренко Сергей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Тел. раб.: 8(812)292-34-33, 8(812)329-71-65, моб. 8(911)225-77-34, e-mail: zsm1@mail.ru;

Крумгольц Вячеслав Францискович — кандидат медицинских наук, доцент, ассистент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. раб.: 8(812)329-71-65, моб. 8(911)293-57-65, e-mail: KWF@list.ru.

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭЗОФАГИТОВ У ДЕТЕЙ

Е.И. Филюшкина, Е.А. Корниенко, Р.А. Насыров, Т.Б. Лобода

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

The role of viral infections in genesis of chronic esophagitis in children

E.I. Filjushkina, E.A. Kornienko, R.A. Nasyrov, T.B. Loboda

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

Резюме. *Целью работы было выявить особенности вирусных эзофагитов у детей. Обследованы 102 пациента от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом (ХЭ). Иммуногистохимически вирусы в слизистой оболочке пищевода (СОП) выявлены у 65 (64 %) детей (1-я группа). 2-ю группу составили дети с ХЭ другой этиологии. У 50 (77 %) детей 1-й группы выявлен ВПГ, у 22 (34 %) — ЦМВ, у 19 (29 %) — ВЭБ, из них у 22 (34 %) пациентов было сочетание 2 или 3 вирусов. Балльная оценка жалоб показала, что клиническая симптоматика при вирусных эзофагитах неспецифична и сходна с таковой при ГЭРБ. Эндоскопически ХЭ выявлен у 55 % детей в 1-й группе и у 40,5 % — во 2-й, эрозивный ХЭ — только в 1-й группе (15 %). Воспалительный индекс (ВИ) в 1-й группе был достоверно выше, выявлены дискератоз (14 %), паракератоз (6 %), баллонная дистрофия (32 %) плоского эпителия, желудочная метаплазия не обнаружена. Таким образом, мы выявили высокую частоту хронической вирусной инфекции как причины развития ХЭ у иммунокомпетентных пациентов. Для хронической вирусной инфекции характерны эрозивные формы эзофагита, более высокая степень воспалительных изменений при морфологическом исследовании и более яркие клинические проявления.*

Ключевые слова: *вирусные инфекции, хронические эзофагиты, дети.*

Abstract: *The aim of this study was to reveal features of chronic viral esophagitis in children. 102 patients from 3 till 17 years with histologically confirmed chronic esophagitis (CE) are surveyed. Immunohistochemically viruses have been found in esophageal mucosa in 65 (64 %) children (1 group). 37 children (2 group) have CE of other causes. In 50 (77 %) children of 1 group HV have been revealed, in 22 (34 %) - CMV, in 19 (29 %) - VEB, in 22 (34 %) a combination of 2 or 3 viruses. Clinical manifestation of viral esophagitis was similar to reflux-esophagitis. Endoscopical signs of CE have been found in 55 % of children of 1 group and in 40,5 % of 2 group, erosions were only in 1 group (15 %). The inflammatory index in 1 group was significantly higher, diskeratosis (14 %), parakeratosis (6 %) and balloon dystrophy (32 %) of esophageal epithelium were also revealed in it, but columnar metaplasia was not found. Thus, we have revealed high frequency of chronic virus infection as the cause of CE in immunocompetent patients. Erosions, higher degree of inflammatory changes morphologically and more manifest clinical symptoms are typical for a chronic virus esophagitis.*

Key words: *viral infections, chronic esophagitis, children.*

Введение

В последние десятилетия расширился спектр инфекций, способных вызывать поражения пищевода, что связано в первую очередь с распространением синдрома приобретенного иммунодефицита, поскольку принято считать, что инфекционные эзофагиты могут развиваться только при иммунодефицитных состояниях. Наиболее известен кандидозный эзофагит, но в последнее время как в литературе, так и в клинической практике, обсуждается также роль хронических вирусных поражений пищевода, в первую очередь вызванных вирусом простого герпеса 1 типа (ВПГ), реже — цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией [1, 2].

ВПГ становится причиной эзофагита, в основном, у больных, имеющих нарушения иммунной защиты, но может быть выявлен и у иммунокомпетентных лиц. Герпетическое поражение внутренних органов является результатом вирусемии, при этом обычно в процесс вовлекаются несколько органов. Однако возможно развитие изолированного герпетического эзофагита, который может быть результатом непосредственного распространения инфекции из ротоглотки в пищевод или реактивации вируса. В последнем случае вирус достигает слизистой оболочки пищевода (СОП) по блуждающему нерву [1, 3].

ЦМВ, в отличие от ВПГ, обладает более крупным ДНК-геномом, возможностью репликации без повреждения клетки, меньшей цитопатогенностью в культуре ткани, медленной репликацией, сравнительно низкой вирулентностью, резким по-

давлением клеточного иммунитета, меньшей чувствительностью к аналогам нуклеозидов. Согласно литературным данным, ЦМВ — это вторая по распространенности после ВПГ вирусная инфекция пищевода, она почти исключительно наблюдается у иммунокомпромиссных больных [1,4] и может сосуществовать с ВПГ или кандидозом. Если ВПГ поражает пищевод путем прямого цитопатического действия на многослойный плоский эпителий, то поражение при ЦМВ является следствием ишемии, которая способствует повреждению клеток, важная роль в патогенезе отводится также провоспалительным цитокинам [5].

В литературе имеются описания острого вирусного эзофагита: ВПГ-эзофагит обычно начинается с внезапного приступа выраженной дисфагии, часто приводящей к неспособности проглатывать жидкую или твердую пищу. Доминирующими симптомами простого герпетического эзофагита также являются интенсивные боли при глотании, сильные загрудинные боли, не связанные с актом глотания, чувство жжения, саднения в пищеводе и снижение массы тела. При тяжелой форме могут быть кровотечение и симптомы интоксикации — лихорадка, ознобы, в крови — умеренный лейкоцитоз. В процессе развития эзофагита или чуть раньше могут наблюдаться герпетические высыпания на губах, 80% больных с ВПГ-инфекцией предъявляют жалобы на боли в горле или затрудненное глотание, 30% из них имеют поражение слизистой оболочки ротовой полости [6].

Острый ЦМВ-эзофагит характеризуется постепенным началом и проявляется тошнотой, рвотой, дисфагией, одинофагией, лихорадкой, диареей и снижением массы тела. При отсутствии лечения дисфагия неумолимо прогрессирует. Предшествующие или сосуществующие с эзофагитом поражения других органов встречаются редко [7].

На ранних стадиях ВПГ-эзофагита на поверхности СОП могут появляться пузырьки, на месте которых вскоре образуются обособленные друг от друга, обычно небольшие, овальные, хорошо отграниченные язвочки на эритематозном основании с пятнистой белой псевдомембраной или без нее, с фиброзным экссудатом или без него, порой с приподнятыми над поверхностью слизистой оболочки желтоватыми краями — так называемые кратерообразные язвы. В процесс чаще вовлекается дистальный отдел пищевода, но по мере распространения происходит диффузное разрыхление всей поверхности пищевода. На поздних стадиях болезни развивается диффузный эрозивный эзофагит, происходит увеличение и слияние язв [8]. При микроскопическом исследовании биоптата СОП, взятого из краев язв (так как цитопатические эффекты ВПГ лучше идентифицируются именно здесь, нежели на месте грануляции в основании язвы), выявляют гигантские многоядерные клетки, баллонную дегенерацию эпителия, маргинацию хроматина и гомогенные матовые ядра. Характерным признаком ВПГ-инфекции является наличие эозинофильных включений — телец Кодри типа А в ядрах клеток, которые могут занимать половину ядерного объема и представляют собой вирусы [9, 10].

Эндоскопическая картина ЦМВ-эзофагита вариабельна — от мелких множественных язвочек до единичных гигантских язв длиной до 10 см или диффузного поверхностного эзофагита. Поражение пищевода более выражено в средней и дистальной части. Мелкие язвы при ЦМВ-эзофагите могут быть неотличимы от таковых при ВПГ-инфекции. Для поздней стадии ЦМВ-эзофагита характерны большие язвы яйцевидной или удлиненной серпообразной формы размером в несколько сантиметров, они могут осложняться кровотечением.

ЦМВ чаще поражает фибробласты подслизистого слоя и клетки эндотелия сосудов, а также клетки гладкой мускулатуры, поэтому биопсию следует брать из центра язвы. Наиболее заметным гистологическим признаком ЦМВ-эзофагита является изъязвление слизистой оболочки, появляющееся обычно на внешне неизмененном фоне и имеющее вариабельную глубину. Вирусное цитопатическое действие ЦМВ, в отличие от такового при ВПГ, наблюдается в железистом эпителии, в эндотелиальных, мезенхимальных клетках и фибробластах грануляционной ткани язвы, а не в многослойном плоском эпителии. Основными морфологическими признаками ЦМВ-инфекции являются образование цитомегалических клеток и интерстициальная лимфогистоцитарная инфильтрация. Цитомегалические клетки в 2—4 раза крупнее окружающих клеток и достигают 28—30 мкм. Они часто содержат расположенные эксцентрично и окруженные светлым ореолом внутриядерные амфофильные включения размером 8—10 мкм, что делает клетку похожей на глаз совы [7, 9, 10].

Поскольку макроскопически сходное поражение СОП может наблюдаться при других острых эзофагитах, ни эндоскопическое, ни рентгенологическое исследование с барием не позволяют дифференцировать вирусный эзофагит от эзофагита, вызванного другими причинами. Диагноз может основываться на данных цитологического исследования или выделении вируса или его антигена с помощью ПЦР из ткани биоптата, полученного при эзофагогастродуоденоскопии. Но наиболее точным методом диагностики вирусного поражения СОП является иммуногистохимическое исследование биоптатов с использованием специфических моноклональных антител к соответствующим вирусам, оно помогает подтвердить

диагноз, даже если вирусные цитопатические эффекты слабо выражены.

Вирусный эзофагит может встречаться не только в острой форме. При персистировании инфекции возможно его рецидивирующее и хроническое течение, причем как у иммунодефицитных, так и у иммунокомпетентных людей. Как известно, основной причиной развития хронического эзофагита является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Она имеет весьма неспецифичную картину у детей, а среди методов ее диагностики наиболее убедительным считается суточная внутрипищеводная pH-метрия. Если с помощью нее не удается подтвердить факт патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), то диагноз ГЭРБ может быть снят и следует рассматривать другие причины эзофагита. То есть, нельзя практически все хронические эзофагиты у детей сводить к ГЭРБ, возможны и другие механизмы развития заболевания, при этом роль хронической инфекции требует уточнения, поскольку данные по этой проблеме немногочисленны и противоречивы. Большинство авторов склоняются к вторичному на фоне ГЭРБ, а не самостоятельному воздействию вирусов [11, 12, 13]. Высказывается предположение и о возможной взаимосвязи герпетической инфекции и эозинофильного эзофагита (ЭЭ) [14].

Противоречивость мнений относительно роли хронических вирусных инфекций в развитии хронического эзофагита требует продолжения исследований. Поэтому целью нашей работы стала оценка распространенности вирусных поражений пищевода, а также клинических, эндоскопических и гистологических изменений при них.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 102 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом. Все обследованные дети и их родители заполняли анкету, в которой отмечали наличие или отсутствие клинических симптомов эзофагита (боли за грудиной, изжогу, тошноту, рвоту, отрыжку, неприятный запах изо рта), их выраженность и частоту. Всем детям было проведено эндоскопическое исследование (ФЭГДС) с биопсией слизистой оболочки пищевода. У каждого из обследованных были взяты 2 биоптата на расстоянии 2,5 – 3 см выше розетки кардии, проведено их морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с определением в СОП вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) с использованием специфических моноклональных антител. Для подтверждения возможного аллергического генеза эзофагита всем детям проводилось ИГХ определение IgE в СОП. Для диагностики патологического ГЭР использовались суточная внутрипищеводная pH-метрия, гастроимпедансометрия и рентгеноскопия пищевода с барием.

Основную группу пациентов (1 группа) составили дети с выявленной вирусной этиологией хронического эзофагита (ХЭ), группу сравнения (2 группа) – дети с ХЭ другой этиологии.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Статистика 6.1» (StatSoft, USA). Для каждой группы вычисляли частоту встречаемости признака и среднее значение.

Результаты и обсуждение

Хроническая вирусная инфекция была выявлена у 65 из 102 детей с хроническим эзофагитом (ХЭ), что составило 64%, они составили 1-ю группу. У 53 (52%) из 102 детей с ХЭ выявлен ГЭР, 60 (59%) пациентов с ХЭ имели респираторную и (или) пищевую аллергию с доказанным спектром сенсибилизации по данным иммунологических проб и данных анамнеза, у 37% из них выявлен IgE в СОП, что подтвердило этиологическую роль аллергии. Таким образом, у большей части больных было выявлено одновременно несколько возможных этиологических факторов эзофагита: ГЭР, аллергия и хроническая вирусная инфекция. Поэтому в 1-й группе оказалось 2 детей с вирусным эзофагитом без каких-либо других причин, 25 – с сочетанием ГЭР и инфекции (1а), 25 – с сочетанием аллергии и инфекции 9 (1в), 13 – с сочетанием всех трех причин (инфекция, ГЭР и аллергия) – (1с). Во 2-й группе было 37 детей с ХЭ, у которых иммуногистохимически признаков хронической инфекции выявлено не было. Среди них у 15 выявлена ГЭРБ (2а), а у 22 – аллергический эзофагит (2в).

Структура вирусных эзофагитов в 1 группе была следующей: у 50 (77%) детей это был ВПГ, у 22 (34%) – ЦМВ, у 19 (29%) – ВЭБ, из них у 22 (34%) пациентов было сочетание 2 или 3 вирусов (рис.1).

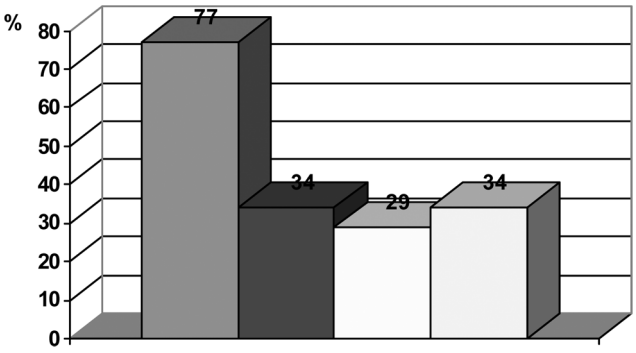


Рис. 1. Структура вирусных эзофагитов.

Оценка жалоб показала, что клиническая симптоматика при вирусных эзофагитах неспецифична и сходна с таковой при ГЭРБ. Такие характерные для эзофагита жалобы, как боли за грудиной и изжога, в процентном соотношении оказались несколько выше в 1-й группе (на боли за грудиной жаловались 22% детей 1-й группы и 14% — из 2-й, на изжогу — 72% детей 1-й и 68% 2-й групп), но различия не достоверны ($p>0,05$). Однако анализ данных по подгруппам показал, что эти жалобы более выражены при сочетании ГЭР. При оценке частоты и интенсивности изжоги наибольшие показатели отмечены у больных 1а подгруппы, то есть при сочетании ГЭРБ и вирусной инфекции. На частые изжоги в этой группе жаловалось 40% детей, а 12% пациентов отмечали, что изжога сильная, что оказалось достоверно выше ($p<0,05$) в сравнении со 2а подгруппой (27% и 7% соответственно), куда вошли дети с «чистой» ГЭРБ. На отрыжку предъявляли жалобы 63% детей из 1-й группы и 50% — из 2-й, жалобы на частые отрыжки были максимальны у детей 1а подгруппы, где у 44% отрыжки были ежедневными или почти ежедневными. Характер отрыжки так же отличался по группам и по подгруппам. В 1-й группе отрыжка в 60% была воздухом и гораздо реже кислым, горьким или пищей. На тошноту жаловалось 51% детей из 1-й группы и 43% из 2-й. Жалобы на эпизоды рвот отмечались редко и были сопоставимы по частоте в обеих группах. Наиболее выраженная симптоматика была отмечена в 1а и 1с подгруппах, то есть при сочетании ГЭРБ с вирусной инфекцией или сочетании всех трех причин.

Два случая с изолированным вирусным эзофагитом имели острое начало, были выраженные жалобы на боли за грудиной, изжогу, дисфагию. Курс антисекреторной терапии в связи с подозрением на ГЭРБ полностью не купировал данные жалобы. Одному ребенку после курса эрадикационной и антисекреторной терапии была проведена противовирусная терапия валцикловиром с положительным эффектом.

При морфологическом исследовании хронический эзофагит был подтвержден у всех находившихся под нашим наблюдением пациентов, но эндоскопически он был диагностирован не у всех. Эндоскопически эзофагит выявлен у 55% детей в 1-й группе и у 40,5% — во 2-й. Эрозивная форма эзофагита была выявлена только у детей 1-й группы, она составила 15% от их общего числа. Наибольшее число эрозивных форм обнаружено в 1с подгруппе (31%), то есть, при сочетании всех трех причин эзофагита. В одном из двух случаев вирусного эзофагита (при ИГХ исследовании выявлена сочетанная вирусная инфекция ВПГ и ЦМВ) эндоскопически была выявлена эрозивно-язвенная форма эзофагита, а в другом случае (при ВПГ инфекции) эзофагит был катаральным (рис. 2, 3).

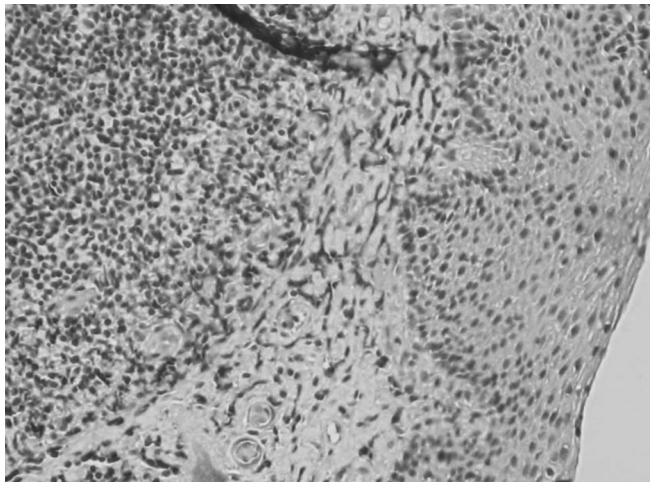


Рис. 2. Эзофагит при ВПГ инфекции (×10)

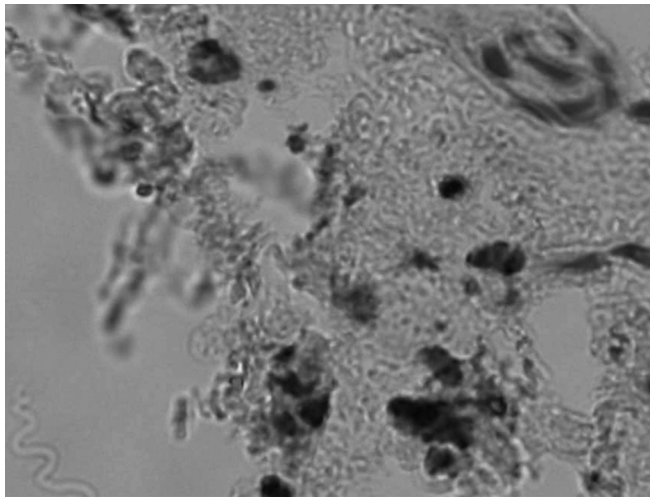


Рис. 3. Экспрессия ВПГ в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, ×40)

При морфологическом исследовании воспалительные изменения: нейтрофильная инфильтрация, повышение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), лимфоплазмоцитарная инфильтрация, оказались более выраженными у детей 1-й группы. Мы посчитали воспалительный индекс (ВИ) с учетом балльной оценки воспалительных изменений (отека, высоты сосочков, лимфоплазмоцитарной и нейтрофильной инфильтрации, МЭЛ, наличия лимфоидных фолликулов и единичных эозинофилов) в каждой подгруппе. Максимальный ВИ = 0,92 получен в 1с подгруппе, то есть, при сочетании 3 причин эзофагита. ВИ был выше в присутствии вирусной инфекции (0,75), чем при «чистом» ГЭРБ (0,64). Желудочная метаплазия была выявлена только при ГЭРБ и не обнаружена при вирусной инфекции без ГЭРБ. У больных 1-й группы наблюдались дистрофические изменения

плоского эпителия: дискератоз (14%), паракератоз (6%) и баллонная дистрофия (32%) (рис. 4, 5).

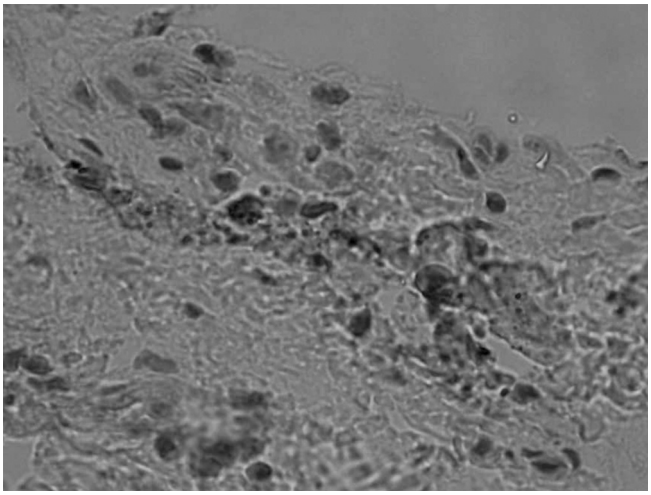


Рис. 4. Экспрессия ЦМВ в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, ×40)

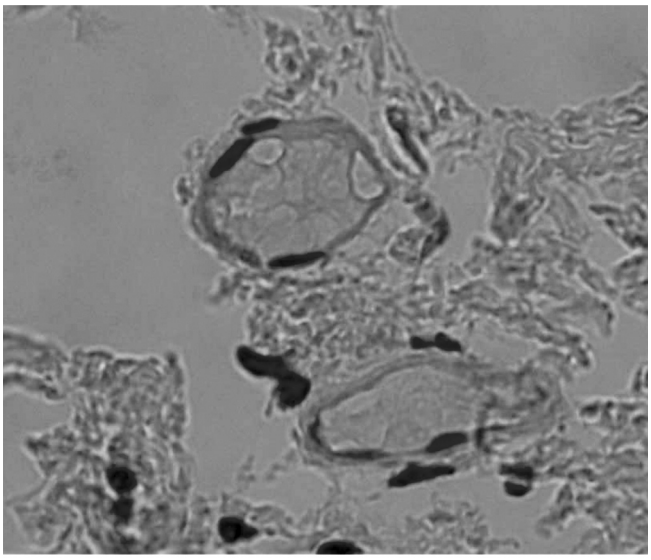


Рис. 5. Экспрессия ВЭБ в в слизистой оболочке пищевода (Иммуногистохимия, ×40)

Проведенное нами исследование показало, что эзофагиты у детей этиологически гетерогенны. Мы выявили высокую частоту хронической вирусной инфекции как причины развития ХЭ, которая составила 65% среди всех ХЭ. Наиболее частым вирусом, обнаруженным в пищеводе детей при ХЭ, является ВПГ (77%), реже встречается ЦМВ (34%) и ВЭБ (29%), у 34% больных выявлено сочетание вирусов. Среди наблюдавшихся нами детей с ХЭ не было больных с иммунодефицитными состояниями. То есть, хронический герпесвирусный эзофагит может развиваться у иммунокомпетентных детей. Во всех случаях при обнаружении вирусов в СОП морфологически выявлены выраженные признаки воспаления, которые подтверждают роль герпесвирусной инфекции в развитии ХЭ. Не совсем ясным остается вопрос, что первично в развитии ХЭ в случае выявления нескольких повреждающих факторов: ГЭР, инфекция или аллергия. Вирусная инфекция редко бывает изолированной причиной эзофагита, но выявление у 2 детей инфекции как единственной причины ХЭ, подтверждает ее возможную самостоятельную роль. Несомненно, при сочетании с другими этиологическими факторами хроническая вирусная инфекция усугубляет степень повреждения СОП, что проявляется большей тяжестью ХЭ. Эрозивные формы эзофагита мы выявили только в группах детей с вирусной инфекцией, но максимальная частота эрозивных форм (31%) наблюдалась при сочетании всех 3 вероятных причин ХЭ: инфекции, ГЭРБ и аллергии. Морфологически степень воспалительных и дистрофических изменений в СОП при наличии вирусов была максимальной, а степень клинических проявлений эзофагита более яркой.

Полученные нами данные имеют большое значение для практики, так как они меняют тактику врача в случае наличия жалоб или эндоскопического выявления ХЭ. В тех случаях, когда имеют место острое начало, манифестная клиника эзофагита, упорное течение, несмотря на лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП), когда эндоскопически выявляются эрозивные поражения СОП, можно предполагать участие хронической вирусной инфекции в развитии ХЭ. Таким пациентам следует рекомендовать иммуногистохимическое исследование биоптатов СОП с определением ВПГ, ЦМВ и ВЭБ для коррекции терапии и более успешного их лечения с применением противовирусных препаратов в случае выявления вирусной инфекции.

Литература

1. Ющук, Н.Д. Герпесвирусные эзофагиты / Н.Д. Ющук, И.В.Маев,Г.А.Бусарова//Терапевтическийархив. — 2003. — № 11. — С. 79—83.

2. Wilcox, C.M. Esophageal infections, including disorders associated with AIDS / C.M. Wilcox // Tadataka Yamada Textbook and atlas of gastroenterology. — 1999. — V. 1. — P. 1264—1277.

3. Кори, Л. Вирусы простого герпеса / Л. Кори // Внутренние болезни // Е. Браунвальд [и др.] ; пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — Кн.4. — С. 82—94.

4. Ющук, Н.Д. Лекции по инфекционным болезням / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: Медицина, 1986.

5. Altman, C. Cytomegalovirus infection of esophagus in immunocompetent adults / C. Altman [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1995. —№ 40. — P. 606.

6. Ивашкин, В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов. — М.: «Триада—Х», 2000. — 178 с.

7. Хирш, М.С. Цитомегаловирусная инфекция / М.С. Хирш // Внутренние болезни // Е. Браунвальд [и др.] ; пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — Кн. 4. — С. 94—101.

8. Ramanathan, J. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview / J. Ramanathan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. —V. 95. —P. 2171—2176.

9. Кононов, А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему / А.В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004, Т. 14, Ч 2. — С. 71—77.

10. Black, D.D. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux / D.D. Black, R.C. Haggitt, S.R. Orenstein // Gastroenterology. — 1990. — V. 98, № 6. — P. 1408—1414.

11. Гончар, Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (клиника и терапия) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н.В. Гончар.— СПб., 2004. — 38 с.

12. Думова, Н.Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.Б. Думова. —СПб., 2003. — 26 с.

13. Приворотский, В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей : автореф. дисс. ... докт. мед наук / В.Ф. Приворотский.— СПб., 2006. — 28 с.

14. Squires, K.A. Herpes Simplex and Eosinophilic Oesophagitis: The Chicken or the Egg? / K.A. Squires [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2009. — P. 246—250.

Авторский коллектив:

Филюшкина Елена Ивановна — очный аспирант кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, 9-921-971-37-12, e-mail: lena.fil.82@mail.ru;

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, тел: 8-911-919-88-39, e-mail: elenkornienk@yandex.ru;

Насыров Руслан Абдуллаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии СПбГПМА, 8-921-338-36-98, e-mail: nasyrovrus@mail.ru;

Лобода Татьяна Борисовна — к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФПК и ПП СПбГПМА, 8-906-243-66-22, e-mail: tloboda@rambler.ru.

СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, К.В. Козлов,
А.С. Сигидаев, М.В. Куртуков, В.С. Сукачев
Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт- Петербург

Small intestinal bacterial overgrowth in patients with chronic hepatitis C

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, S.M. Zacharenko, K.V. Kozlov, A.S. Sigidayev, M.V. Kurtukov, V.S. Sukachev
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. *С целью оценки частоты выявления синдрома избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С, поиска возможной взаимосвязи между развитием дисбиотических изменений в тонкой кишке и течением хронического гепатита С были обследованы 80 пациентов (68 мужчин и 12 женщин). Помимо стандартных лабораторных исследований, всем больным проводился водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой, а также фиброгастродуоденоскопия и пункционная биопсия печени с дальнейшим гистологическим исследованием гепатобиоптата. Было выяснено, что синдром избыточного бактериального роста по данным водородного дыхательного теста выявляется у 40 % больных хроническим гепатитом С, при этом выраженность его увеличивается по мере прогрессирования патологического процесса в ткани печени. Кроме того, у больных, имеющих эндоскопические признаки катарального дуоденита по данным фиброгастродуоденоскопии, уровень молекулярного водорода при выполнении водородного дыхательного теста на соответствующих этапах измерения был достоверно ниже, что может быть связано с дефицитом сахаролитической и/или преобладанием протеолитической флоры при развитии синдрома избыточного бактериального роста.*

Ключевые слова: *синдром избыточного бактериального роста, хронический гепатит С, водородный дыхательный тест, АЛТ, гистологическая активность.*

Abstract. In order to estimate the frequency of detection of bacterial overgrowth syndrome in patients with chronic hepatitis C, find a possible relationship between development dysbiotic changes in the small intestine and over chronic hepatitis C were examined 80 patients (68 males and 12 females). In addition to standard laboratory tests for all patients was performed hydrogen breath test with a load of lactulose and fibrogastroduodenoscopy and hepatic biopsy with subsequent histological examination of biopsy. It was found that bacterial overgrowth syndrome, according to the hydrogen breath test detected 40 % of patients with chronic hepatitis C, and the severity of it increases with the progression of the pathological process in the liver tissue. Furthermore, in patients with endoscopic signs of catarrhal duodenitis according fibrogastroduodenoscopy, the level of molecular hydrogen when the hydrogen breath test at the appropriate stages of measurement was significantly lower, which may be due to the lack of saccharolytic and / or the predominance of proteolytic flora in the development of bacterial overgrowth syndrome .

Key words: *small intestinal bacterial overgrowth, chronic hepatitis C, H2-breath test, ALT, histological activity.*

Введение

Согласно современным данным, в желудочно-кишечном тракте человека существует около 400 видов микроорганизмов. Содержание колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл внутрипросветного содержимого по мере продвижения от желудка к толстой кишке увеличивается с 10^{2-3} до 10^{12-14} (табл. 1). Одновременно возрастает доля анаэробных микроорганизмов и снижается их окислительный потенциал.

Кишечные микроорганизмы представлены резидентной, сопутствующей и остаточной популяциями.

Доминирующая популяция состоит главным образом из бактерий семейств Bifidobacteria, Lactobacillus и бактероидов. Сопутствующая популяция включает в себя эубактерии, фузобактерии, энтерококки, пептококкии кишечную палочку. В остаточную популяцию входят клостридии, дрожжеподобные грибы, бациллы и др.

В двенадцатиперстной, тощей кишках и проксимальном отделе подвздошной кишки микроорганизмы локализуются преимущественно пристеночно, вплотную прилегая друг к другу и к рецепторам апикальных поверхностей эпителиоцитов крипт. В дистальной части подвздошной кишки

число бактериальных клеток увеличивается, причем просветная флора количественно доминируетнад пристеночной.

Таблица 1

Распределение микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте [1]

Отдел ЖКТ	Количество, КОЕ/мл	Микроорганизмы
Желудок	$0\text{-}10^3$	Streptococcus spp., Lactobacillus spp., Helicobacter pylori, Candida spp.
Тонкая кишка	$10^2\text{-}10^4$	Streptococcus spp., Lactobadllus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides spp., Eubacterium spp., Veiollonella spp.
Толстая кишка	$10^{12}\text{-}10^{14}$	Bifidobacteriumspp., Bacteroidesspp , Eubacteriumspp., Lactobad/lusspp., Veiollonellaspp., Actinomycesspp., Bacillusspp., Corynebacteriumspp., Fusobacteriumspp., Pepfostreptococcusspp, Pseudomonasspp , Streptococcusspp., Closfridiumspp., Candidaspp.

Основную роль в поддержании нормального физиологического состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта играют бактерии семейств Lactobacillus и Bifidobacteria, которые представляют собой грамположительные неспорообразующие анаэробы, не обладающие патогенными свойствами. Они обладают сахаролитическим типом метаболизма. В процессе сбраживания углеводов под действием ферментов лактобацилл и бифидобактерий образуются короткоцепочечные жирные кислоты — молочная, уксусная, масляная, пропионовая. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Кроме того, масляная и пропионовая кислоты повышают митотическую активность и регулируют дифференцировку эпителия кишечной стенки. Лактобациллы и бифидобактерии синтезируют аминокислоты, белки, витамины B1, B2, B6, B12, K, никотиновую и фолиевую кислоты, вещества с антиоксидантной активностью.

Из аэробных микроорганизмов сопутствующей популяции серьезная роль принадлежит негемолитической кишечной палочке — Escherichiacoli, которая вырабатывает витамины (B1, B2, B6, B12, K, никотиновую, фолиевую, пантотеновую кислоты), участвует в обмене холестерина, билирубина, холина, желчных и жирных кислот, опосредованно влияет на всасывание железа и кальция.

Нормальное содержание бактерий в верхних отделах кишечника колеблется в узком интервале $10^3 - 10^4$ КОЕ/мл кишечного содержимого, и эта величина является достаточно постоянной для тонкой кишки. Видовой состав микробиоты также существенно не меняется при нормальных условиях и представлен семействамиStreptococcusspp., Lactobadllusspp., Bifidobacteriumspp., Bacteroidesspp., Eubacteriumspp., Veiollonellaspp. В то же время под воздействием многочисленных факторов может происходить нарушение существующего баланса с развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), характеризующегося нарушением качественного и количественного состава микробиоты тонкой кишки, сопровождающегося различной выраженности клиническими проявлениями и требующего в большинстве случаев специфической коррекции.

В ряде исследований последних лет было доказано наличие экспрессии белков вируса гепатита С в эпителиальных клетках тонкой кишки [2].

Учитывая тот факт, что у многих больных хроническим гепатитом С (ХГС) мы часто отмечаем проявления той или иной выраженности секреторной и осмотической диареи, метеоризма и явлений мальабсорбции, было проведено исследованиес целью оценки частоты выявления СИБР у больных ХГС, а также поиска возможной взаимосвязи между развитием этого состояния и течением ХГС.

Материалы и методы

Было обследовано 80 больных ХГС (68 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем 29±1,3 года. Поскольку на сегодняшний день наиболее диагностически ценными методами определения избыточного бактериального роста в клинических условиях являются водородные дыхательные тесты (ВДТ), позволяющие определить концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе [3, 4, 5], для выявления СИБР нами был использован ВДТ с нагрузкой лактулозой в дозировке 20 г. Принцип метода основан на определении в выдыхаемом воздухе уровня водорода, который образуется в кишечнике при ферментации лактулозы облигатной и факультативной анаэробной кишечной микрофлорой. У человека водород можетпродуцироваться только кишечными бактериями толстого (если речь идет о здоровом человеке) и тонкого кишечника (при СИБР). До 80 % этих газов выделяются естественным путем, остальные всасываютсяв кровь и выделяются легкими [6,7].

Измерение H_2 в выдыхаемом воздухе проводилось в частях на миллион (ppm) через 15 мин в течение 4 часов. Тест оценивался как положительный при исходном уровне водорода в выдыхаемом воздухе более 20 ppm и/или повышении уровня водорода на 20 и более ppm от исходного

уровня после однократного приема натощак 20 глактулозы, что свидетельствовало о наличии дисбиотических нарушений в тонкой кишке.

Кроме того, выполнялась пункционная биопсия печени с целью морфологического подтверждения хронического гепатита, а также оценки патологических изменений в ткани печени.

Результаты и обсуждения

Наличие СИБР в тонкой кишке было установлено у 32 пациентов (40%) с ХГС. Один из вариантов характерного для данного состояния результата ВДТ в графическом выражении представлен на рисунке 1.

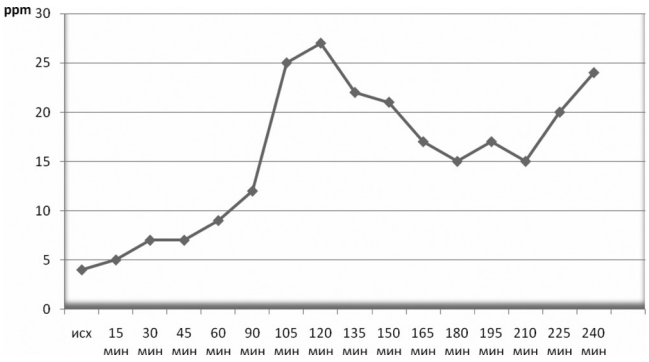


Рис. 1. Один из вариантов кривой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе при проведении ВДТ с лактулозой. Отмечается нарастание уровня водорода на 105—135 мин, что соответствует наличию СИБР

Результаты ВДТ были сопоставлены с показателями некровоспалительной активности в ткани печени больных хроническим гепатитом С (при оценке использовался индекс гистологической активности по Knodell). Полученные данные свидетельствовали об увеличении содержания водорода в выдыхаемом воздухе на этапах измерения, соответствующих времени нахождения тестового дисахарида в проксимальных отделах тонкой кишки у больных с умеренной активностью патологического процесса в печени по сравнению с показателями на аналогичных этапах измерения у больных со слабовыраженной активностью патологического процесса в печени (ME — 40,75 ppm и 20,25 ppm соответственно (Wald—Wolfowitz, $p<0,05$)).Таким образом, с увеличением активности воспаления в печени степень дисбиотических изменений в тонкой кишке, по данным ВДТ, достоверно увеличивается.

Кроме того, при анализе уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки отмечалось более выраженное увеличение этого показателя у пациентов, у которых, по данным ВДТ, выявлялись признаки СИБР по сравнению с пациентами без СИБР. В то же время нормальные показатели АЛТ сыворотки достоверно чаще отмечались в группе больных без признаков СИБР по сравнению с таковыми в группе пациентов с наличием СИБР, по данным ВДТ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цитолитической активности у больных ХГС при наличии и отсутствии СИБР (критерий $\chi^2 = 4,22$; $p< 0,05$)

	Наличие СИБР, по данным ВДТ	Отсутствие СИБР, по данным ВДТ
АЛТ N	3	10
	4,8%	16,1%
АЛТ > N	27	22
	43,5%	35,5%

Таким образом, увеличение степени выраженности воспалительных изменений в ткани печени сопровождается развитием СИБР в тонкой кишке, что указывает на взаимосвязь этих процессов.

Пациентам для оценки изменения состояния слизистой оболочки тонкой кишки выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС). Несмотря на то, что область исследования при данном методе ограничивается залуковичными отделами двенадцатиперстной кишки, полученные результаты могут дать нам хотя бы ориентировочное представление об общей картине патологических изменений слизистой тонкой кишки. Такие изменения были представлены, в основном, картиной катарального дуоденита.

Согласно современным представлениям, развитие СИБР сопровождается повреждением эпителиоцитов тонкой кишки, однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что в группе пациентов с наличием эндоскопических признаков катарального дуоденита отмечается снижение показателей уровня водорода в выдыхаемом воздухе по сравнению с группой пациентов без признаков поражения слизистой оболочки залуковичных отделов тонкой кишки (табл. 3).

Таблица 3

Результаты ВДТ в зависимости от наличия эндоскопических изменений в тонкой кишке (Me (SE), $p< 0,05$)

	Наличие эндоскопических признаков катарального дуоденита	Отсутствие эндоскопических признаков катарального дуоденита
105 мин.	18,6 ± 2,6 (ppm)	27,5 ±7,12 (ppm)
165 мин.	25,8 ± 4,5 (ppm)	47,1 ± 8,8 (ppm)

На основании этих результатов можно сделать предположение, что повреждение слизистой оболочки тонкой кишки формируется при развитии синдрома избыточного бактериального роста за счет преобладания протеолитической флоры, которое может быть не зафиксировано при проведении ВДТ, методика которого основывается на ферментации тестового дисахарида углеводферментирующей флорой. В то же время преобладание микроорганизмов с сахаролитическим типом метаболизма, определяемое при выполнении ВДТ, возможно обеспечивает протективное действие на слизистую оболочку за счет выработки в процессе ферментации углеводов короткоцепочечных жирных кислот, являющихся энергетическим субстратом для пролиферации эпителия кишечной стенки.

Выводы

В нашем исследовании СИБР выявлялся у 40% больных ХГС.

Дисбиотические изменения в тонкой кишке достоверно чаще встречались у больных ХГС с повышенной активностью АЛТ сыворотки. Кроме того, с увеличением активности патологического процесса в ткани печени (по результатам гистологического исследования гепатобиоптата) степень выраженности СИБР, по данным ВДТ, увеличивалась.

У больных, имеющих эндоскопические признаки катарального дуоденита, уровень молекулярного водорода при выполнении ВДТ на соответствующих этапах измерения был достоверно ниже, что может быть связано с дефицитом сахаролитической и/или преобладанием протеолитической флоры при развитии СИБР.

Литература

1. Буторова, Л.И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л.И. Буторова, А.В. Калинин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 6. — С. 21—26.

2. Deforges, S. Expression of hepatitis C virus proteins in epithelial intestinal cells in vivo / S. Deforges [et al.] // J. Gen. Virol. — 2004 Sep. —№. 85 (Pt 9). —P. 2515—23.

3. Abraczinskas, D.Intestinal gas and bloating / D. Abraczinskas, S.E. Goldfinger. — 2010. — Availablefrom: URL: http://www.uptodate.com

4. Передерий, В.Г. Синдром избыточного бактериальногороста: от микробиологии до лечения / В.Г. Передерий, В.А. Козлов, А.К. Сизенко. // Сучаснагастроентерологія. — 2011. — № 1(57). — P. 124—129.

5. Braden, B. Methodsandfunctions: Breathtests // BestPract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2009. — V. 23, № 3. — P. 337—352.

6. Gasbarrini, A. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Therapeut. — 2009. — V. 29, suppl. 1. — P. 1—49.

7. Hamilton, L.H. Breath tests and gastroenterology / L.H. Hamilton. — 2nd ed. — Milwaukee, WI, USA: Quintron Instrument company, 1998.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail:gusevden-70@mail.ru;

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезнейВоенно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail:zsm1@mail.ru;

Козлов Константин Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)292-33-57, e-mail:kosttiak@mail.ru;

Сигидаев Алексей Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail:sigiday@yandex.ru;

Куртуков Максим Викторович — врач клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail:maxkurt84@mail.ru;

Сукачев Виталий Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)292-33-57, e-mail:dr.sukachev@gmail.com.

ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОКОККОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

В.В. Николенко, Н.Н. Воробьева, И.В. Фельдблюм, С.О. Голоднова
ГБОУ ВПО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России», Пермь

Immunochromatographic method in the diagnosis of pneumococcal respiratory tract diseases
V.V. Nikolenko, N.N. Vorobyeva, I.V. Feldblum, S.O. Golodnova
E.A. Wagner The State Medical Academy, Perm

Резюме. *Streptococcus pneumonia — одна из причин возникновения осложнений при гриппе и острых респираторных заболеваниях, протекающих с поражением ЛОР- органов и дыхательной системы. В связи с этим возникает существенная необходимость использования дополнительных методов лабораторного исследования для верификации возбудителя. Проведена диагностика осложнений респираторных заболеваний, вызванных пневмококковой флорой, с помощью иммунохроматографического анализа. Микробиологическое исследование позволило выявить пневмококковую этиологию осложнений только в 14,0% случаев, а верификация диагноза путем определения антигена Streptococcus pneumonia в моче — в 29,8%.*

Ключевые слова: *пневмококковая инфекция, иммунохроматографический анализ, верификация заболевания.*

Abstract. *Streptococcus pneumonia — one of the reasons for the appearance of complications from influenza and acute respiratory diseases, occurring with a lesion of ENT organs and respiratory system. In this regard, there is a substantial need for the use of additional methods of laboratory testing for verification of pathogen. Diagnostics of complications from respiratory diseases caused by pneumococcal flora has been carried out by immunochromatographic assay. Microbiological examination revealed the pneumococcal etiology of complications only in 14,0% of cases, but verification of diagnosis by detection of Streptococcus pneumonia antigen in the urine in 29,8%.*

Key words: *pneumococcal disease, immunochromatographic assay, verification of the disease.*

В экономически благополучных и социально неразвитых странах мира показатель заболеваемости пневмококковой инфекцией варьирует от 15 до 24 на 100 000 населения, что доказывает глобальность данной проблемы и ее значимость в медико-социальном аспекте. По данным работ отечественных и зарубежных авторов, Streptococcus pneumonia — один из наиболее частых этиологических факторов осложнений при гриппе и острых респираторных заболеваниях (ОРЗ), протекающих с поражением ЛОР-органов и дыхательной системы, возникновением острых бронхитов, а также обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2, 3]. Риск инфицирования повышается у иммунокомпрометированных лиц, вследствие чего группой риска являются ВИЧ-инфицированные [4].

Недостаточная информативность и значительная продолжительность микробиологических исследований у пациентов с патологией респираторного тракта, связанная с отсутствием продуктивного кашля у 20—30% из них, невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов и идентификация микроорганизмов лишь спустя 48—72 часа с момента получения материала, а также широко распространенная среди населения практика применения антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью являются причинами отсутствия этиологического диагноза осложнений у 50—70% больных [5]. В связи с этим возникает необходимость совершенствования методов лабораторного исследования для верификации осложнений ОРЗ.

Цель исследования — оптимизация диагностики осложнений ОРЗ, вызванных пневмококковой флорой с помощью иммунохроматографического анализа.

Материалы и методы исследования

На базе краевой клинической инфекционной больницы г. Перми проведено обследование 64 пациентов 18—59 лет, поступивших в стационар с ОРЗ, осложненными поражением респираторного тракта с развитием острого или обострением

хронического бронхита — у 52 чел. (81,3%), а также патологией ЛОР-органов и возникновением синуситов — у 5 чел. (7,8%). Группа ВИЧ-позитивных лиц с поражением дыхательной системы после перенесенного респираторного заболевания составила 15 чел. (23,4%), из них у 10 человек наблюдалась 3-я стадия ВИЧ-инфекции, у 5 чел. — 4А стадия. Для диагностики применяли микробиологический метод исследования респираторного секрета, рентгенографию легких и придаточных пазух носа. Кроме того, впервые в Пермском крае использовался метод иммунохроматографического анализа на тестах Binax NOW (производство ООО «Ниармедик плюс», Россия), предназначенный для выявления пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче больных, где на нитроцеллюлозной мембране абсорбированы кроличьи антипневмококковые антитела с диагностическим порогом 0,5 нг/мл. Чувствительность теста составляет 86%, специфичность – 94%. Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов параметрической статистики. Достоверность различия определяли с помощью критерия Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При ОРЗ, осложненных поражением нижних отделов дыхательного тракта, у ВИЧ-негативных больных в 81,8% случаев наблюдался острый бронхит, у — 18,2% обострение хронического процесса. У ВИЧ-позитивных лиц, напротив, преобладало рецидивирующее течение хронического поражения легочной ткани (75% случаев). Клинически заболевания характеризовались развитием першения в горле (92,3%), чувством саднения за грудиной (65,3%). В 53,8% случаев наблюдался сухой болезненный кашель, который через 1—2 дня в более чем половине случаев переходил в продуктивный с отделением слизистой мокроты. Повышение температуры и общее недомогание зарегистрировано у всех больных. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание (98%) и сухие рассеянные хрипы (90,3%). При рентгенографии легочной ткани определялось усиление рисунка корней легких (96,1%).

По данным литературы, подозрение на острый бронхит, вызванный «типичными» возбудителями дыхательных путей, к которым относятся пневмококки, возникает часто, но строгие доказательства того, что он имеет бактериальную этиологию, в большинстве случаев отсутствуют. Среди хронических бронхитов также доминирует пневмококковая этиология поражения, при котором микроорганизмы колонизируют бронхиальное дерево [6].

Обращает на себя внимание то, что воспаление бронхов пневмококковой этиологии, связанное со снижением защитных свойств слизистой оболочки, наблюдалось чаще у лиц старше 30 лет (76,4%), злоупотребляющих курением и работающих в неблагоприятных условиях, связанных с частым переохлаждением (88,2%).

У группы пациентов с ВИЧ-инфекцией респираторная симптоматика проявлялась кашлем и одышкой, причем продолжительность клинических признаков со стороны дыхательных путей зависела от степени иммунодефицита: при количестве $СД_4^+$ Т-лимфоцитов-хелперов менее 500 клеток течение заболевания было более длительным, чем у пациентов, имевших большее количество $СД_4^+$ клеток (рис. 1).

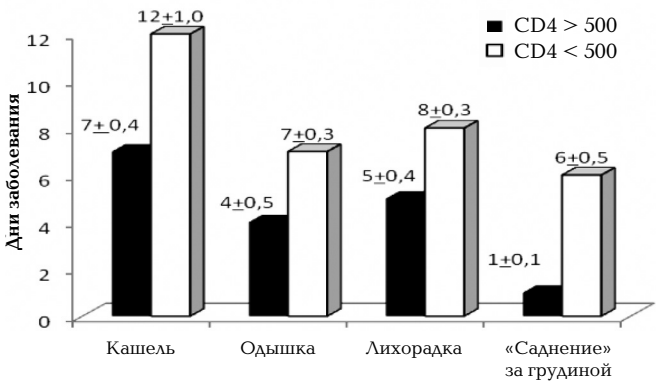


Рис. 1. Длительность клинических проявлений поражения респираторного тракта у ВИЧ-позитивных пациентов в зависимости от степени иммунодефицита

Микробиологическое исследование мокроты у больных, проведенное в течение 72 часов от момента их госпитализации, позволило выявить пневмококковую этиологию осложнений только в 14,0% случаев. Кроме пневмококков микробный пассаж мокроты включал в себя: Staphilococcus aureus, Streptococcus pyogenes, а у ВИЧ-инфицированных дополнительно выявлялись Streptococcus mitis, Streptococcus milleri, Klebsiella pneumoniae, Candida topicalis, Candida glabrata, Candida albicans. При верификации диагноза методом ИХА антиген Streptococcus pneumonia в моче у обследованных зарегистрирован в значительно большем проценте случаев — 26,5%.

В группе ВИЧ-инфицированных пациентов заболеваемость пневмококковой инфекцией была значительно выше, чем у ВИЧ-негативных больных (рис. 2).

Все больные с респираторными инфекциями, осложненными синуситами, относились к молодому, трудоспособному возрасту (20—35 лет).

Известно, что в настоящее время пневмококковый синусит как воспаление слизистой оболочки одной или двух околоносовых пазух составляет около половины всех бактериальных синуситов и чаще развивается после вирусных инфекций

(гриппа, кори), протекающих с поражением верхних дыхательных путей, которые могут вызвать обтурацию синусов или канала уха полиморфноядерными лейкоцитами [7].

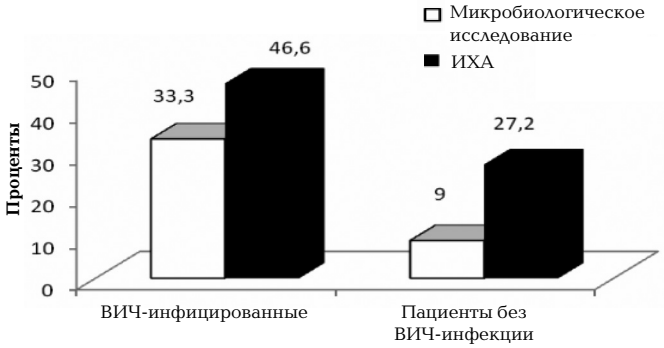


Рис. 2. Верификация пневмококковой инфекции у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с использованием лабораторных методов диагностики

В клинической картине заболевания у обследованных нами пациентов отмечали головную боль, повышение температуры тела до субфебрильных и фебрильных цифр, заложенность носа и выделения из него. У 3 больных имели место ощущение тяжести, давления на глаза, боли в области зубов на стороне поражения, слезотечение, у 1 чел. — боль в области лба, особенно утром вследствие затруднения оттока из пазух.

У всех пациентов диагноз подтвержден методом риноскопии и рентгенографии придаточных пазух носа. Выявление антигена Streptococcus pneumonia в моче наблюдалось в 3 случаях.

В целом общий процент осложнений пневмококковой этиологии, выявленный иммунохроматографическим методом, составил 29,8% против 14% ($p<0,05$), обнаруженных с помощью бактериологического исследования.

Преимуществом использованного метода является укорочение времени диагностики пневмококковой инфекции, так как исследование проводится в первые часы поступления пациента у его постели до начала антибактериальной терапии и занимает не более 20 минут.

Таким образом, учитывая то, что пневмококковая инфекция является частой причиной развития осложнений у пациентов трудоспособного возраста с ОРЗ, в том числе у ВИЧ-инфицированных, а также способствует ее неблагоприятному течению с частым рецидивированием, полиорганными поражениями и необходимостью своевременной коррекции терапии, возникает потребность к внедрению в работу практического здравоохранения простого и быстрого метода лабораторной диагностики. Иммунохроматографический анализ мочи соответствует этим требованиям, что позволяет значительно увеличить процент выделения пневмококков.

Литература

1. Бисенова, Н.М. Микробный пейзаж мокроты больных с респираторными инфекциями / Н.М. Бисенова, А.Б. Абжалова // Науч. журн. Национальный приоритеты России, специальный выпуск. — 2009.— № 2. — С. 236—237.

2. Ряпис, Л.А. Проблема пневмококковых инфекций в России / Л.А. Ряпис, Н.И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 4—6.

3. Eller, J. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function / J. Eller, A. Ede, T. Schaberg // Chest. — 1998. — № 113. — С. 1542—1548.

4. Николенко, В.В. Профилактика осложнений острых респираторных заболеваний пневмококковой этиологии у ВИЧ-инфицированных/ В.В. Николенко [и др.] // Материалы 2-го ежегод. конгр. по инфекционным болезням «Инфекционные болезни». — М., 2010. — Т. 8, прил. № 1. — С. 226.

5. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых : пособие для врачей / А.Г. Чучалин [и др.]. — М., 2010. — 106 с.

6. Степанищева, Л.А. Распространённость факторов риска развития бронхолёгочных заболеваний в различных социальных группах / Л.А. Степанищева, Г.Л. Игнатова, О.В. Галимова // Современные проблемы медицинской науки и практики. — Челябинск, 2006. — С. 201—202.

7. Покровский, В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Л.А. Ряпис. — М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2006. — 544 с.

Авторский коллектив:

Николенко Вера Валентиновна, доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, к. м. н., тел. 8(342) 236-45-66, e-mail: infect-perm@mail.ru;

Воробьева Наталья Николаевна, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, д. м. н., тел. 8(342) 236-46-39, e-mail: infect-perm@mail.ru;

Фельдблюм Ирина Викторовна, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, д. м. н., тел. 8(342)218-16-68, e-mail: epidperm@mail.ru;

Голоднова Светлана Олеговна, аспирант кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России, тел. 8(342)218-16-68, e-mail: epidperm@mail.ru.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ЭПШТЕЙНА–БАРР–ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

С.Н. Орлова, С.А. Машин, С.В. Жамбарова
Ивановская государственная медицинская академия, Иваново

About features clinical acute Epstein-Barr virus infection in children syndrome undifferentiated Connective tissue dysplasia

S.N. Orlova, S.A. Machin, S.V. Zhambarova
Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo

Резюме. *Целью проведенного исследования явилось изучение особенностей клинического течения острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Обследовано 127 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 15 лет с острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекцией. Исследование было открытым контролируемым в параллельных группах. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани верифицирован у 69% детей: легкая степень дисплазии соединительной ткани установлена у 46 пациентов (36,2%), средняя — у 41 ребенка (32,3%), тяжелая степень не диагностирована. Всего 40 (31,5%) обследованных детей не имели фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. К особенностям клинического течения острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани относятся нарастание тяжести течения инфекции за счет увеличения продолжительности лихорадки, выраженности и стойкости полилимфоаденопатии, частого развития паренхиматозного Эпштейна—Барр-ассоциированного гепатита. Активная пролиферация инфицированных вирусом Эпштейна—Барр лимфоцитов происходит во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, и сопровождается инфильтрацией и гистологическими изменениями в лимфатических узлах, печени, селезенке и др. В сочетании со слабостью соединительнотканных структур это обусловливает полиморфизм симптоматики острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции и характер осложнений.*

У обследованных пациентов выявлены изменения в показателях обмена коллагена, указывающие на их частичную деградацию. Выраженность этих сдвигов изменяется в зависимости от тяжести синдрома дисплазии соединительной ткани и сопряжена со степенью тяжести Эпштейна—Барр-вирусной инфекции. При верификации второй степени дисплазии соединительной ткани у пациентов с острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекцией с большой долей вероятности можно прогнозировать развитие тяжелой формы инфекции, протекающей с поражением печени в виде Эпштейна—Барр-ассоциированного гепатита.

Ключевые слова: *острая Эпштейна—Барр-вирусная инфекция, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.*

Abstract. *The aim of the study was to investigate the clinical course of acute Epstein-Barr virus infection in children with the syndrome undifferentiated connective tissue dysplasia. We examined 127 patients aged 6 months to 15 years acute Epstein-Barr virus infection. The study was an open-controlled, parallel-group. Syndrome undifferentiated connective tissue dysplasia verified in 69% of children: mild dysplasia of the connective tissue is installed in 46 patients (36.2%), moderate — in 41 children (32.3%), severe degree is not diagnosed. A total of 40 (31.5%) of children surveyed had no phenotypic features of connective tissue dysplasia. The peculiarities of the clinical course of acute Epstein-Barr virus infection in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia include an increase severity of infection by increasing the duration of fever, severity and persistence polylimphoadenopathii, frequent development of parenchymal Epstein-Barr virus associated hepatitis. Active proliferation of virus-infected Epstein-Barr virus lymphocytes occurs in all organs, with lymphoid tissue and is accompanied by infiltration and histologic changes in lymph nodes, liver, spleen, etc. In combination with the weakness of connective tissue structures that causes the symptoms of acute polymorphic Epstein-Barr virus infection and nature of the complications.*

We examined patients revealed changes in the indicators of collagen metabolism, indicating their partial degradation. The severity of these changes varies depending on the severity of the syndrome of connective tissue dysplasia and paired with the severity of virus-infected Epstein-Barr. When verification of the second degree of connective tissue dysplasia in patients with acute Epstein-Barr virus infection with high probability we can predict the development of severe infection that occurs in liver in the form of the Epstein-Barr virus associated hepatitis.

Key words: *acute Epstein-Barr virus infection, undifferentiated connective tissue dysplasia and children.*

Основной задачей в области охраны здоровья детей является снижение заболеваемости и детской смертности. Острая Эпштейна — Барр-вирусная инфекция (ОЭБВИ) на современном этапе имеет глобальное распространение, и обнаруживается у населения всего земного шара, что является серьезной эпидемиологической и клинической проблемой [1].

Актуальность изучения ОЭБВИ определяется не только широкой циркуляцией вируса Эпштейна — Барр среди населения (в некоторых странах — до 100%), разнообразными путями передачи, но и возможностью развития тяжелых форм, наличием летальности (до 4,5%), частым латентным течением инфекционного процесса, формированием хронических форм, способностью возбудителя к пожизненному персистированию в макроорганизме и реактивации под влиянием экзо- и эндогенных неблагоприятных факторов, связью со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями [2].

Наблюдая детей, больных ОЭБВИ, мы обратили внимание на то, что у большинства пациентов имеется множественная сопутствующая соматическая патология. Полиорганность поражения внутренних органов характеризует синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и является одним из основных критериев для диагностики этого состояния.

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) весьма широко распространен в детской популяции. Так, по данным эпидемиологического исследования Р. Г. Оганова (2008), признаки данной патологии встречаются у 34,21% детей и подростков [3].

Клиническое значение НДСТ заключается в том, что этому синдрому весьма часто сопутствуют разнообразные аномалии развития и патологии опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (преимущественно клапанного аппарата сердца и магистральных сосудов, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной и мочевыделительной систем), дисбактериоз, а также иммунологические и метаболические нарушения. НДСТ является фоном, на котором происходит патоморфоз клинических проявлений многих заболеваний у детей [4, 5].

Для диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани у детей используются критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева [6]. Для его подтверждения производится оценка состояния метаболизма структурных компонентов соединительной ткани — оксипролина. В свободном виде находится только 1% оксипролина. Поэтому увеличение количества свободного и, соответственно, снижение уровня связанного оксипролина может косвенно свидетельствовать о нарушении синтеза коллагена [7].

Соединительнотканная дисплазия, создавая предпосылки для формирования структурных и функциональных нарушений органов и систем, приводит к развитию соматических заболеваний и определяет их течение, тяжесть и развитие осложнений [7]. Наличие у пациента с ОЭБВИ синдрома НДСТ, как мы полагаем, будет влиять как на течение патологического процесса, так и на его исход.

Цель исследования — изучение особенностей клинического течения острой Эпштейна — Барр-вирусной инфекции у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГКБ №1 г. Иваново, период проведения — 2007 — 2011 гг. Исследование было открытым контролируемым в параллельных группах.

Критериями включения в исследование были:

— развитие верифицированной ОЭБВИ;

— возраст пациентов от 6 месяцев до 15 лет;

— отсутствие у больного с ОЭБВИ хронических лимфопролиферативных заболеваний, ВИЧ-инфекции.

В исследование не включали детей с обострением хронической Эпштейна — Барр-вирусной инфекцией, инфекционным мононуклеозом, вызванным другими вирусами.

Клинический диагноз ОЭБВИ устанавливался в соответствии с классификацией, предложенной В. Н. Тимченко с соавт. (2004) [8]. Для верификации диагноза ОЭБВИ проводилась ИФА-диагностика, выявляли специфические антитела к структурам вируса Эпштейна — Барр (EBV-VCA-IgM, EBV-VCA-IgG, EBV-NA-IgG, EBV-EA-IgG) с использованием тест системы компании ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Россия.

Перед включением пациентов в протокол исследования выполнялся анализ историй развития ребенка (форма №112/у).

Для скрининг-диагностики синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей на этапе клинико-анамнестического обследования использовались критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985) выделяющие главные и второстепенные фенотипические ДСТ. I легкая степень дисплазии соединительной ткани определяется при наличии двух главных признаков, II (степень тяжести) — при наличии трех главных и двух — трех второстепенных или трех — четырех главных и одного — двух второстепенных, III (тяжелая) степень — при наличии пяти главных и трех второстепенных признаков. При определении степени ДСТ учитывается также характер и количество стигм дизэмбриогенеза [6].

Диагностика синдрома НДСТ включала определение уровня оксипролина сыворотки крови. Биохимическое исследование с определением уровня свободного оксипролина сыворотки крови проводили колориметрическим методом, предложенным Т.П. Кузнецовой с соавт. (1982) [9]. Данный метод основан на окислении свободного оксипролина окислителями (гипобромид натрия, перекись водорода, хлорамин Т и В), конденсацией продуктов окисления с парадиметиламинобензальдегидом с образованием хромофоров, поглощающих свет при длине волны 550—560 нм. Уровень свободного оксипролина, измеренный данным способом у здоровых людей, составляет 1,42 мкг/мл. Исследование выполнялось на базе биохимической лаборатории НИЦ ГБОУ ВПО ИвГМА Минздравсоцразвития России.

При анализе клинических симптомов и степени их выраженности у больных ОЭБВИ оценивалось семь показателей: интоксикация, характер и продолжительность лихорадки, выраженность лимфаденопатии и аденоидита, длительность сохранения симптома ангины, гепато- и спленомегалия, наличие экзантемы. Степень выраженности симптомов оценивалась в баллах.

Степень интоксикации: 0 баллов — отсутствие интоксикации; 1 балл — легкие симптомы болезни, сохраняющиеся на протяжении 1—2-х дней; 2 балла — легкие симптомы болезни, сохраняющиеся от 3-х до 5-ти дней; 3 балла — выраженные симптомы интоксикации, сохраняющиеся в течение 5—7-ми дней, 4 балла — симптомы интоксикации сохраняющиеся после 7-го дня болезни.

Лихорадка: 0 баллов — отсутствие ее; 1 балл — субфебрильная температура продолжительностью от 3-х до 5 дней; 2 балла — фебрильная лихорадка в пределах от 38 до 39°С продолжительностью от 3-х до 5-ти дней; 3 балла — повышение температуры тела выше 39°С на протяжении от 3-х до 5-ти дней; 4 балла — сохранение лихорадки на протяжении 7—10 дней; 5 баллов — длительность лихорадочного периода более 10 дней.

Лимфаденопатия: 0 баллов — отсутствие лимфаденопатии или увеличение лимфатических узлов шейной группы до 0,5 см продолжительностью до 5 дней; 1 балл — увеличение лимфатических узлов шейной группы до 1 см продолжительностью до 5 дней; 2 балла — увеличение лимфатических узлов шейной группы до 2 см продолжительностью до 7 дней; 3 балла — увеличение лимфатических узлов шейной группы до 3 см продолжительностью до 10 дней; 4 балла — увеличение лимфатических узлов шейной группы до 3 см продолжительностью более 10 дней; 5 баллов — увеличение лимфатических узлов шейной группы более 3 см продолжительностью свыше 10 дней.

Выраженность аденопатии: 0 баллов — отсутствие ее; 1 балл — легкое затруднение носового дыхания продолжительностью до 3 дней; 2 балла — затруднение носового дыхания продолжительностью от 3 до 5 дней, 3 балла — затруднение носового дыхания продолжительностью от 5 до 7 дней; 4 балла — значительное затруднение носового дыхания, храп по ночам продолжительностью от 7 до 10 дней; 5 баллов — выраженное затруднение носового дыхания, храп по ночам продолжительностью свыше 10 дней.

Синдром тонзиллита: 0 баллов — отсутствие гнойных наложений на миндалинах; 1 балл — незначительные гнойные наложения на миндалинах продолжительностью до 3-х дней; 2 балла — значительные гнойные наложения на миндалинах продолжительностью от 3 до 5 дней; 3 балла — значительные гнойные наложения на миндалинах продолжительностью от 5 до 7 дней; 4 балла — значительные гнойные наложения на миндалинах продолжительностью от 7 до 10 дней; 5 баллов — гнойные наложения на миндалинах сохраняющиеся более 10 дней.

Синдром гепатоспленомегалии: 0 баллов — отсутствие ее; 1 балл — увеличение размеров печени и селезенки до 2 см; 2 балла — увеличение размеров печени и селезенки до 3 см; 3 балла — увеличение размеров печени и селезенки до 4 см; 4 балла — увеличение размеров печени и селезенки до 5 см; 5 баллов — увеличение размеров печени и селезенки свыше 5 см.

Синдром экзантемы: 0 баллов — отсутствие ее; 1 балл — сыпь пятнисто-папулезная не обильная сохраняющаяся до 3-х дней; 2 балла — сыпь пятнисто-папулезная обильная сохраняющаяся от 3 до 5 дней; 3 балла — сыпь пятнисто-папулезная обильная сохраняющаяся свыше 5 дней; 4 балла — сыпь пятнисто-папулезная и геморрагическая продолжительностью до 7 дней; 5 баллов — сыпь пятнисто-папулезная и/или геморрагическая продолжительностью свыше 7 дней.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследований представлены в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение изучаемых показателей. При сравнении средних величин использовался двусторонний t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследовано 127 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 15 лет. Заболевание преимущественно наблюдалось у детей дошкольного возраста (75%). Пациентов в возрасте от 6 месяцев до 3 лет было 29 детей (23%), от 3 до 7 лет — 65 человек (51%), старше 7 лет — 33 ребенка (26%). Мальчики и де-

вочки болели ОЭББВИ одинаково часто (52% и 48% соответственно).

Анализ клинической картины ОЭББВИ показал, что у большинства больных (82%) она протекала в среднетяжелой форме, 11% больных имели легкое течение и 7% — тяжелое.

Анализ амбулаторных карт этих пациентов показал, что очаги хронической инфекции регистрировались у 67% детей, при этом распространенным кариесом страдали 26% пациентов, единичный кариес отмечен у каждого второго ребенка. 82% пациентов с ОЭББВИ посещали детское учреждение.

Почти у всех больных (77%) при клиническом обследовании отмечались признаки хронической интоксикации и полигиповитаминоза, проявляющиеся бледностью и сухостью кожи в области лица, коленных и локтевых суставов, сухостью и ломкостью волос, ломкостью и исчерченностью ногтей.

Кожные проявления атопии имели в анамнезе и/или имеют в настоящий момент более половины детей с ОЭББВИ.

Установлено, что у большинства (68,5%) обследованных детей с ОЭББВИ независимо от возраста и пола ребенка определялись множественные стигмы дизэмбриогенеза.

Используя критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева, у детей с ОЭББВИ легкая степень (1 степень) дисплазии соединительной ткани установлена у 46 пациентов (36,2%), средняя (II) — у 41 ребенка (32,3%), тяжелая степень не диагностирована. Всего 40 (31,5%) обследованных детей с ОЭББВИ не имели фенотипических признаков ДСТ.

Анализ амбулаторных карт развития этих детей показал, что все они находились на раннем искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями. Повреждения опорно-двигательного аппарата отмечались у 31,8% обследованных. Так, дисплазия тазобедренных суставов на первом году жизни, подтвержденная рентгенологически, потребовавшая шинирования, наблюдалась у 6,1% детей. Плоскостопие, по данным амбулаторных карт развития детей, диагностировано у 13% детей.

Мы сопоставили степень выраженности клинических проявлений ДСТ со степенью тяжести течения ОЭББВИ. При отсутствии симптомов ДСТ у детей с ОЭББВИ течение инфекции в большинстве случаев (59,6%) протекало в легкой форме, среднетяжелое течение зарегистрировано у 29,3% пациентов и значительно реже (11,1%) — тяжелое. При верификации ДСТ I степени чаще наблюдались случаи среднетяжелого течения ОЭББВИ (38,1%), тяжелые формы отмечались в 33,3% случаев, легкие — у 28,6% пациентов. У пациентов с диагностированной ДСТ II степени основной формой течения ОЭББВИ было тяжелое (56,2% случаев), среднетяжелое — у 32,7% детей, легкое в 11,1% случаев.

Отмечено нарастание количества стигм дизэмбриогенеза по мере нарастания тяжести ОЭББВИ: от 3,7 у детей с легким течением инфекции до 10,3 стигм у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Мы рассмотрели влияние степени выраженности соединительнотканной дисплазии на характер течения и основные клинические проявления ОЭББВИ (табл. 1). Было установлено, что симптомы лимфаденопатии и аденоидита были приблизительно одинаковыми у детей с различной степенью ДСТ. Выраженность интоксикации, лихорадки, симптомов тонзиллита, гепатоспленомегалии достоверно ($p<0,01$) различались в изучаемых группах больных и характеризовались значительными гнойными наложениями на миндалинах продолжительностью 7—10 дней, увеличением размеров печени и селезенки до 5 см у пациентов со II степенью дисплазии соединительной ткани. Также достоверно чаще у этих пациентов регистрировалась экзантема.

У детей со II степенью ДСТ имелись особенности клинического течения ОЭББВИ в виде увеличе-

Таблица 1

Степень выраженности клинических проявлений основных симптомов острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции в зависимости от установленной степени дисплазии соединительной ткани

Степень дисплазии соединительной ткани		Степень клинических проявлений ОЭББВИ (баллы)						
		выраженность интоксикации	лихорадка	лимфаденопатия	аденоидит	тонзиллит	гепато-спленомегалия	экзантема
Отсутствие фенотипических признаков ДСТ (n = 40)	1	1,82±0,11 $p_{1-3}<0.01$	2,27±0,09 $p_{1-2}<0.01$ $p_{1-3}<0.01$	3,76±0,08	3,13±0,07	2,62±0,08 $p_{1-2}<0.01$ $p_{1-3}<0.01$	2,73±0,07 $p_{1-2}<0.01$ $p_{1-3}<0.01$	2,46±0,03 $p_{1-3}<0.01$
I степень ДСТ (n = 46)	2	2,43±0,12 $p_{2-3}<0.01$	3,16±0,11 $p_{2-1}<0.01$ $p_{2-3}<0.01$	3,88±0,06	2,75±0,06	3,70±0,08 $p_{2-1}<0.01$ $p_{2-3}<0.01$	3,54 ±0,05 $p_{2-1}<0.01$ $p_{2-3}<0.01$	2,35±0,05 $p_{2-3}<0.01$
II степень ДСТ(n = 41)	3	3,54±0,08 $p_{3-1}<0.01$ $p_{3-2}<0.01$	4,89±0,09 $p_{3-1}<0.01$ $p_{3-2}<0.01$	3,95±0,08	2,96±0,08	4,45±0,06 $p_{3-1}<0.01$ $p_{3-2}<0.01$	4,58±0,06 $p_{3-1}<0.01$ $p_{3-2}<0.01$	3,88±0,06 $p_{3-1}<0.01$ $p_{3-2}<0.01$

ния продолжительности лихорадки (в среднем до 10±1,5 дней), частого развития паренхиматозного Эпштейна—Барр-ассоциированного гепатита, длительного сохранения гематологических нарушений.

Слабость соединительнотканных структур обеспечивает более выраженные повреждения, способствует усилению тяжести течения инфекции.

Для объективного подтверждения нарушения обмена соединительной ткани у пациентов с ОЭБВИ было изучено содержание свободного оксипролина в сыворотке крови — индикатора направленности обмена коллагена (табл. 2).

Таблица 2

Уровень свободного оксипролина сыворотки крови у детей с острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Степень дисплазии соединительной ткани	Уровень свободного оксипролина крови (мкг/мл)		
	ОЭБВИ		
	Острый период		Реконвалесценция
Отсутствие фенотипических признаков ДСТ (n=40)	1	2,36±0,18 p_{1-2}<0.05 p_{1-3}<0.05	1,39±0,16 p_{1-2}<0.01 p_{1-3}<0.01
I степень ДСТ (n=46)	2	3,53±0,22 p_{2-1}<0.05	3,68±0,15 p_{2-1}<0.01
II степень ДСТ (n=41)	3	3,87±0,29 p_{3-1}<0.05 p_{3-2}<0.05	4,03±0,24 p_{3-1}<0.01

Во всех исследуемых группах уровень свободного оксипролина крови значительно превышал норму (1,42 мкг/мл). У детей, имеющих фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани, наблюдалось превышение нормальных показателей свободного оксипролина в 2—3 раза, особенно в периоде реконвалесценции инфекции.

Рост уровня свободного оксипролина крови наблюдался не только у детей с дисплазией соединительной ткани, но и был в 1,5 раза повышен у детей без клинических признаков ДСТ на фоне ОЭБВИ. В данном случае повышение свободного оксипролина крови отражает деструкцию тканевых и клеточных структур в результате острого вирусно-бактериального воспаления.

В периоде реконвалесценции ОЭБВИ только у пациентов без клинических признаков ДСТ мы регистрировали снижение уровня оксипролина до нормальных цифр. У пациентов же с верифицированной ДСТ I и II степени по сравнению с острым периодом вирусной инфекции определялся значительный рост показателя оксипролина крови, особенно у пациентов, имеющих клинические признаки ДСТ II степени тяжести (3,87±0,29 мкг/мл в остром периоде ОЭБВИ и 4,03±0,24 мкг/мл — в реконвалесценции).

При изучении концентрации свободного оксипролина в сыворотке крови у пациентов с Эпштейна—Барр-ассоциированным гепатитом мы отметили, что количество оксипролина сыворотки крови значительно выше (3,84±0,26 мкг/мл), по сравнению с детьми, у которых ОЭБВИ протекала без гепатита (2,24±0,16 мкг/мл).

Изменения содержания оксипролина сыворотки крови у обследованных детей свидетельствует о том, что при развитии острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции наблюдается избыточное накопление в крови коллагена, который образуется в результате деградации соединительной ткани, полисистемное повреждение которой приводит к значительному нарушению функции поврежденных органов и способствует тяжелому течению инфекции. Неполная элиминация возбудителя, персистенция вирусных и бактериальных агентов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в периоде реконвалесценции привлекают в очаг воспаления макрофаги, нарушают динамическое равновесие между процессами деградации и биосинтеза коллагена. Это отражается в повышенных цифрах уровня оксипролина в периоде реконвалесценции ОЭБВИ и способствует персистенции инфекции.

Выводы

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с ОЭБВИ регистрируется в 69% случаев, причем у 1/3 пациентов диагностируется среднетяжелая ее степень.

К особенностям клинического течения острой Эпштейна—Барр-вирусной инфекции у пациентов с НДСТ относятся нарастание тяжести течения инфекции за счет увеличения продолжительности лихорадки, выраженности и стойкости полилимфоаденопатии, частого развития паренхиматозного Эпштейна—Барр-ассоциированного гепатита. Активная пролиферация инфицированных вирусом Эпштейна—Барр лимфоцитов происходит во всех органах, имеющих лимфоидную ткань, и сопровождается инфильтрацией и гистологическими изменениями в лимфатических узлах, печени, селезенке и др. В сочетании со слабостью соединительнотканных структур это обусловливает полиморфизм симптоматики ОЭБВИ и характер осложнений. У обследованных пациентов выявлены изменения в показателях обмена коллагена, указывающие на их частичную деградацию. Выраженность этих сдвигов изменяется в зависимости

от тяжести синдрома дисплазии соединительной ткани и сопряжена со степенью тяжести ОЭБВИ. Соединительнотканная дисплазия, создавая предпосылки для формирования структурных и функциональных нарушений систем организма, наряду с инфекционными агентами, приводят к развитию выраженного патологического процесса с сопутствующими висцеральными нарушениями, что определяет тяжесть, длительность течения заболевания, развитие осложнений. При верификации второй степени ДСТ у пациентов с ОЭБВИ с большой долей вероятности можно прогнозировать развитие тяжелой формы инфекции, протекающей с поражением печени в виде Эпштейна—Барр-ассоциированного гепатита.

Литература

1. Дранкин, Д.И. Эпидемиология инфекционного мононуклеоза /Д.И. Дранкин, Н.А. Заяц // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2003. — № 1. — С. 26—33.

2. Афанасьева, Т.А. Молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза, ассоциированного с вирусом Эпштейна—Барр / Т. А. Афанасьева // Молекулярная биология. — 1998. — № 32. — С. 940—947.

3. Оганов, Р.Г. Дисплазии соединительной ткани / Р.Г. Оганов. — М. ; Оренбург, 2008. — 128 с.

4. Спивак, Е.М. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Е.М. Спивак, С.А. Комракова // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 36—38.

5. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т.И. Кадурина. — СПб. : Невский диалект, 2000. — 271 с.

6. Милковска-Димитрова, Т. Врожденная соединительно-тканна малостойкость у децата / Т. Милковска-Димитрова, А. Каркашев. — София: Медицина и физкультура, 1987. — 189 с.

7. Шиляев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, № 5. — С.61—67.

8. Тимченко, В.Н. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций / В. Н.Тимченко, В.В. Левановичи, И.Б. Михайлов. — СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2004. — 384 с.

9. Кузнецова, Т.П. Модификация содержания оксипролина в сыворотке крови / Т.П. Кузнецова, Л.Я. Прошина, М.Н. Приваленко // Лабораторное дело. — 1982. — № 8. — С. 8—10.

Авторский коллектив:

Орлова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; тел.: 8-4932-38- 43-44, e-mail: orloff3.dok@mail.ru;

Машин Сергей Александрович — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; тел. : 8-4932-38-43-44, e-mail: nexuss@mail.ru;

Жамбарова Светлана Владимировна — врач-интерн кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации; тел. : 8-4932-38-43-44, e-mail: photina@ro.ru.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

С.П. Каплина[1], С.М. Харит [2], Е.И. Александрова [3]

[1] Психоневрологический дом ребенка № 13, г. Санкт-Петербург
[2] ФГУ «НИИДИ ФМБА России», Санкт-Петербург
[3] Поликлиника СПб ГУ, Санкт-Петербург

Immunological efficacy of Vaccination against Measles in Children with Down syndrome

S.P. Kaplina[1], S.M. Kharit[2], E.I. Alexandrova[3]

[1] Specialized Neuropsychiatric Orphanage № 13 of St. Petersburg, Saint-Petersburg
[2] Federal state institute Research institute child infection diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Saint-Petersburg
[3] Medical Autonomous Nonprofit Organization «Health Center of St. Petersburg State University», Saint-Petersburg

Резюме. *Представлены данные по течению вакцинального процесса, состоянию клеточного, гуморального иммунитета и специфическому антителообразованию у 41 ребенка с синдромом Дауна в возрасте от 1 года до 6 лет, вакцинированного против кори моновакциной (12 детей — 29,3%), дивакциной (21 — 51,2%) и Приориксом (8 — 19,5%). Группу сравнения составили 63 ребенка без синдрома Дауна и соматически здоровых. Поствакцинальный период у 97,6% детей с синдромом Дауна протекал гладко; наслоение интеркуррентных инфекций отмечено у 1 ребенка (2,4%). Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна характеризуется достоверным снижением числа лейкоцитов, лимфоцитов, CD3+ , CD4+, CD8+ и абсолютного числа В-клеток (CD20+). Однако функциональная активность клеток сохранена, что подтверждает динамика лимфоцитов в поствакцинальном периоде и специфическое антителообразование. К 30 дню после прививки отмечено увеличение количества лейкоцитов, лимфоцитов, CD95+ клеток и достоверно больший прирост антител (6,63 ± 0,33 по сравнению с 5,79 ± 0,32 log2, p < 0,05).*

Ключевые слова: *синдром Дауна, клеточный и гуморальный иммунитет, вакцинопрофилактика кори, антителообразование.*

Abstract. *The data of current vaccination process of cellular, humoral immunity and specific antibody formation in 41 children with Down syndrome at the age of 1 year to 6 years old is observed. To prevent measles used measles vaccine (n=12), divaccine -measles-mumps (n=21) and or Priorix vaccine (n=8). The comparison group consisted of 63 children without Down syndrome. The post-vaccination period in 97,6% of children with Down syndrome cases are asymptomatic, only 2,4% of children mentioned layering of intercurrent diseases. The immunological status in children with Down syndrome is characterized by a significant decrease in the number leucocytes, lymphocytes, CD3+, CD4+, CD8+ and absolute number of CD20+, but functional activity of the cells is preserved. By 30 days after immunization they have increased leucocytes, lymphocytes, CD 95+cells. The number of antibodies significantly increased (6,63 ± 0,33 compared to 5,79 ± 0,32 log2, p < 0,05).*

Key words: *Down syndrome; cellular and humoral immunity; vaccination of measles; antibody formation.*

Введение

Синдром Дауна — одна из самых распространенных наследственных аномалий, связанная с нарушением процесса расхождения хромосом при образовании гамет (яйцеклеток и сперматозоидов), в результате чего ребенок получает от матери (в 90% случаев) или от отца (в 10% случаев) лишнюю 21-ю хромосому. У большинства больных синдромом Дауна (до 95%) имеется трисомия по 21-й хромосоме. В 5—8% случаев аномалия связана с присутствием только фрагментов лишней хромосомы (мозаицизм) или с транслокацией 21-й хромосомы на другие (4 из 100 случаев заболевания). Частота рождения детей с синдромом Дауна— от 1 на 700 родов до 1 на 1100 родов [1]. Известно, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна зависит от возраста матери. Для женщин в возрасте до 25 лет вероятность рождения больного ребенка равна 1/1400, а в 49 лет — 1/12. Синдром впервые описан в 1866 году и получил своё название по имени врача (Джона Лангдона Дауна), его описавшего [2]. Однако причины заболевания и его связь с генетикой были установлены лишь в середине двадцатого века [3]. Для синдрома Дауна характерно множество различных фенотипических

признаков, часто сочетающихся с врожденными пороками сердца, глаз и т.д. Дети, страдающие синдромом Дауна, отстают от своих сверстников в умственном и речевом развитии [4]. Однако выраженность задержки зависит не только от врождённых причин, но в большой степени от занятий с ребёнком, современного подхода к обучению и адаптации таких детей в обществе [5, 6].

Клинико-фенотипические проявления синдрома Дауна, вопросы реабилитации и абилитации этих детей уже хорошо изучены. В то же время по вопросам вакцинопрофилактики в данной группе детей имеются лишь единичные сведения. Дети с синдромом Дауна являются часто болеющими, страдают аллергическими заболеваниями, в связи с чем долгое время остаются непривитыми.

Цель исследования — оценить безопасность и иммунологическую эффективность вакцинации против кори у детей с синдромом Дауна.

Материалы и методы исследования

В 2005—2010 годах на базе Специализированного психоневрологического дома ребенка № 13 и ФГУ НИИДИ ФМБА России привит против кори 41 ребенок с синдромом Дауна в возрасте от 1 года до 6 лет. Вакцинация проведена моновакциной у 12 детей (29,3%), дивакциной — у 21 (51,2%), 8 детей (19,5%) получили Приорикс. Группу сравнения составили 63 ребенка без синдрома Дауна, которые были привиты против кори моновакциной (31 человек — 49,3%), дивакциной (17 детей — 26,9%) и Приориксом (15 детей, 23,8%). Группы были идентичны по полу и возрасту.

По состоянию здоровья дети с синдромом Дауна имели сопутствующую патологию: у всех пищевая аллергия с кожными проявлениями, у 12 детей (29,3%) в виде распространенного аллергодерматита, у 16 детей (39%) — гипотрофия, у 21 ребенка (51,2%) — врожденный порок сердца, 13 человек (31,7%) имели патологию глаз (миопии и астигматизм). В группе сравнения указанной патологии выявлено не было.

Вакцинацию осуществляли не ранее чем через месяц после острого заболевания или обострения хронического заболевания. Наблюдение в поствакцинальном периоде проводили с 1 по 30 дни после прививки. Течение вакцинального процесса оценено как гладкое или осложненное, при гладком учитывали выраженность нормальных вакцинальных реакций как слабые, средние или сильные. К нормальному течению вакцинального процесса относили лихорадку и катаральный синдром, развивающиеся с 5-го по 14-й день после прививки и сохраняющиеся в течение 3 — 5 дней. При отсутствии температуры и других клинических проявлений нормальный вакцинальный процесс считали бессимптомным. К осложненному относили все интеркуррентные заболевания в течение 1 месяца после вакцинации.

Иммунологическое обследование проведено в лабораториях ФГУ НИИДИ ФМБА до вакцинации, на 14 и 30 дни и включало определение:

1) субпопуляционного состава лимфоцитов в лимфоцитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител производства МедБиоСпектр, Москва.

2) пролиферативной активности лимфоцитов в спонтанной и индуцированной фитогемаглютинином (производство Sigma, Швеция) реакции бласттрансформации.

3) уровня цитокинов ИЛ1β,4,6, ИФН-γ, ФНО-α в сыворотке крови методом ИФА с коммерческими тест системами фирмы «Протеиновый контур» и «Цитокины», Санкт-Петербург.

4) концентрации иммуноглобулинов классов А (IgA), М (IgM), G (IgG) турбодиметрическим методом с реактивами фирмы Sentinel, Италия

5) общего иммуноглобулина Е (IgE) методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем ELISA (ТОО «Полигност», Санкт-Петербург)

6) общего пула ЦИК методом преципитации полиэтиленглюколем (ПЭГ) по Digeon (1977) с 3,5% раствором ПЭГ «Sigma», приготовляемого на боратном буфере (рН 8,5-8,7) с измерением оптической плотности на фотометре планшетного типа Sunrise фирмы Tecan при длине волны 620 нм.

7) титры специфических противокоревых антител стандартным методом в реакции ИФА. Защитными титрами считали: для кори — более 0,2 МЕ/мл или 1:5 (2,32 в log2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Excel для Windows XP по критерию Стьюдента и критерию различия χ^2. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений поствакцинального периода коревой вакцинации выявил гладкое течение у 97,6% детей с синдромом Дауна, при этом у 7 из 40 детей (17,5%) отмечали нормальные вакцинальные реакции: у 3 – слабые, у 1 — средней силы и у 3 – сильные. У одного из детей с сильной вакцинальной реакцией на 14 день после вакцинации Приориксом отмечалось появление краснухоподобной сыпи, которая сохранялась в течение 3-х дней. Осложненное течение наблюдалось у 1 ребенка (2,4%) и проявилось развитием ОРЗ с 17 дня после вакцинации, осложнившегося острым бронхитом (табл.1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика вакцинального процесса

Вид вакцины	Число привитых	Течение вакцинального процесса			
		гладкое		осложненное	
		абс.	%	абс.	%
Синдром Дауна	41	40	97,6	1	2,4
Группа сравнения	63	58	92,1	5	7,9
Всего	104	98	94,2	6	5,8

В группе здоровых детей поствакцинальных реакций не было, но отмечалось наслоение интеркуррентных заболеваний у 7,9% привитых против кори (5 ОРВИ).

Таким образом, несмотря на наличие основного генетического заболевания и разнообразной сопутствующей патологии, вакцинация живыми вакцинами у детей с синдромом Дауна безопасна.

Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна (табл. 2) характеризовался лейкопенией и лимфопенией, достоверным снижением количества Т-лимфоцитов (CD 3+) за счет CD4+, CD8+ клеток и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+).

Отмечалась тенденция к увеличению количества активированных клеток (CD25+) и естественных киллеров (CD16+), что, возможно, является компенсаторной реакцией иммунной системы на повторные заболевания. В группе сравнения отмечалась тенденция к снижению CD 3+, CD4+, CD8+, но абсолютные их значения и остальные показатели были в пределах возрастных норм. У детей с синдромом Дауна выявлено существенное снижение общего пула ИГG, тенденция к снижению ИГМ, при неизмененном уровне ИГА. Несмотря на отсутствие истинного дефицита иммуноглобулинов, снижение уровня ИГМ и ИГG, в совокупности со сниженным числом основных субпопуляций лимфоцитов, является условием для низкого уровня иммунного ответа и наслоения бактериальных инфекций в поствакцинальном периоде.

В динамике поствакцинального периода у детей с болезнью Дауна отмечаются изменения, характерные для коревого инфекционного процесса. К 14 дню коревой вакцинации – достоверное увеличение относительного числа лимфоцитов, CD95+ клеток и тенденция к росту CD20+ клеток. Уровень CD3+, CD4+, CD 25+ оставались неизменными к 14 дню и даже снижались к 30 дню вакцинального периода. Количество CD8+ клеток снижалось к 14 дню и восстанавливалось до исходного уровня к 30 дню после прививки, а число CD16+ лимфоцитов было меньше, чем исходный уровень на все сроки обследования. Спонтанная РБТЛ оставалась низкой, функциональная активность лимфоцитов в РБТЛ с ФГА снижалась на 14-й день, но восстанавливалась к 30 дню после вакцинации (табл. 3).

Таблица 2

Уровень субпопуляций лимфоцитов и цитокинов у детей с синдромом Дауна до вакцинации

Кол-во клеток	Синдром Дауна n=34	Группа сравнения n=52
Лейкоциты	6,15±0,37*	8,37±0,33*
Лимфоциты %	38,04±2,31*	47,09±1,80*
Лимфоциты абс	1,89±0,19*	3,68±0,19*
CD3+%	41,64 ± 2,42*	49,27±2,59
CD3+абс	1,27 ± 0,14*	3,37±0,24*
CD4+%	26,13 ±1,93	28,93±1,64
CD4+абс	0,78 ± 0,1*	2,0± 0,17*
CD8+%	15,75 ±1,13	19,58±1,09
CD8+абс	0,54± 0,06*	1,16± 0,09*
CD4+/CD8+	1,77 ± 0,13	1,55± 0,09
CD16+%	18,3 ±2,05	12,47±1,08
CD16+абс	0,98 ±0,12	0,78±0,08
CD20+%	18,65 ±1,16	20,53±0,94
CD20+абс	0,51±0,07*	1,16±0,07*
CD25+%	19,88±1,52	13,94±0,79
CD25+абс	1,06±0,12*	0,53±0,07*
CD95+%	21,83±2,02	20,88±0,84
CD95+абс	1,16±0,10	1,25±0,07
ИГ М	0,77±0,18	1,19± 0,05
ИГG	5,76±0,43*	9,41±0,37*
ИГА	0,86±0,09	0,87±0,09
ИГЕ	1522,7±444,4*	60,39±12,3*
ИЛ1	1,23±0,25	1,16±0,26
ИЛ4	7,91±2,53	3,0±0,69
ИФНГ	9,63±2,19	5,57±1,05
ИЛ6	138,9±28,4*	9,83±1,14
ФНО	1,18±0,22	0,98±0,31
ЦИК	0,13±0,01	0,12±0,01
РБТЛ сп	2,61±0,26	3,51±0,27
РБТЛ с ФГА	59,43 ±2,37	65,83±3,47

*p – 0,05 с группой сравнения.

Отмечено повышение цитокинов, характерных для Тх- 2 типа, в частности: ИЛ-4 – к 14 дню, продукции интерлейкинов ИЛ1 и ИЛ6 – к 30 дню вакцинального периода, как и рост общего пула иммуноглобулинов А, М, Е, что коррелировало с

Таблица 3

Интенсивность иммунного ответа у детей с синдромом Дауна при коревой вакцинации

Кол-во клеток	Синдром Дауна n = 21			Группа сравнения n = 37		
	До прививки	14 день	30-й день	До прививки	14-й день	30-й день
Лейкоциты	5,04±0,32*	7,26±0, 73	7,2±0,66	9,69±0,62*	8,36±0,57	8,45±0,5
лимфоциты%	32,07±3,23*	48,7±3,41**	49,0±4,14**	45,84±3,31*	48,0±3,12	46,8±2,004
Лимфоциты абс	1,45±0,19*	2,09±0,41	1,99±0,36	3,52±0,31*	3,78±0,37	3,15±0,19
CD3+%	42,62 ± 2,71*	44,12±3,78	43,0±4,34	54,26±3,2*	59,9±3,14	53,0±3,55
CD3+абс	1,07 ± 0,11*	2,11±0,31	1,14±0,34	3,99±0,22*	3,56±0,63	3,71±0,61
CD4+%	27,04 ±1,22	27,12±1,99	22,27±1,99	31,03±2,27	35,31±2,15	31,69±2,79
CD4+абс	0,61 ± 0,07*	1,24±0,17	0,88±0,08	2,44± 0,17*	3,21±0,45	2,85±0,35
CD8+%	15,57 ±1,45	12,88±0,97	18,77±2,25	19,62±1,51	21,08±1,42	22,09±0,86
CD8+абс	0,43± 0,06*	0, 4±0,07	0,57±0,06	1,34± 0,11*	1,75±0,22	1,67±0,25
CD4+/CD8+	1,92 ± 0,17	2,5±0,29	1,6±0,19	1,59± 0,14	1,86±0,15	1,1±0,17
CD16+%	18,33 ±2,25	15,4±0,42	14,8±1,28	12,38±1,57	9,29±1,07	13,0 ±1,68
CD16+абс	0,44 ±0,07	0,49±0,06	0,44±0,06	0,65±0,11	0,47±0,02	0,56±0,06
CD20+%	19,14 ±1,52	18,69±0,86	17,08±0,93	20,53±1,15	16,46±0,77	18,9±0,98
CD20+абс	0,59±0,08*	0,99±0,09**	0,59±0,05	1,17±0,09*	1,14±0,14	1,06±0,17
CD25+%	19,83±2,07	19,6±1,35	17,0±0,91	10,5±0,99	12,0±1,17	14,17±1,01
CD25+абс	0,56±0,07	0,73±0,13	0,53±0,06	0,60±0,07	0,68±0,05	0,61±0,06
CD95+%	21,83±2,32	37,4±1,52**	14,2±1,14**	20,88±0,84	26,29±1,72	26,17±2,07
CD95+абс	1,16±0,10	1,14±0,1	0,45±0,06	1,25±0,07	1,82±0,18	1,29±0,19
ИГ М	0,86±0,21	1,42±0,18	1,6±0,4	1,21± 0,07	1,25±0,07	1,1±0,09
ИГG	5,65±0,53*	3,5±0,62*	4,23±0,81*	9,76±0,49*	9,79±0,48	9,46±0,43
ИГА	0,91±0,12	1,86±0,49	2,53±0,63	0,84±0,07	0,97±0,13	0,76±0,04
ИГЕ	1351,3±463*	1781,5±586,6*	1523,8±569,6*	69,41±16,83*	123,7±28,8	96,29±21,93
ИЛ1	1,23±0,29	5,51±3,12	5,82±2,95	1,16±0,32	4,1±1,75	1,28±0,18
ИЛ4	7,91±2,91	22,8±10,1	4,24±1,19	3,0±0,85**	8,3±1,14**	-
ИЛ6	138,8±32,7	122,2± 39,3	332,7± 43,3	9,83±1,39	8,43±1,87	10,0±1,86
ИФНГ	12,85±3,35*	90,8±40,7**	49,5±10,7**	4,33±1,19	8,03±1,74	12,97±3,27
ФНО	1,8±0,43	0,78±0,15	1,68±0,35	0,98±0,38	0,90±0,21	0,8±0,12
ЦИК	0,13±0,02	0,15±0,01	0,15±0,01	0,13±0,01	0,17±0,01	0,13±0,01
РБТЛ сп	2,61±0,29	2,41±0,27	1,94±0,23	3,51±0,33	3,95±0,2	2,96±0,15
РБТЛ с ФГА	57,2 ±3,12	45,1±3,41**	63,0±4,93**	61,77±4,55**	69,58±7,27**	43,69±3,35**

*p – 0,05 с группой сравнения

**p – 0,05 различия внутри группы.

пролонгированным, по сравнению со здоровыми, антителообразованием у детей с синдромом Дауна (до 45 дня). Таким образом, изучение динамики иммунологических показателей и уровня антител на 14 и 30 день после вакцинации показало, что, несмотря на транзиторное подавление клеточного звена иммунитета, функциональные возможности гуморального звена иммунитета у детей с болезнью Дауна сохранены.

Анализ антителообразования показал, что к 30 дню вакцинального процесса отмечен достоверно больший уровень антител у детей с синдромом Дауна, чем в группе сравнения (табл. 4).

Таблица 4

Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител

Группы детей	Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител в динамике (в log2)			
	До прививки	14 день	30 дней	45 дней
Синдром Дауна	0*	2,27±0,32*	5,74±0,63*	6,65±0,75*
Группа сравнения	0*	3,25±0,34*	5,79±0,32*	4,63±0,29

* – различия достоверны в динамике внутри группы.

Известно, что для коревой инфекции характерен сильный и длительный специфический иммунный ответ. Отмечено, что в группе детей с синдромом Дауна уровень антител продолжал повышаться после 30 дня вакцинального периода и достигал максимума на 45 день, тогда как в группе сравнения к 45 дню уровень антител уже снижался.

Таким образом, несмотря на наличие основного генетического заболевания и разнообразной сопутствующей патологии, вакцинация живыми вакцинами у детей с синдромом Дауна – безопасна. Исходный иммунологический статус у детей с синдромом Дауна характеризовался лейкопенией и лимфопенией, достоверным снижением количества Т-лимфоцитов (CD 3+) и абсолютного числа В-лимфоцитов (CD20+) что в совокупности со снижением общего пуля ИГМ и ИГG является условием для низкого уровня иммунного ответа и наслоения бактериальных инфекций в поствакцинальном периоде. В динамике поствакцинального периода у детей с синдромом Дауна отмечено достоверное увеличение относительного числа лимфоцитов, CD95+ клеток и ИГЕ, тенденция к росту CD20+ клеток к 14-му дню коревой вакцинации и повышение продукции интерлейкинов ИЛ1, ИЛ4 и ИЛ6 и иммуноглобулинов ИГМ, ИГА и ИГЕ к 30 дню вакцинального периода, а также пролонгированное (до 45 дня), по сравнению со здоровыми, антителообразование. Таким образом, несмотря на транзиторное подавление клеточного звена иммунитета, функциональные возможности гуморального звена у детей с болезнью Дауна сохранены и достаточны для эффективного иммунного ответа.

Литература

1. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет / под ред. Ю.И. Барашнева. — М.: «Триада-Х», 2007. — 280 с.

2. Down, J. Observations on an ethnic classification of idiots / J. Down, H. Langdon // Clin. Lect. And reports by the med. and staff of the London hospital. — 1866. —№ 3. — P. 259.

3. Lejeune, J. Le mongolism, premier exemple d'aberration autosomigue humaine / J. Lejune, M. Gautier, R. Turpin // Ann. Genet. — 1959. — V.1. — P. 41.

4. Исаев, Д.Н. Умственная отсталость у детей и подростков : руководство / Д.Н. Исаев. — СПб.: Речь, 2003. — С. 50 — 52.

5. Стребелева, Е.А. Формирование мышления у детей с отклонениями в развитии / Е.А. Стребелева. — М.: Гуманитарный издат. центр «ВЛАДОС», 2001. — С. 220.

6. Жиянова, П.Л. Социальная адаптация детей раннего возраста с синдромом Дауна / П.Л. Жиянова: методическое пособие. — М.: «Даунсайд Ап», 2002. — С. 197.

Авторский коллектив:

Каплина Светлана Павловна — кандидат медицинских наук, врач-педиатр, Психоневрологический дом ребенка № 13, г. Санкт-Петербург; тел: 8-911-155-48-60, e-mail: s.kaplina@mail.ru;

Харит Сусанна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»; тел 8-812-234-57-59, e-mail: Kharit-s@mail.ru;

Александрова Екатерина Ильинична — врач-терапевт, поликлиника СПб ГУ, Санкт-Петербург, e-mail: belova@list.ru.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ТРОМБОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, А.В. Шекуров
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Clinical significance blood platelet count in patients with chronic hepatitis C on the background of the various options combined antiviral therapy

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, A.V. Shekurov
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Резюме. *Целью настоящего исследования послужило изучение динамики содержания тромбоцитов в крови больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном-α в сочетании с рибавирином. До лечения, а также на разных сроках комбинированной противовирусной терапии исследовались абсолютные показатели тромбоцитов крови у больных хроническим гепатитом С. Определялась зависимость между содержанием тромбоцитов на различных этапах противовирусной терапии и исходными клинико-лабораторными показателями (пол, возраст, индекс массы тела, генотип вируса, уровень виремии, активность АЛТ, степень фиброза), а также вариантом комбинированной терапии.*

Установлено, что достоверное снижение уровня тромбоцитов у больных хроническим гепатитом С наблюдалось как на фоне лечения пегилированным, так и стандартным интерфероном-α в сочетании с рибавирином, (38,5 % и 16,0 %, соответственно, $p < 0,05$). Терапия пегилированным интерфероном-α по сравнению с лечением стандартным интерфероном-α сопровождалась статистически значимым выраженным снижением тромбоцитов, достигая максимума к 8 неделе лечения ($188,4 \pm 3,9 \times 10^9$/л). Кроме того, устойчивый вирусологический ответ достоверно чаще формировался у пациентов с более низкими значениями тромбоцитов крови к концу курса терапии. В ходе исследования были определены прогностические критерии, указывающие на возможное развитие тромбоцитопении на фоне противовирусной терапии: ИМТ < 20 кг/м^2, возраст старше 45 лет.

Ключевые слова: *хронический гепатит С, комбинированная терапия, интерферон-α, рибавирин, побочные эффекты, тромбоциты, тромбоцитопения.*

Abstract. *The purpose of this research is the study of the dynamics of platelet count in blood of patients with chronic hepatitis C on the background of the combined antiviral therapy with standard or pegylated interferon-α in combination with ribavirin. Prior to treatment, as well as at different stages of combined antiviral therapy were studied absolute numbers of blood platelets in patients with chronic hepatitis C. We determined the relationship between platelet counts at different stages of antiviral therapy and baseline clinical and laboratory parameters (age, sex, body mass index, genotype, level of viremia, ALT, fibrosis), as well as alternative combination therapy.*

It is established that the significant decrease in platelet count in patients with chronic hepatitis C were observed as during treatment with pegylated or standard interferon-α in combination with ribavirin (38,5 % and 16,0 %, respectively, $p < 0,05$). Therapy with pegylated interferon-α treatment as compared with standard interferon-α was accompanied by a more pronounced decrease in platelets, peaking at 8 weeks of treatment ($188,4 \pm 3,9 \times 10^9$/l). In addition, we observed a direct correlation between the level of blood platelets and rate of sustained virologic response. The study identified prognostic criteria, indicating the possible development of thrombocytopenia on the background of antiviral therapy: BMI < 20kg/m^2, age over 45 years.

Key words: *chronic hepatitis C, combination therapy, interferon-α, ribavirin, side effects, platelets, and thrombocytopenia.*

Введение

HCV-инфекция представляет собой одну из наиболее актуальных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено широким стабильно высоким уровнем заболеваемости и повсеместным распространением, а также колоссальными экономическими затратами на диагностический и лечебный процессы [1]. Начало XXI века ознаменовано огромным интересом в повышении эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС). Создание пегилированного интерферона (ПИФН) и применение его в комбина-

ции с рибавирином (Р) позволило достигать элиминации вируса более чем у половины больных [2].

В настоящее время основным этиотропным методом лечения хронического гепатита С (ХГС) является комбинированная терапия стандартным интерфероном-α (ИФН-α) или пегилированным интерфероном-α (ПИФН-α) в сочетании с синтетическим аналогом нуклеозида — рибавирином. [2, 4, 8]. Несмотря на значительные успехи противовирусной терапии (ПВТ), у больных ХГС в процессе лечения могут возникать нежелательные явления, которые вынуждают либо уменьшить дозировку препаратов, либо вовсе прекратить лечение [3, 7]. Наиболее частые поводы для снижения дозы — депрессия, цитопении, нарушение тиреоидной функции [5, 10]. Развитие нежелательных гематологических явлений в ходе ПВТ ухудшает качество жизни больных, влияет на соблюдение врачебных рекомендаций пациентом и зачастую сопровождается снижением частоты формирования устойчивого вирусологического ответа (УВО) [6, 8]. Среди таких побочных эффектов немаловажное значение имеет развитие тромбоцитопении.

Тромбоцитопения у больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии встречается от 1 до 6% , при этом носит умеренный характер и не ассоциируется с геморрагическими осложнениями [11, 12, 13]. Тем не менее, снижение уровня тромбоцитов на фоне лечения в ряде случаев может служить основанием для изменения или прекращения ПВТ [15].

Данное нежелательное явление ПВТ обусловлено преимущественно токсическим эффектом препаратов интерферона на костный мозг, причем его развитие наблюдается чаще при использовании пролонгированных форм интерферона, что связано с длительным периодом активности ПИФН и, соответственно, более выраженным цитопатическим воздействием на тромбоцитарный росток кроветворения [11, 12]. Рибавирин, напротив, не оказывает негативного влияния на уровень циркулирующих тромбоцитов [13, 14]. Более того, параллельное использование рибавирина может уменьшить нежелательный тромбоцитопенический эффект интерферонов в результате вызываемого рибавирином реактивного тромбоцитоза [13, 14,]. Несмотря на негативное влияние препаратов ИФН-α на содержание тромбоцитов в периферической крови, в целом они не оказывают неблагоприятного воздействия на функцию этих клеток. Основное направление решения проблемы противовирусной терапии на фоне существующей или развившейся тромбоцитопении заключается в уменьшении дозы ИФН-α. Среди основных причин модификации противовирусного лечения тромбоцитопения занимает лишь третье место (12%), уступая анемии (50%), нейтропении (32%) и опережая только депрессию (6%) [14]. В то же время необходимо отметить, что сокращение дозы или прекращение приема ИФН-α уменьшает шансы на достижение устойчивого вирусологического ответа [13]. При снижении числа тромбоцитов менее $50{,}0\times10^9$/л рекомендуется уменьшить дозу препарата, менее $25{,}0\times10^9$/л — отменить препарат.

Таким образом, при проведении противовирусной терапии ХГС возможно появление такого нежелательного эффекта, как тромбоцитопения, в ряде случаев требующая коррекции дозы препаратов, тем самым снижая эффективность ПВТ.

Цель исследования — изучение динамики содержания тромбоцитов в крови больных ХГС на фоне комбинированной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 342 больных ХГС (анти-HCV «+», РНК HCV «+») в возрасте от 18 до 57 лет, в среднем 33±0,95 года. Большинство обследованных являлись лицами мужского пола — 230 человек (67,3%), женщины составили 112 человека (32,7%). Все пациенты в зависимости от типа комбинированной терапии были распределены на 2 группы: 1 группа получала стандартный ИФН-α-2а и рибавирин — 126 человек (36,8%), состоящая из 32 человек с 1b генотипом, и 94 человека со 2/3 генотипами, соответственно; 2 группа — ПИФН-α-2а и рибавирин — 216 человек (63,2%), включая 119 больных с 1b генотипом и 97 человек с генотипами 2/3. Продолжительность терапии составила 24 — 48 недель в зависимости от генотипа HCV. Эффективность лечения оценивалась по устойчивому вирусологическому ответу через 24 недели после завершения ПВТ. Изучение количества тромбоцитов в крови проводилось до лечения и на этапах контроля противовирусной терапии (2, 4, 8, 12, 24, 36, 48 недели мониторинга). Референтные значения тромбоцитов периферической крови были приняты в диапазоне от 180 до 300×10^9/л. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием ППП «Statistica for Windows 6,0»©. Следует отметить, что у этой категории пациентов отсутствовали признаки цирроза печени и болезней крови.

Результаты и обсуждение

При оценке содержания тромбоцитов в крови больных ХГС установлено, что перед началом лечения количество пациентов с уровнем тромбоцитов ниже нормы составляло 5,9% (20 человек). На фоне ПВТ этот показатель постепенно увеличивался и достигал максимума — 20,6% (70 человек) — к 24-й неделе (рис. 1.).

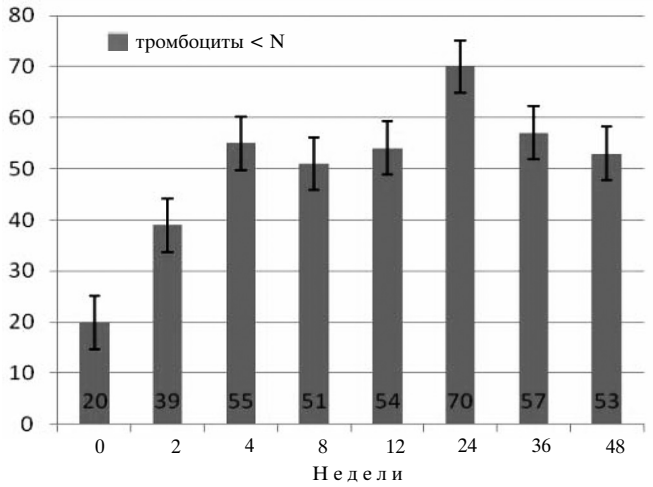


Рис. 1. Количество больных ХГС со сниженным уровнем тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии, n (абс.)

Как показано в табл. 1, количество больных ХГС с нормальным уровнем тромбоцитов на фоне ПВТ ПИФН-α по сравнению с лечением стандартным интерфероном достоверно меньше уже со 2-й недели мониторинга (65,2% и 98,2%, соответственно, $p < 0,05$).

В целом при оценке средних абсолютных значений тромбоцитов крови на фоне двух схем ПВТ, статистически значимое снижение наблюдалось также со 2-й недели терапии, при этом максимальное снижение отмечено на 12-й неделе и составило 219,0±4,3х109/л, находясь в пределах физиологических колебаний (рис. 2).

Анализируя динамику абсолютных показателей тромбоцитов на этапах контроля ПВТ у больных ХГС в зависимости от типа применяемого интерферона, установлено, что наибольшее снижение тромбоцитов наблюдалось на фоне терапии ПИФН-α и Р к 8-й неделе мониторинга (188,4±3,9х109/л), а на фоне лечения ИФН-α и Р на 24-й неделе терапии (232,3±3,3х109/л). Статистически значимые различия в изучаемых группах по уровню тромбоцитов крови перед началом ПВТ, на наш взгляд, возможно, связаны с длительностью течения инфекционного процесса у пациентов, получавших ПИФН-α и Р (фиброз > 2 по METAVIR у 65% пациентов на фоне терапии ПИФН-α и Р и 15% — ИФН-α и Р), а также более молодым возрастом пациентов, лечившихся ИФН-α и Р, по сравнению с больными, получавшими ПИФН-α и Р (25±3,2 и 37±2,6 лет, соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что при обоих вариантах ПВТ средние значения тромбоцитов крови не опускались ниже нормы (рис. 3).

По результатам нашего исследования УВО наблюдался у 213 больных ХГС, что в целом составило 62,3%. Частота формирования УВО в зависимости от схемы ПВТ и генотипа HCV представлена в табл. 2.

При анализе содержания тромбоцитов у больных ХГС к концу ПВТ, достигших и не достигших УВО, отмечены статистически значимые различия, как при использовании пегилированного, так и стандартного ИФН-α-2а в сочетании с рибавирином (табл. 3).

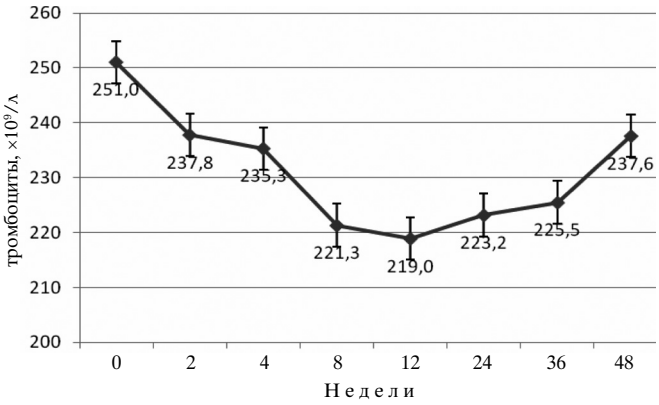


Рис. 2. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС, (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

Таблица 1

Количество больных ХГС с нормальным и сниженным уровнем тромбоцитов на этапах противовирусной терапии стандартным и пегилированным ИФН-α, n (абс., %)

Показатель		Начало терапии	2 недели	4 недели	8 недель	12 недель	24 недели	36 недель	48 недель
		1	2	3	4	5	6	7	8
ИФН-α	Тромбоциты = N	126˙ 100,0%	123˙ 98,2%	119˙ 94,6%	117˙ 93,1%	116˙ 92,3%	105˙ 84,0%	118* 94,1%	118* 94,1%
	Тромбоциты < N	0¨ 0,0%	3¨ 1,8%	7¨ 5,4%	9¨ 6,9%	10¨ 7,5%	21¨ 16,0%	6** 5,9%	6** 5,9%
ПИФН-α	Тромбоциты = N	177˙ 82,1%	140˙ 65,2%	139˙ 64,5%	138˙ 64,3%	141˙ 65,5%	133˙ 61,5%	133* 61,5%	144* 66,7%
	Тромбоциты <N	39¨ 17,9%	76¨ 34,8%	77¨ 35,5%	78¨ 35,7%	75¨ 34,5%	83¨ 38,5%	83** 38,5%	70** 33,3%

* — $p<0,05$ в группе с референтным значением тромбоцитов; ** — $p<0,05$ в группе с значением тромбоцитов ниже нормы.

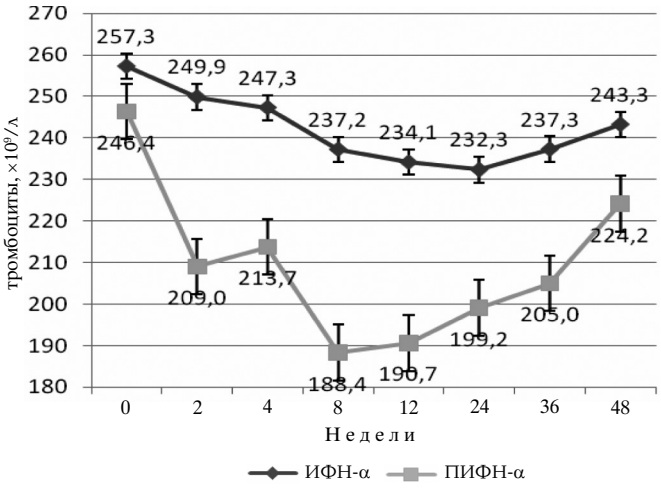


Рис. 3. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС с применением стандартного и пегилированного ИФН-α, (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

Таблица 2

Частота УВО в зависимости от генотипа ВГС и схемы ПВТ

Терапия (количество больных)	ИФН-α-2a + рибавирин n = 126		ПИФН-α-2a + рибавирин n = 216	
Генотип (количество больных)	1b (n=32)	2/3a (n=94)	1b (n=119)	2/3a (n=97)
УВО n (%)	5 (15,6%)	61 (64,9%)	54 (49,6%)	88 (90,7%)

Таблица 3

Абсолютное содержание тромбоцитов к концу ПВТ в зависимости от частоты формирования УВО при различных схемах ПВТ ХГС (M±Se, ×10⁹/л)

Показатель	ИФН-α-2a + рибавирин		ПИФН-α-2a + рибавирин	
	УВО «+»	УВО «–»	УВО «+»	УВО «–»
Тромбоциты	237,2±4,7*	249,7±4,9*	190,6±3,8*	213,2±4,2*

* $p < 0,05$.

Оценивая влияние исходных клинических и лабораторных данных у больных ХГС на частоту и выраженность изучаемых изменений, были проанализированы значения тромбоцитов периферической крови в зависимости от некоторых клинико-лабораторных параметров. Так, перед началом терапии у мужчин уровень тромбоцитов был статистически значимо выше (255,1±4,8×10⁹/л), чем у женщин (242,3±4,1×10⁹/л), $p<0,05$. Обращала на себя внимание разная динамика изменения изучаемого показателя. У мужчин минимальные значения тромбоцитов отмечались на 8-й неделе терапии (219,7±5,2×10⁹/л), а у женщин — на 24-й (208,6±4,2×10⁹/л), в то же время к 48-й неделе ПВТ средние значения тромбоцитов достоверно не различались, как у мужчин, так и у женщин (рис. 4).

На рис. 5 представлены средние значения тромбоцитов на этапах контроля ПВТ в зависимости от массы тела. Как видно, практически весь период наблюдения у лиц с ИМТ < 20 кг/м² показатели тромбоцитов статистически значимо были ниже, чем у пациентов с ИМТ ≥ 20 кг/м², $p < 0,05$ (рис. 5).

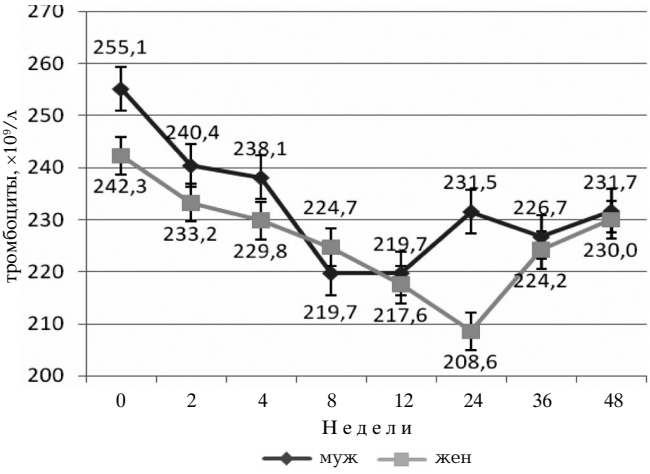


Рис. 4. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС мужчин и женщин (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

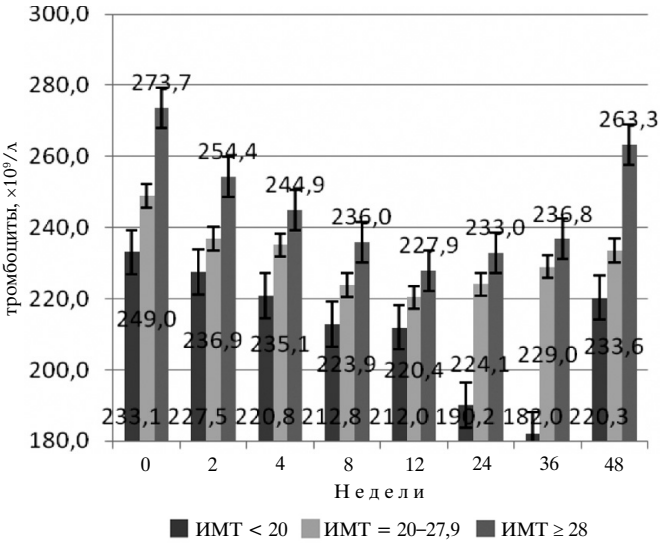


Рис. 5. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС в зависимости от ИМТ (Т-тест для независимых переменных, M±Se, ×109/л)

Следующим этапом исследования было изучение тромбоцитов крови на фоне ПВТ в зависимости от возраста. На рис. 6 отражены изменения абсолютных показателей тромбоцитов на этапах контроля ПВТ у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет.

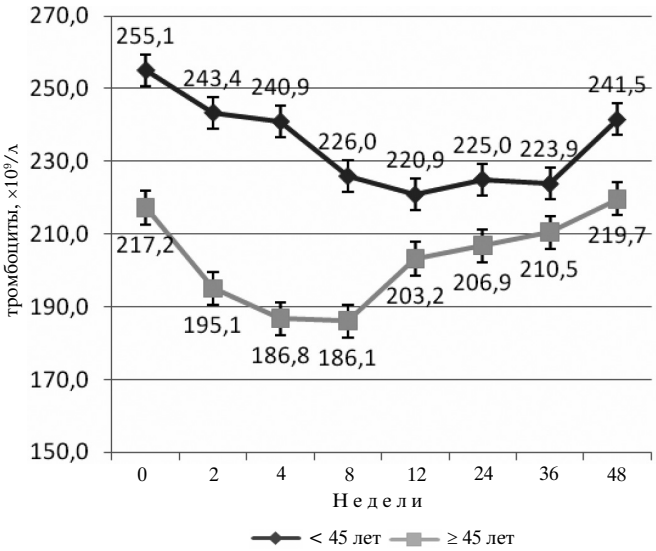


Рис. 6. Абсолютное содержание тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

Перед началом лечения и весь период наблюдения отмечалось статистически значимое различие среди пациентов обоих возрастных групп. У больных ХГС младше 45 лет среднее значение тромбоцитов перед началом лечения составляло 255,1±5,0×10⁹/л, а у пациентов старше 45 лет — 217,2±3,4×10⁹/л, ($p < 0,05$). Минимальное среднее значение тромбоцитов у больных младше 45 лет составляло 220,9±3,2×10⁹/л к 12-й неделе терапии, в то время как у пациентов старше 45 лет — 186,1±3,9×10⁹/л и наблюдался уже на 8-й неделе терапии ($p < 0,05$).

На рис. 7 и 8 представлены абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля ПВТ стандартным и пегилированным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет. При лечении стандартным ИФН-α у пациентов старше 45 лет (см. рис. 7) минимальное среднее значение тромбоцитов составило 220,0±2,5×10⁹/л на 8-й неделе контроля, а у пациентов младше 45 лет — 231,8±2,2×10⁹/л на 24-й неделе. При этом снижение тромбоцитов ниже нормы на фоне ПВТ стандартным ИФН-α зафиксировано не было.

В то же время на фоне ПВТ ПИФН-α у пациентов старше 45 лет уже со 2-й недели терапии среднее содержание тромбоцитов регистрировалось ниже нормальных значений (168,0±7,5×10⁹/л), достигая своего минимума к 8-й неделе лечения (152,2±7,1×10⁹/л). У пациентов в возрасте до 45 лет тромбоциты крови регистрировались в пределах референтных величин, а их количество было достоверно меньше, чем в такой же возрастной группе больных ХГС, получавших ИФН-α (см. рис. 8).

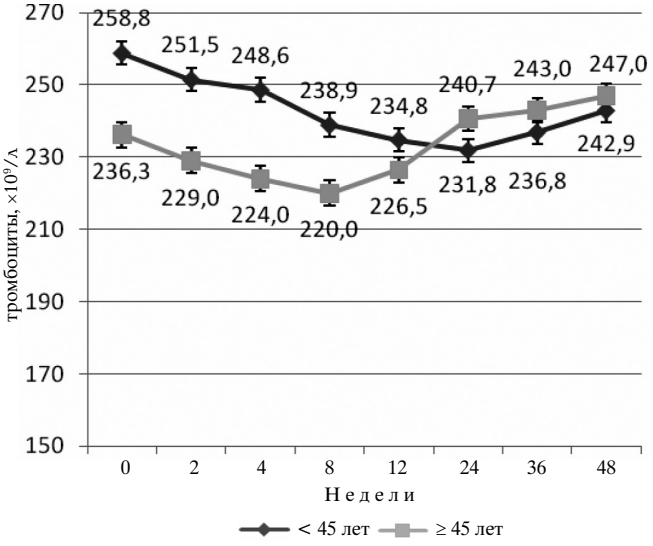


Рис. 7. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах контроля противовирусной терапии стандартным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет, (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

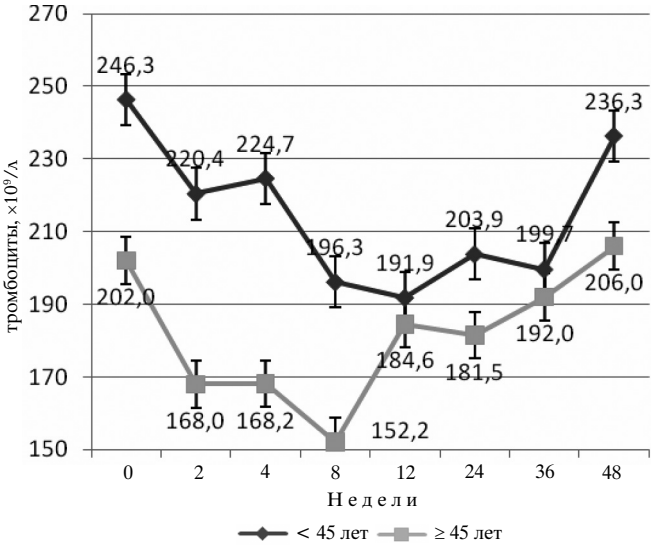


Рис. 8. Абсолютные значения тромбоцитов на этапах противовирусной терапии пегилированным ИФН-α у больных ХГС в возрасте младше и старше 45 лет, (Т-тест для связанных переменных, M±Se, ×10⁹/л)

Следует отметить, что по другим изученным клинико-лабораторным показателям (исходная активность АЛТ, ИГА и степень фиброза печени до лечения, уровень вирусемии) достоверных взаимосвязей с развитием тромбоцитопении на фоне противовирусной терапии не установлено.

Выводы

В результате анализа содержания тромбоцитов на фоне ПВТ больных ХГС установлено, что в целом, начиная со 2-й недели мониторинга, наблюдалось постепенное увеличение количества пациентов с тенденцией к тромбоцитопении, преимущественно за счет больных, получавших ПИФН-α и Р (максимум на 24-й неделе ПВТ: 16% на фоне ПВТ ИФН-α и Р, 38,5% при лечении ПИФН-α и Р, $p<0,05$). При этом наблюдаемое достоверное различие исследуемого показателя в виде более глубокого тромбоцитопатического эффекта отмечалось на фоне ПВТ ПИФН-α и Р. В то же время, в целом, средние значения тромбоцитов в ходе мониторинга ПВТ не опускались нижних референтных величин, что может свидетельствовать о значительных востановительных возможностях кроветворения у больных ХГС. Полученные в ходе исследования результаты дают возможность более оптимистично смотреть на такое часто сопутствующее комбинированной ПВТ нежелательное явление, как снижение тромбоцитов, необходимость коррекции которого в ряде случаев (особенно важно на ранних этапах ПВТ) необязательна. В этой связи крайне интересно, что по результатам настоящего исследования УВО чаще формировался у больных ХГС с более низкими значениями тромбоцитов крови к концу курса терапии. Подтверждением данной взаимосвязи между вирусологическим и цитопеническим эффектами ПВТ у больных ХГС могут являться результаты предыдущих наших исследований, по результатам которых УВО достоверно кореллировал с такими нежелательными явлениями комбинированной ПВТ, как анемия, лейко- и нейтропения [16].

Несмотря на оптимистические результаты исследования, в настоящее время, тромбоцитопения занимает существенную роль среди нежелательных явлений комбинированной ПВТ больных ХГС, и, безусловно, может являться причиной коррекции эффективных терапевтических доз противовирусных препаратов, что в свою очередь неблагоприятно отражается на результатах лечения. В этой связи в настоящей работе были установлены прогностические критерии, указывающие на высокую вероятность возникновения тромбоцитопении на фоне ПВТ: ИМТ < 20кг/м^2 и возраст старше 45 лет.

Таким образом, в результате изучения динамики тромбоцитов крови на фоне ПВТ больных ХГС установлено, что снижение тромбоцитов наблюдалось достаточно часто, не оказывало значимого влияния на самочувствие пациентов. В то же время в ряде случаев данное нежелательное явление все же требует модификации стандартной схемы терапии больных ХГС. Однако, несмотря на это, развитие данного нежелательного явления может рассматриваться в качестве одного из факторов раннего прогнозирования УВО. В этой связи полученные в ходе исследования результаты целесообразно использовать при планировании, а также мониторинге эффективности и безопасности этиотропной терапии больных ХГС.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.М. Волжанин, Д.А. Гусев. — СПб. : Фолиант, 2003. — 192 с.

2. 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. — 347: 975—982.

3. Manns, M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M.P. Manns, J.G. McHutchison, S.C. Gordon et al. // Lancet. — 2001. — V. 358. — P. 958—965.

4. Никитин, И.Г. Лечение хронического гепатита С: вчера, сегодня, завтра / И.Г. Никитин // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 6. — С. 11—16.

5. Яковлев, А.А. Гематологические нежелательные эффекты в процессе противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / А.А. Яковлев, С.Л. Фирсов, А.В. Опалихина и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 4. — С. 19—24.

6. Mark, A. Interferons play a central role in the natural defense and therapeutic management of hepatitis C: a review / A. Mark, R.N. Outzen // Internet J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 5 (2).

7. Ong, J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anrmia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // Cleveland Clin. J. Med. — 2004. — Vol. 71,Suppl. 3. — P. S17—S21.

8. Sulkowski, M.S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M.S. Sulkowski // Clin. Liver. Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 601—616.

9. Pellicano, R. Autoimmune manifestation during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view / R. Pellicano, A. Smelide, S. Peyre et al. // Minerva gastroenterol. dietol. — 2005. — V. 51. — P. 55—61.

10. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peg interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, J.B. Wong, J.G. McHutchison et al. // Hepatology. — 2003. — V.38. — P. 645—652.

11. Dieterich, D.T. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management / D.T. Dieterich, J.L. Spivak // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 533—541.

12. Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M.W. Fried, M.L. Shiftman, K.R. Reddy et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 975—982.

13. Ong. J.P. Managing the hemotologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: anrmia, neutropenia, and thrombocytopenia / J.P. Ong, Z.M. Younossi // Cleveland Clin. J. Med. — 2004. — Vol. 71, Suppl. 3. — P. S17—S21.

14. Poniachik, J. Management of adverse reactions to chronic hepatitis C treatment / J. Poniachik // Annals. Hepatol. — 2006. — Suppl. 1. — P. S67—68.

15. Spiegel, B.M. Impact of hepatitis C on health elated quality of life: a systematic review and quantitative assessment / B.M. Spiegel. Z.M. Younossi, R.D. Hays el al. // Hepatology, 2005. — Vol. 41. — P. 790—800.

16. Жданов, К.В. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов и др. // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, №2. — С. 74—80.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. профессор, тел. 8(812)5429214, E-mail: ZhdanovKV@rambler.ru;

Гусев Денис Александрович — профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н. тел. 8(812)2923357, E-mail: gusevden-70@mail.ru;

Козлов Константин Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. тел. 8(812)2923357, E-mail: kosttiak@mail.ru;

Шекуров Андрей Валерьевич — интерн клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел. 8(812)2923357, E-mail: schik391105@mail.ru.

ХРОНИКА

Министерство обороны Российской Федерации, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека России и Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук проводят **19–20 апреля 2012 г.** в Санкт-Петербурге на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова **Юбилейную Всероссийскую научную конференцию, посвященную 75-летию кафедры общей и военной эпидемиологии и 90-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова «Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека»**.

В работе конференции предполагается участие руководящего состава медицинской службы ВС РФ, профессорско-преподавательского состава ВМедА, научно-исследовательских институтов МО РФ профилактического направления, главных государственных санитарных врачей военных округов и флотов, специалистов санитарно-эпидемиологических учреждений МО РФ и других ведомств, а также ведущих ученых научных учреждений Минздравсоцразвития РФ, РАМН, высших учебных заведений (медицинских институтов, университетов, академий), руководителей и специалистов управлений, центров гигиены и эпидемиологии, медицинских подразделений МЗСР РФ, Роспотребнадзора, ФМБА России, Минобороны РФ, ФСБ, ФСО, РАМН, МВД, ФСКН, МЧС, организаций и учреждений, занимающихся профилактической деятельностью.

По материалам работы конференции будет издан сборник трудов в соответствии с тематикой, содержащейся в научной программе.

Во время работы конференции будет развернута выставка, на которой участников конференции планируется ознакомить с достижениями в области противоэпидемической защиты военнослужащих и населения по следующим направлениям:

1. Автоматизированные системы сбора, анализа и передачи информации, технические средства и компьютерные продукты, применяемые для целей государственного санитарно-эпидемиологического надзора, в т.ч. в зонах вооруженных конфликтов и чрезвычайных ситуаций.

2. Телемедицинские технологии в практике противоэпидемической защиты военнослужащих и населения и практической деятельности специалистов санитарно-эпидемиологических учреждений.

3. Средства, методы и устройства для обеззараживания воды и контроля ее качества в полевых условиях.

4. Техническое оборудование, используемое для целей дезинфекции и стерилизации, дезинсекции, дератизации и иммунопрофилактики.

5. Современные дезинфектанты, препараты для борьбы с насекомыми в практике медицинской дезинсекции, репелленты и средства борьбы с грызунами.

6. Современные средства и технологии дезинфекции и стерилизации, обеззараживания инструментария, эндоскопического оборудования, рук медицинского персонала и кожных покровов пациентов, утилизации отходов и др.

7. Медицинские иммунобиологические препараты (вакцины, анатоксины, интерфероны, про- и пребиотики и др.) и средства экстренной профилактики (противовирусные и антибактериальные препараты, иммуномодуляторы, иммуностимуляторы и др.) инфекционных болезней человека.

Научная программа конференции

1. Научное наследие академика В.Д. Белякова и развитие его идей в современной эпидемиологии.

2. Теоретические разработки в эпидемиологии и их практическое значение.

3. Актуальные для военнослужащих и населения инфекционные и массовые неинфекционные заболевания.

4. Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

5. Состояние и перспективы развития эпидемиологической диагностики.

6. Новые методы и технологии лабораторной диагностики инфекционных заболеваний.

7. Нормативно-правовая база госсанэпиднадзора и профилактики инфекционных заболеваний.

8. Опыт работы специалистов в очагах инфекционных заболеваний.

9. Средства и методы дезинфекции, дезинсекции и дератизации.

10. Иммунопрофилактика в системе борьбы с инфекционными заболеваниями.

11. Перспективные средства и методы противоэпидемической защиты военнослужащих и населения.

12. Проблемы биобезопасности.

13. Эпидемиологические последствия вооруженных конфликтов и чрезвычайных ситуаций.

14. Современные аспекты до- и последипломной подготовки по медико-профилактическим специальностям.

Правила оформления материалов для опубликования в сборнике трудов конференции

Все материалы должны быть подготовлены к опубликованию в открытой печати (к каждой работе должно быть приложено экспертное заключение в 2-х экземплярах) и представлены в Оргкомитет официальным порядком от организации (учреждения) не позднее 15 февраля 2012 г. Организационный взнос за каждую публикацию 200 рублей, его следует направить на почтовый адрес Оргкомитета: 194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, 6, ВМедА, кафедра общей и военной эпидемиологии, Ереминой Дарье Сергеевне (тел. (812) 292-34-20).

Электронная версия материалов обязательно должна быть направлена на E-mail: syezd2@mail.ru (по вопросам приема и порядку опубликования материалов обращаться к кандидату медицинских наук Колесникову Виктору Викторовичу по тел. (812) 292-34-20).

Материалы печатаются в двух экземплярах объемом до двух страниц машинописного текста через 1,5 интервала. При их подготовке следует использовать шрифт Times New Roman размером 14, все поля — 2,0 см. Первая строка: фамилия и инициалы авторов — строчными буквами. Вторая строка: название работы — заглавными буквами, полужирный шрифт. Третья строка: полное название учреждения, город, курсивом — строчными буквами. **Внимание! Таблицы, рисунки, графики, схемы и иной иллюстративный материал к публикации не принимаются**. На втором экземпляре указываются: номер рубрики (1 — 14) в соответствии с научной программой конференции, ФИО и адрес авторов, ставится их подпись. Оргкомитет оставляет за собой право проводить редакционную правку присланных материалов и не публиковать работы, не соответствующие тематике конференции, а также оформленные не по правилам.

По общим вопросам подготовки и участия в работе конференции обращаться к ответственному секретарю — кандидату медицинских наук Кузину Александру Александровичу по телефонам: (812) 292-34-20. E-mail: syezd2@mail.ru

Оргкомитет конференции приглашает Вас и Ваших сотрудников принять участие в работе конференции и выставки.

Оргкомитет конференции

В период с **5 по 6 октября 2011г. в Санкт-Петербурге** в соответствии с планом научно-практических мероприятий Минздравсоцразвития РФ состоялся очередной **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».**

В работе Конгресса приняли участие более 305 делегатов из 64 регионов Российской Федерации и иностранных государств – США, Германии, Египта, Украины, Республики Беларусь (академики РАМН – 4, члены-корреспонденты РАМН – 3, профессора и доктора наук – 73). Среди делегатов врачи-инфекционисты составили более 70%. Кроме того, в работе конгресса приняли участие также сотрудники Роспотребнадзора, педиатры, гастроэнтерологи, фтизиатры, паразитологи, иммунологи, неврологи, врачи скорой медицинской помощи. В работе Конгресса участвовали 48 заведующих и сотрудников кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии медицинских ВУЗов, 11 главных врачей детских инфекционных стационаров. География участников: от Калининградской области до Южно-Сахалинска.

Во время церемонии открытия Конгресса академику РАМН профессору Валентину Ивановичу Покровскому были вручены мантия, диплом и знак Почетного доктора Научно-исследовательского института детских инфекций (Решение Ученого Совета ФГУ «НИИДИ ФМБА России» от 26 апреля 2011 года).

За 2 дня работы Конгресса проведено пленарное заседание, 24 симпозиума, на которых было представлено 125 докладов. По сравнению с предыдущим Конгрессом (2010 год), отмечалось увеличение числа симпозиумов, количества докладов и числа молодых учёных, представивших доклады и стендовые сообщения (24 сообщения). Увеличилось число регионов РФ, представители которых приняли активное участие в заседаниях Конгресса.

В рамках работы Конгресса под председательством главного внештатного специалиста Минздравсоцразвития РФ по инфекционным болезням у детей было проведено совещание членов профильной комиссии и рабочей группы по инфекционным болезням у детей (главных внештатных специалистов по инфекционным болезням у детей в субъектах РФ). Были представлены для обсуждения основные положения Порядка оказания медицинской помощи детям с инфеционными заболеваниями.

Анализ тематики докладов на Конгрессе свидетельствует о том, что основными перспективными задачами в области научного обеспечения и оказания высококвалифицированной помощи детям с инфекционными и паразитарными заболеваниями являются:

– проведение научных исследований по изучению патогенеза, клинических проявлений, профилактике и лечению инфекционных заболеваний у детей и их осложнений;

– разработка отечественных диагностических средств, лекарственных и иммунобиологических препаратов для лечения распространенных инфекционных болезней у детей;

– внедрение в практическое здравоохранение молекулярно-генетических методов диагностики, оценки эффективности терапии и наследственной предрасположенности детей к инфекционным болезням;

– исследование молекулярных механизмов развития резистентности микроорганизмов, в том числе госпитальных штаммов бактерий, возбудителей микозов к применяемым лекарственным средствам и дезинфектантам;

– активизация исследований по разработке средств и методов фаготерапии и фагопрофилактики, как одного из направлений, позволяющих «обойти» проблему резистентности микроорганизмов к этиотропным средствам;

– завершение разработки медико-экономических стандартов по лечению инфекционных болезней у детей с уделением особого внимания проблемам интенсивной терапии и реанимации;

– разработка научно обоснованных национальных Протоколов ведения детей с инфекционными и паразитарными заболеваниями на всех этапах оказания медицинской помощи;

– подготовка научно обоснованных рекомендаций по профилактике инфекционных заболеваний, в том числе и врожденных инфекций;

– оптимизация учебных программ до- и последипломной подготовки врачей по инфекционным и паразитарным болезням;

– развитие и внедрение дистанционных технологий обучения в виде непрерывно действующих семинаров и телеконференций;

– подготовка преподавателей кафедр инфекционных болезней и эпидемиологии по современным методам диагностики, профилактики и лечения социально значимых и актуальных инфекционных заболеваний: ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов, туберкулёза и др.;

– подготовка и внедрение для врачей общей практики доступных алгоритмов диагностики основных инфекционных заболеваний у детей;

– подготовка методических материалов и программ для практического здравоохранения, в том числе семейных врачей, по медико-гигиеническому обучению населения профилактике инфекционных заболеваний и школ пациентов по лечению хронических инфекционных заболеваний;

Учитывая сложившуюся ситуацию в Российской Федерации по расширению Национального календаря прививок участники Конгресса особо обсудили вопросы вакцинации против актуальных инфекционных заболеваний и отмечают:

Государственная политика России в сфере здравоохранения имеет выраженную профилактическую направленность. С 2006 г. реализуется приоритетный национальный проект «Здоровье». Президент России Д.А. Медведев на состоявшемся 30 мая 2011 г. заседании по модернизации здравоохранения РФ указал также на необходимость расширения национального календаря прививок.

Сегодня в Российской Федерации в рамках Национального календаря прививок осуществляется профилактика 11 инфекций. Делегаты Конгресса считают, что назрела эпидемиологическая и экономическая необходимость расширения календаря прививок и поэтапного включения в него прививок против гемофильной инфекции тип «В» в полном объеме, пневмококковой инфекции конъюгированной вакциной, ветряной оспы, гепатита А, менингококковой инфекции, ротавирусной инфекции и вируса папилломы человека. Предложения начать модернизацию календаря с 2012 г. были внесены главным внештатным специалистом Минздравсоцразвития РФ по инфекционным заболеваниям у детей совместно с членами профильной комиссии и рабочей группы по инфекционным заболеваниям у детей (главными внештатными специалистами по инфекционным заболеваниям у детей в субъектах РФ). Однако по решению Минздравсоцразвития планируется введение в Национальный календарь иммунизации только против пневмококковой инфекции и ветряной оспы с 2015 г. (приказ №983 от 26.08.2011 г.). Сдвиг сроков расширения Национального календаря с 2012 на 2015 год может привести к негативным социальным, медицинским последствиям (высокая заболеваемость, характерная для многих управляемых инфекций, формирование инвалидизирующих последствий и рост летальных исходов) и к серьезному экономическому ущербу за счет прямых и непрямых затрат государства. Только пневмококковая инфекция вызывает в год 300 случаев пневмококкового менингита, более 3 тысяч бактериемий, 70 тысяч пневмоний и более 700 тысяч отитов у детей первых двух лет жизни. Почти 1 млн детей ежегодно болеет ветряной оспой, более 300 тысяч – ротавирусной инфекцией, из 1000 родившихся девочек 15 в течение жизни заболеют раком шейки матки.

Экономическая нагрузка на государственную систему здравоохранения только по пневмококковой инфекции огромна: прямые затраты на лечение основных заболеваний пневмококковой этиологии (пневмонии, менингиты, острые отиты) у детей от 0 до 5 лет для России составляют 11,2 млрд рублей в год, без учета стоимости терапии осложнений и инвалидизации. Непрямые затраты, а именно выплаты по временной нетрудоспособности родителям детей составляют 8,569 млрд рублей, потери ВВП — 10,877 млрд рублей в год. В течение трех лет, до введения соответствующей вакцинации, государство затратит не менее 90 млрд рублей на лечение больных только с пневмококковыми инфекциями. В то же время, по расчетам экспертов, в течение двух лет, в 2012 и 2013 гг., затраты на вакцинацию от пневмококковой инфекции всех детей первого года жизни в России составят от 8 до 10 млрд рублей, а в 2014 г. на проведение вакцинации для всех детей первых пяти лет жизни потребуется всего 14 млрд рублей. Серьезный урон экономике РФ наносит ветряная оспа (порядка 12 млрд рублей ущерба в год) и является третьим по величине бременем после гриппа и кишечных инфекций в России. Предотвращенные затраты превысят стоимость вакцинации от ветряной оспы одной возрастной когорты детей уже на второй год, а в течение 5 лет размер предотвращенного ущерба превысит 10 млрд руб. на одну вакцинированную когорту. Экономический ущерб государства, связанный с гепатитом А, составляет 850 млн рублей в год. Расчеты показывают, что нет такой инфекции, при которой вакцинация не является экономически эффективной мерой. С целью снижения затрат на программы иммунизации отечественные производители осваивают выпуск современных вакцин.

Поэтапное расширение национального календаря с 2012 года является необходимой стратегией, которая позволит перейти к контролю за инфекциями в более короткие сроки.

Участники Конгресса считают проведенную работу плодотворной, благодарят Организационный комитет и надеются на успешное выполнение поставленных задач. Участники Конгресса считают необходимым проведение очередного Конгресса в октябре 2012 г.

Подготовил А. Усков

---

4 октября 2011 г. в Санкт-Петербурге в рамках **Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»** при поддержке компании MSD состоялось совещание Совета экспертов «Лечение хронического вирусного гепатита С у детей». В работе Совета приняли участие ведущие детские гепатологи из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Красноярска, Казани и Якутска, а также из Ain Shams University (Каир, Египет).

Открывая совещание, директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России» заслуженный деятель науки РФ академик РАМН профессор Ю.В. Лобзин отметил актуальность проблемы вирусного гепатита С у детей: «По данным ВОЗ, заболевания, вызванные вирусом гепатита С, представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. В настоящее время около 170 миллионов человек, то есть 3% мирового населения, инфицированы вирусом гепатита С (ВГС). В России заболеваемость ВГС в 2010 году составила 40,2 на 100 000 жителей, а среди детей — 2, 84 на 100000 жителей соответствующего возраста. В большинстве случаев заражение детей происходит вертикальным путем от инфицированной матери. Особенностью гепатита С является высокий процент хронизации — 60—85%, что более чем в 15 раз превышает аналогичный показатель при гепатите В (4—5%). В отсутствие адекватной терапии у 10-40 % пациентов в течение 10—20 лет развивается цирроз печени. Осложнения, связанные с циррозом печени, могут привести к смертельному исходу с частотой 4 % в год, частота развития гепатоцеллюлярной карциномы в данной популяции пациентов составляет 1—5% в год. К настоящему времени накоплен большой опыт лечения вирусного гепатита С, на основании которого можно утверждать, что гепатита С — это принципиально курабельное заболевание. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в большинстве случаев является надежным прогностическим критерием в отношении прекращения прогрессирования болезни. На данный момент «золотым стандартом» лечения хронического гепатита С у взрослых является комбинированное использование пегилированных интерферонов альфа и рибавирина».

Как отметил в своем выступлении заведующий гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой НЦЗД РАМН профессор А.С. Потапов: «В мире накоплен большой опыт применения комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибаврином у детей и подростков. Данные многочисленных клинических исследований подтверждают, что данная терапия приводит к элиминации вируса у 50% больных при генотипе 1 и более, чем у 90% пациентов при генотипе 2 или 3, что превосходит эффективность терапии среди взрослых. При этом профиль безопасности

не отличается у пациентов различных возрастных категорий и переносимость комбинированной терапии детьми и подростками остается хорошей. Факторами, определяющими прогноз лечения заболевания, являются генотип вируса, исходная вирусная нагрузка, степень выраженности фиброза на момент начала терапии, а также динамика вирусологического ответа в ходе лечения».

Первым пегилированным интерфероном, который был одобрен FDA 2008 году для применения в педиатрической практике, стал пегилированный интерферон-альфа-2b (ПегИнтрон компании MSD), в 2009 году EMA одобрила данный препарат в странах Европейского Союза. Решением МЗ и СР Российской Федерации ПегИнтрон в сочетании с рибавирином (Ребетол компании MSD) в 2011 одобрен для лечения хронического гепатита С у детей с 3 лет и подростков, став единственным пегилированным интерфероном, разрешенным для использования в педиатрической практике в России.

Сообщение профессора Ain Shams University Dr.Manal Hamdy El-Sayed, Египет, которая поделилась богатым опытом, накопленным в Египте по ведению педиатрических пациентов с хроническим гепатитом С, вызвало большой интерес участников совещания. Prof. El-Sayed уверена, что основными целями, которые преследуются при лечении хронического вирусного гепатита С у детей, являются достижение УВО, улучшение гистологической картины, стойкая нормализация уровня трансаминаз, уменьшение риска цирроза и рака печени. «Не надо откладывать лечение до достижения взрослого возраста, терапию лучше всего начинать в препубертатном возрасте. Лечение хронического гепатита С в детском возрасте имеет целый ряд преимуществ: более высокий уровень УВО по сравнению со взрослыми; фармакоэкономические преимущества при использовании дозирования по весу и по площади поверхности тела; чаще отсутствие сопутствующей патологии; элиминация вируса до достижения возраста, когда возрастает риск инфицирования других (например беременность); лучшая переносимость; прекрасная приверженность терапии». Большой интерес вызвал рассказ Prof. El-Sayed о программе «C- Free Child», которая проводится Ассоциацией гепатологов Египта под эгидой Министерства Здравоохранения Египта. В рамках данной программы 322 ребенка из 6 гепатологических центров бесплатно получают терапию пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином.

Главный научный сотрудник НЦЗД РАМН профессор Г.В. Волынец представила эпидемиологические данные по заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С среди детей и подростков в России. «Если заболеваемость вирусным гепатитом В постепенно снижается, то для вирусного гепатита С заболеваемость имеет некоторую тенденцию к росту. При этом низкая заболеваемость, которую демонстрируют некоторые регионы, является зачастую признаком мнимого благополучия. Как только в таких регионах появляются гепатологические центры, предоставляющие хорошую диагностическую базу, показатель заболеваемости резко возрастает». Участники совещания сошлись во мнении, что гиподиагностика вирусного гепатита С является еще одной существенной проблемой, продвинуться в решении которой поможет открытие гепатологических центров и создание национального регистра.

Вниманию участников совещания был представлен также опыт ведения педиатрических пациентов с хроническим гепатитом С в России.

Заболеваемость вирусным гепатитом С среди онкогематологических пациентов значительно превышает среднестатистическую; основной путь инфицирования — парентеральный. Заведующая отделом нейроонкологии ФНКЦ ДГОИ профессор О.Г. Желудкова отметила, что по ее данным «при сравнении результатов комбинированной терапии интерферон альфа + рибавирин и пегилированный интерферон-альфа-2b + рибавирин частота достижения УВО была в 1,5 раза выше у больных, получавших пегилированный интерферон-альфа-2b. В группе больных, которые лечились комбинированной терапией пегилированный интерферон-альфа-2b + рибавирин более чем в 2 раза снижался риск рецидива».

Заведующая кафедрой инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии профессор И.М. Хаертынова в своем сообщении сделала акцент на профиле безопасности комбинированной терапии пегилированным интерфероном-альфа-2b с рибавирином. По имеющемуся в РКИБ г. Казани опыту, нежелательные явления в большинстве случаев носили преходящий характер и не требовали отмены лечения, переносимость терапии была удовлетворительной. Эксперты сошлись во мнении, что по данным клинических исследований и по собственному опыту, переносимость терапии в препубертатном возрасте лучше, а количество нежелательных явлений меньше, чем в пубертатном возрасте.

Эксперты также подчеркнули важность таких составляющих лечебного процесса, как профилактика и диспансерное наблюдение.

Руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени НИИДИ Л.Г. Горячева рассказала об опыте применения пегилированного интерферона альфа 2а в лечении хронического вирусного гепатита С у детей. Вместе с тем, участниками совещания было отмечено, что этот препарат не разрешен к применению в клинической практике у детей на территории России.

Рекомендации по диагностике и лечению хронических гепатитов у детей и подростков, разработанные сотрудниками Красноярского государственного медицинского университета, были представлены экспертам заведующей кафедрой детских инфекционных болезней КрасГМУ профессором Г.П. Мартыновой.

Эксперты обсудили необходимость создания национальных рекомендаций по ведению педиатрических пациентов с хроническим гепатитом С. Национальные рекомендации существенно помогли бы врачам-гепатологам из регионов России правильно вести детей и подростков, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, и назначать им самое современное лечение.

По итогам совещания Консультативного совета эксперты договорились о нижеследующем:

1. Рекомендовать в качестве противовирусной терапии хронического гепатита С у детей старше 3 лет комбинацию пегилированный интерферон- альфа-2b (ПегИнтрон) в дозе 60 мкг/м^2/нед в комбинации с рибавирином (Ребетол) внутрь в дозе 15 мг/кг/день. Начинать противовирусную терапию рекомендовано, по возможности, в препубертатном возрасте.

2. Подготовить Национальные рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С у детей и подростков. Документ обсудить на повторном заседании Консультативного совета в феврале 2012 года.

3. Проработать вопрос о создании общественной организации детских гепатологов, которая бы под своей эгидой объединила детских гастроэнтерологов, детских инфекционистов, а также врачей других специальностей, занимающихся лечением заболеваний печени у детей.

Подготовил В. Волжанин

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

Журнал публикует 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 строками, со стандартными полями (слева — 3 см, справа — 1 см, сверху и снизу — 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). 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: **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, их место работы и должности, ученая степень, ученое звание, телефонный номер и E-mail.

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) **на русском и английском языках**.

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.

6. Текст статьи, в которой представляются оригинальные материалы, должен состоять из введения и выделяемых заголовками разделов: **«Цель исследования», «Материалы и методы», «Результаты и 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. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям,

электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.

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 / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов — СПб. : Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

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

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

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й 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.

Фомин Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

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 A61H23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

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 по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

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

Справки по телефону: +7-901-375-15-19, факс: 8(812)234-96-91, e-mail: gusevden-70@mail.ru