

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 9 №3, 2017

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

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

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 9, № 3, 2017

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.
академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН д.м.н.
профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
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 Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАН
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 РАН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of 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 Sciences
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelenev A.Yu.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Kuzin A.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. Lioznov D.A.
M.D. professor Nechaev V.V.
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. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of 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 Sciences
M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)
professor Malov I.V. (Irkutsk)
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)
professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

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

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS, Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Горелик Е.Ю., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В.,
Вильниц А.А., Иванова М.В., Климкин А.В.
Острые нейроинфекции и симптоматическая
эпилепсия у детей: причинно-следственные связи
(обзор литературы) 5

Оригинальное исследование

- Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В.
Характеристика клинической картины и цитокины
сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой
иксодового клещевого боррелиоза 14
- Викторова И.Б., Ханин А.Л., Зими́на В.Н.
Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией
в крупном противотуберкулезном учреждении
Кемеровской области 25
- Гришина Е.А., Еровиченков А.А.
Биохимическое обоснование применения комплексной
терапии в острой фазе экспериментальных
гельминтозов животных 32
- Гусев Д.А., Бузунова С.А., Яковлев А.А., Мусатов В.Б.,
Глыжина Л.В., Быков С.А., Стребкова Е.А.,
Нагимова Ф.И., Булатова Т.Н., Конончук О.Н.,
Яппаров Р.Г., Зайцев С.В., Запольская В.Н., Чернова О.Е.,
Плотникова Ю.К., Розенберг В.Ю., Миронова Э.И.,
Катягина М.Г.
Сопутствующие заболевания и факторы риска
их развития у больных ВИЧ-инфекцией старше
40 лет 40
- Малов И.В., Бааратхуу О., Огарков О.Б.,
Степаненко Л.А., Нямдава П., Оюнбилэг Ж., Малов С.И.,
Савилов Е.Д., Амарсанаа Ж., Гантулга Д.
Особенности полиморфизма генов интерферона
III типа у больных вирусным гепатитом С
на сопредельных территориях России и Монголии 46
- Мартинова Г.П., Кутищева И.А., Шпинева П.В.,
Душанина М.О., Белкина А.Б., Колодина А.А.,
Бойцова Е.Б., Алексеенко А.Н.
Клинико-эпидемиологические особенности и исходы
генерализованных форм менингококковой
инфекции у детей 54
- Сизова Н.В., Могестова И.О., Шахова Ф.Ф.,
Коплевская Н.В., Клиценко О.А., Кравченко А.В.,
Юрин О.Г., Гусев Д.А.
Оценка эффективности и безопасности схем АРТ,
содержащих низкие дозы фосфазида 61

CONTENTS

Review

- Gorelik E.Yu., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V.,
Vilnits A.A., Ivanova M.V., Klimkin A.V.
Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy
in children: causal relationship (review) 5

Original Research

- Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V.
Clinical presentation and concentration of cytokines
serum of patients with form without erythema of lyme
disease 14
- Viktorova I. B., Khanin A.L., Zimina V. N.
Causes of death in HIV-infected patients in a large
tuberculosis hospital of Kemerovo region 25
- Grishina E.A., Eroichenkov A.A.
Biochemical substantiation of combined therapy
application in the acute phase of experimental
helminthiasis of animals 32
- Gusev D.A., Buzunova S.A., Yakovlev A.A., Musatov V.B.,
Glyzhina L.V., Bykov S.A., Strebkova E.A., Nagimova F.I.,
Bulatova T.N., Kononchuk O.N., Yapparov R.G., Zajcev S.V.,
Zapol'skaja V.N., Chernova O.E., Plotnikova Yu.K.,
Rozenberg V.Yu., Mironova E.I., Katjagina M.G.
Concomitant diseases and risk factors for their
development in patients with HIV infection older than
40 years 40
- Malov I.V., Baatarkhuu O., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A.,
Nyamdawa P., Oюнbileg J., Malov S.I., Savilov E.D.,
Amarsanaa J., Gantulga D.
Peculiarities of the III type interferon genes' polymorphism
in HCV patients on the cross-border regions
of Russia and Mongolia 46
- Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Shpineva P.V.,
Dushanina M.O., Belkina A.B., Kolodina A.A.,
Boytsova E.B., Alekseenko A.N.
Clinical-epidemiological features and outcome
of generalized forms of meningococcal infection
in children 54
- Sizova N.V., Modestova I.O., Shakhova F.F.,
Koplevskaya N.V., Klitsenko O.A., Kravchenko A.V.,
Yurin O.G., Gusev D.A.
Evaluation of the efficacy and safety of the art regimens
containing low doses phosphazid 61

Хохлова З.А., Попова О.А., Чуйкова К.И., Якимов В.Л.,
Минакова Ю.В., Петрова Е.И.

Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности
течения заболевания в зависимости от видов
противовирусной терапии.....67

Эсауленко Е.В., Бушманова А.Д., Сухорук А.А.
Клинико-лабораторная характеристика гепатита А
у пациентов с маркерами вируса гепатита В 75

Вирусология

Жилинская И.Н., Прочуханова А.Р., Фадеев А.В.,
Харченко Е.П.
Фрагменты, гомологичные белкам системы гемостаза
человека, в белках вирусов, вызывающих ОРЗ
или заболевания, сходные с ними по клинической
симптоматике.....81

Эпидемиология

Денисюк Н.Б.
Результаты мониторинга антигенных типов
ротавирусов группы А на территории Оренбургской
области в 2013 – 2016 гг. 92

Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н.,
Розаева Н.Р., Канаева О.И., Черкасская И.В.,
Кириллова Л.П., Батаева А.Ю., Барышникова А.С.,
Новикова Н.А.
Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие
подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией
на ряде территорий России в 2016 г. 98

Фармакоэкономика

Мироненкова Ж.В., Муссави М.Э., Давлетьянова А.Ф.
Основные характеристики АРТ
у ВИЧ-инфицированных граждан Ливанской
Республики 109

Дискуссии

Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И.
Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) 117
Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Салган И.П.
Механизмы постописторхозных явлений
в резидуальном периоде хронического описторхоза.....129

Клинический случай

Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А.,
Дмитриева Н.В.
Ecthyma gangrenosum и септический шок, вызванные
синегнойной палочкой у больной в состоянии
цитотоксической нейтропении 134

Хроника 139

Правила для авторов 141

Khokhlova Z.A., Popova O.A., Chujkova K.I., Yakimov V.L.,
Minakova Yu.V., Petrova E.I.

Infectious mononucleosis at children: features of the course
of the disease depending on types of antiviral therapy 67

Esaulenko E.V., Bushmanova A.D., Sukhoruk A.A.
Clinico-laboratory characteristics of hepatitis A
in patients with markers of hepatitis B virus 75

Virology

Zhilinskaya I.N., Prochukhanov A.P., Fadeev A.V.,
Kharchenko E.P.
Homology between segments of human hemostatic proteins
and proteins of viruses which cause acute respiratory
infections or diseases with similar symptoms 81

Epidemiology

Denisyuk N.B.
The results of rotavirus group A antigen types
monitoring in the Orenburg region during 2013 – 2016....92

Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N.,
Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Cherkasskaya I.V.,
Kirillova L.P., Bataeva A.Yu., Baryshnikova A.S.,
Novikova N.A.
Nonpolio enteroviruses which caused the rise
of enterovirus infection on some territories of Russia
in 2016 98

Pharmacoconomics

Mironenkova Zh.V., Moussawi M.A., Davletianova A.F.
The main directions of ART in HIV-infected citizens
of the Lebanese Republic.....109

Discussions

Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I.
Complications of chickenpox (literature review) 117
Karbysheva N.V., Bobrovskij E.A., Saldan I.P.
Systemic mechanisms of chronic opisthorchiasis 129

Clinical Case

Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A.,
Dmitrieva N.V.
Ecthyma gangrenosum and septic shock caused
by Pseudomonas aeruginosa in a cytotoxic neutropenic
patient 134

Chronicle.....139

Instruction to author 141

ОСТРЫЕ НЕЙРОИНФЕКЦИИ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ У ДЕТЕЙ: ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Ю. Горелик¹, В.Б. Войтенков¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, А.А. Вильниц¹, М.В. Иванова^{1,2}, А.В. Климкин¹

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

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

Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy in children: causal relationship (review)

E.Yu. Gorelik¹, V.B. Voitenkov¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, A.A. Vilnits¹, M.V. Ivanova^{1,2}, A.V. Klimkin¹

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

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

Резюме

Судороги при острых нейроинфекциях у детей могут как осложнять течение заболевания, так и трансформироваться в симптоматическую эпилепсию, являющуюся важнейшей медико-социальной проблемой. В обзорной статье представлены сведения об эпидемиологии судорожного синдрома и симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях у детей. Рассмотрены современные иммуно-биохимические аспекты эпилептогенеза при инфекционной патологии. Отражены сведения о нейрофизиологических и лучевых особенностях при симптоматической эпилепсии, развившейся при нейроинфекциях различной этиологии. Сделан акцент на практической значимости своевременной комплексной этио-патогенетической терапии нейроинфекций, осложненных развитием судорожного синдрома, что позволяет снизить частоту развития симптоматической эпилепсии. Представлены сведения о результатах применения транскраниальной магнитной стимуляции при рефрактерной эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, энцефалит, менингит, судороги, дети, нейрофизиологическая диагностика, МРТ.

Введение

Нейроинфекции являются одной из актуальнейших проблем детской инфектологии и неврологии в связи с растущим уровнем заболеваемости, составляющим до 3–5% всех инфекционных заболеваний у детей, высокой степенью тяжести течения, летальностью, достигающей при некоторых нозологических формах 50–70%, и частотой формирования выраженного резидуального неврологического дефицита, сказывающегося на качестве жизни переболевших и определяющего высокую медико-социальную значимость данной проблемы [1, 2]. Острые

Abstract

Convulsions in case of acute neuroinfections can both complicate the disease course and transfer to symptomatic epilepsy which is one of the most important medical and social problems. The review article presents the data on epidemiology of convulsive disorder and symptomatic epilepsy in case of neuroinfections in children. There are considered the current immune and biochemical aspects of epileptogenesis in case of infectious pathology. There is given the information on neurophysiological and radial features of symptomatic epilepsy developed in case of neuroinfections of different etiology. There is underlined the practical significance of timely complex etio-pathogenetic therapy for neuroinfections complicated by convulsion that allows to reduce the frequency of symptomatic epilepsy development. There are presented the data on the results of transcranial magnetic stimulation in case of refractory epilepsy.

Key words: epilepsy, encephalitis, meningitis, seizure, children, neurophysiological diagnostics, MRI.

симптоматические судороги, или судорожный синдром, являются одним из наиболее частых и грозных проявлений нейроинфекций, осложняющих течение заболевания и повышающих вероятность развития симптоматической эпилепсии [3–6]. К ним относятся пароксизмы, возникающие в прямой временной связи с заболеванием. Острые симптоматические судороги могут быть как однократными, так и повторными, в течение 7 суток и более [4, 5]. В их основе лежит поражение нейронов вследствие прямого цитопатогенного действия инфекционного агента либо опосредованно через сосудистые или аутоиммунные механизмы [6]. Также инфекционные судороги

часто возникают на фоне лихорадки и отека головного мозга, сопровождающихся диффузными или локальными ишемически-гипоксическими и метаболическими нарушениями в паренхиме мозга [6, 8]. Кроме того, развитие судорог может указывать на развитие интракраниальных осложнений нейроинфекции, таких как субдуральный выпот или гематома, абсцесс или инфаркт мозга, внутримозговые гематомы [7]. Установление непосредственной причины острых симптоматических судорог позволяет не только оптимизировать терапию и купировать приступы, но и уменьшить частоту развития симптоматической эпилепсии после перенесенных нейроинфекций, что подчеркивает актуальность данной проблемы [5, 6, 8].

Эпилептические приступы относятся к наиболее частым и тяжелым резидуальным осложнениям перенесенных нейроинфекций [1, 5, 6]. Под эпилепсией понимают хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций вследствие избыточных электрических нейронных разрядов в коре головного мозга [9, 10]. Согласно критериям Международной лиги против эпилепсии (International League Against Epilepsy, ILAE), диагноз «Эпилепсия» выставляется при определенных условиях:

- наличие не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) приступов;
- наличие одного неспровоцированного (или рефлекторного) приступа с угрозой повторных приступов, как после двух приступов;
- верифицированный конкретный эпилептический синдром.

Согласно классификации эпилепсии, разработанной экспертами ILAE в 1989 г. и принятой Всемирной организацией здравоохранения, все эпилептические заболевания и синдромы по этиологическому принципу подразделяются на идиопатические, криптогенные и симптоматические.

К идиопатическим относят эпилепсии с известными клиническими и прогностическими критериями и часто с известной или предполагаемой наследственной предрасположенностью.

К криптогенным относят эпилептические заболевания и синдромы неустановленной причины.

К симптоматическим относят эпилепсии с установленными причинами — наиболее часто органическими повреждениями головного мозга.

Именно к симптоматическим относятся эпилепсии, возникшие вследствие перенесенных острых или хронических инфекционных заболеваний ЦНС [10].

Эпидемиология острых симптоматических судорог и симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях

Острые симптоматические судороги являются одним из наиболее частых симптомов острых нейроинфекций. Частота их возникновения варьирует в зависимости от этиологии заболевания. Чаще всего они наблюдаются при вирусных нейроинфекциях, в особенности при герпетическом энцефалите, вызванном вирусами простого герпеса 1/2 типов (ВПГ 1/2), и японском энцефалите (75% и 54% соответственно) [3, 6, 11–13]. В последние годы участились случаи энцефалитов, вызванных вирусом герпеса человека 6 типа, обладающего известной эпилептогенностью [12–15]. Среди бактериальных нейроинфекций наиболее часто судороги встречаются при пневмококковых менингитах и менингоэнцефалитах — 35–40% [7]. Следует обратить внимание, что в целом у детей острые нейроинфекции в 2 раза чаще манифестируют симптоматическими судорогами, чем у взрослых пациентов [16].

Частота формирования симптоматической эпилепсии в исходе нейроинфекций у детей составляет от 2,7 до 27% [5, 6, 7, 17], что ставит инфекционную патологию в ряд наиболее значимых факторов развития симптоматической эпилепсии, наряду с пороками развития головного мозга и черепно-мозговыми травмами. Согласно данным Misra U.K., Kalita J. (2009), у больных с вирусными энцефалитами вероятность развития симптоматической эпилепсии при наличии приступов в остром периоде составляет 22%, тогда как у пациентов без эпилептических приступов риск составляет 10% [5]. Среди больных с бактериальными менингитами эти уровни составляют 13% и 2,4% соответственно. Обращает внимание, что у больных с асептическими менингитами частота формирования эпилепсии составляет 2,1%, незначительно превышая средний показатель в популяции, что подчеркивает значимость инфекционного агента в эпилептогенезе [18]. Период между острой фазой нейроинфекции и манифестацией симптоматической эпилепсии варьирует от нескольких недель до нескольких лет [16]. На вероятность формирования симптоматической эпилепсии в исходе острой нейроинфекции влияет множество факторов. В ряде работ среди таких факторов выделяют наличие приступов в остром периоде болезни, потребность в двух и более антиконвульсантах для купирования приступов, продолжительность нарушения сознания, эпилептиформную активность на ЭЭГ и структурные изменения в головном мозге на КТ или МРТ [5, 17–21]. Подчеркивается трудность выделения наиболее значимых прогностических факторов в связи с высокой гетероген-

ностью пациентов и многообразием клинико-лабораторных симптомов болезни.

Патогенетические механизмы эпилептогенеза

Несмотря на многочисленные исследования, конкретные механизмы эпилептогенеза при нейроинфекциях не установлены. В основе эпилепсии лежит формирование эпилептического очага — группы нейронов в головном мозге, отличающихся патологической возбудимостью и склонностью к генерированию гиперсинхронных биоэлектрических разрядов с возможностью перехода на близлежащие участки головного мозга и вовлечения их в патологическую ритмическую активность. В силу определенных анатомо-физиологических особенностей, преобладания активности возбуждающих нейромедиаторов (аспартат, глутамат) над тормозящей ГАМК-эргической системой, большего количества возбуждающих синапсов, головной мозг у детей более предрасположен к продуцированию эпилептических пароксизмов [6, 10]. В целом, предполагается наличие широкого спектра структурных и биохимических отклонений в ЦНС, способствующих появлению эпилептического очага и эпилептических пароксизмов. Говоря об инфекционных эпилептических судорогах и о развитии симптоматической эпилепсии в исходе нейроинфекции, особого внимания заслуживают факторы эпилептогенеза, связанные как непосредственно с инфекционным агентом, так и с иммунологическими и метаболическими изменениями в организме на фоне инфекционного процесса, особенно интраклетально [22, 23].

Иммунологические и молекулярно-биохимические механизмы эпилептогенеза

В последнее время большое значение уделяется изучению роли воспалительных процессов в ЦНС в эпилептизации нейронов головного мозга при инфекционной патологии. Получены экспериментальные доказательства участия провоспалительных белков и цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , 2, 6, 8, 10 (ИЛ-1 β , 2, 6, 8, 10), туморнекротический фактор- α (ТНФ- α), обладающих как про-, так и антиконвульсантной активностью, в эпилептогенезе при нейроинфекциях [23–26]. Показано, что на фоне судорожных состояний возрастает как концентрация данных цитокинов, так и количество рецепторов к ним и их функциональная активность в ЦНС [23, 26]. В экспериментальных работах на животных введение интерлейкина-1 β обрывало индуцированный пилокарпином эпилептический приступ [27]. В другом исследовании введение рекомбинантного ИЛ-2 коррелировало со снижением частоты приступов и выраженностью эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме [28, 29].

Большое внимание уделяется роли системы комплемента с эпилептогенезе при инфекционных заболеваниях ЦНС. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что животные с недостаточностью С3-фрагмента комплемента более резистентны к развитию приступов [30, 31]. Показано, что активированные фрагменты комплемента С3а и С5а оказывают синергичный антиконвульсантный эффект с провоспалительными цитокинами ТНФ- α и ИЛ-6, а также стимулирующее действие на микроглию и астроциты, индуцируя глиоз и демиелинизацию [30, 32, 33]. Приведенные данные свидетельствуют о роли провоспалительных факторов в эпилептогенезе, особенно у пациентов с нейроинфекциями при наличии воспалительного процесса непосредственно в ЦНС.

Значимость демиелинизации в эпилептогенезе находит клинические и экспериментальные подтверждения. Маркерами повреждения миелиновых оболочек является пул молекул под общим наименованием нейроспецифические белки (НСБ). К ним относятся основной белок миелина (ОБМ), белок S100, галактоцереброзид С1, енолаза. К НСБ отсутствует врожденная иммунологическая толерантность, и при их попадании в сосудистое русло при повреждении гематоэнцефалического барьера происходит активация иммунной системы и запуск каскада аутоиммунных реакций с продукцией специфических аутоантител и сенсibilизированных лимфоцитов [29]. У 96,9% больных с различными формами эпилепсии выявляется сенсibilизация лимфоцитов к широкому спектру НСБ, указывая на деструкцию миелина [24, 34]. Нарушения клеточного звена иммунитета проявляются как в снижении абсолютного числа Т-лимфоцитов, так и в изменении соотношений их субпопуляций. Отмечается снижение в крови CD3, CD4 и CD8 и индекса CD4/CD8, причем данные нарушения ярче представлены у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии, при которых также отмечается падение числа и цитотоксической активности NK-клеток и снижение фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов [23, 27, 35].

Нейрофизиологические маркеры эпилептогенеза

Центральная роль в выявлении эпилептизации головного мозга при нейроинфекции принадлежит нейрофизиологическим методам, прежде всего электроэнцефалографии (ЭЭГ), являющейся основным методом диагностики при подозрении и клинической манифестации эпилептических пароксизмов [1, 2, 10, 36]. ЭЭГ демонстрирует наличие эпилептиформной активности в нейронах мозга, уточняет локализацию эпилептического очага и функциональное состояние структур го-

лового мозга, подкорковых областей и ствола мозга [10]. Предпочтительно выполнение видео-ЭЭГ мониторинга в состоянии как бодрствования, так и сна, что, по данным В.И. Гузевой и др. (2010), увеличивает частоту регистрации эпилептиформной активности у детей в 3,7 раза в сравнении с рутинной ЭЭГ [37].

При нейроинфекциях в разгаре заболевания, в особенности у детей первых лет жизни, на ЭЭГ преобладают неспецифические диффузные нарушения как показатель морфофункциональной незрелости ЦНС вследствие незавершенной миелинизации, гидрофильности ткани мозга, высокого уровня метаболизма нейронов, недостаточности тормозных систем в головном мозге [36]. Как при бактериальных, так и при вирусных инфекциях доминирует полиморфная медленноволновая активность. Лишь в 10–30% случаев уже в остром периоде определяются очаговые изменения [36, 38, 39].

Выявляются определенные особенности картины ЭЭГ при разной этиологии нейроинфекции. При энцефалитах ВПГ 1/2 типов на фоне преобладающей медленноволновой высокоамплитудной активности с 1–2-х сут заболевания определяются пробеги пик-волновой моно- или битемпоральной активности, патогномоничные для данной этиологии. Характерным является угнетение альфа-активности за счет нарастания дельта-волн [36, 38]. У детей с ветряной оспой, осложненной развитием энцефалита, более чем в 60% случаев наблюдается генерализованная пароксизмальная активность в виде диффузных вспышек медленно-волновой активности с амплитудой до 120 мкВ. При этом при церебеллярной форме энцефалита почти у всех пациентов сохраняется альфа-ритм, тогда как при церебральной форме более чем в 1/3 наблюдений имеет место его депрессия [40]. В целом, у детей с ветряночным энцефалитом в остром периоде заболевания при компьютерной обработке данных ЭЭГ выявляется снижение индекса основного возрастного ритма до 16%. Обнаружение медленно-волновых вспышек свидетельствует о нарушении восходящих таламокортикальных взаимоотношений и говорит об ирритации нейронов коры вследствие поражения мозга, коррелируя с тяжестью его поражения [36, 40]. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита (КЭ) выраженность изменений на ЭЭГ напрямую зависит от степени поражения головного мозга. Преобладает медленноволновая активность дельта-тета-диапазона. Выявление очаговых изменений в виде пиков и острых волн, очаговой или пароксизмальной активности свидетельствует об очаговых изменениях в головном мозге. В сочетании с длительным сохранением на протяжении острого периода заболевания резкой дезорганизации основной рит-

мики в сочетании с вспышками пароксизмов медленноволновой и эпилептиформной активности, мультифокальными высокоамплитудными спайками это является прогностически неблагоприятным фактором в плане прогрессивного течения заболевания и развития Кожевниковской эпилепсии [10, 36, 41].

Большое внимание в настоящее время привлечено к изучению роли подкорковых и стволовых структур в развитии стойких эпилептиформных изменений в головном мозге [10, 42]. В экспериментальных исследованиях показано, что в формировании генерализованной эпилептической активности участвуют комплексные системы, включающие нейроны как коры головного мозга, так и таламических ядер и структуры кортико-таламического и таламо-кортикального путей [10]. Предполагается, что подобная кооперация необходима для синхронизации генерализованных разрядов корковых нейронов. Ретикулярная формация ствола головного мозга участвует в регулировке гиперчувствительности либо устойчивости корковых нейронов к продуцированию генерализованных разрядов [42]. При этом имеет место ее кооперация со структурами экстрапирамидной системы и подкорковыми ядрами, такими как гиппокамп, поясная извилина, substantia nigra и рядом других образований, участвующих в передаче электрических разрядов. Полагают, что в основе появления генерализованной пик-волновой активности на ЭЭГ лежит передача импульса от корковых нейронов к таламусу и его возвращение по таламо-кортикальным путям с охватом обоих полушарий [10].

Для оценки функционального состояния различных структур головного мозга, в том числе подкорковых и стволовых структур, используют методики вызванных потенциалов (ВП) головного мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [1, 2]. Исследование вызванных потенциалов основано на регистрации биоэлектрического ответа мозга в ответ на внешнее раздражение. С помощью компьютерной обработки путем математического усреднения из многообразия шумов выделяют искомые ВП и представляют их графически в виде кривой. На практике широко применяют акустические слуховые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП) и соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП) [1, 2]. Для диагностики функционального состояния подкорковых и стволовых структур мозга исследуют коротколатентные слуховые ВП на стимуляцию звуковыми сигналами. АСВП дают представление о состоянии ствола мозга и помогают в выявлении и локализации уровня его поражения [1, 2].

ТКМС является неинвазивным методом, вызывающим в нейронах головного мозга деполяриза-

цию или гиперполяризацию. ТКМС основывается на принципе электромагнитной индукции с возникновением слабых электрических токов путем формирования меняющихся магнитных полей, индуцирующих биоэлектрическую активность в определенных участках головного мозга. Методика базируется на деполяризации мембраны нервной клетки посредством генерации электромагнитного поля и как следствие — возникновения и распространения потенциала действия [1, 43].

Известно, что ТКМС, как в режиме одиночного импульса, так и ритмическая, безопасна у детей с эпилептическими синдромами. Более того, ритмическая ТКМС широко применяется для терапии этих состояний [43, 44]. Анализ результатов использования ТКМС у больных эпилепсией позволяет охарактеризовать баланс процессов торможения и возбуждения в коре мозга. В частности, оценка данных ТКМС у больных с симптоматической фокальной эпилепсией, не принимающих антиэпилептические средства, показало снижение порога вызванных моторных ответов, тогда как при назначении антиконвульсантов — вальпроата натрия и карбамазепина — отмечалась нормализация данных показателей, что указывает на то, что современные противоэпилептические средства, работающие через воздействие на потенциал-зависимые натриевые каналы, реализуют свое действие путем стабилизации порога возбуждения нейронов коры мозга [43, 45]. Следует подчеркнуть, что выявление сниженного порога моторных ответов при ТКМС прогностически неблагоприятно в плане вероятного развития эпилептического приступа. Снижение порогов процессов торможения нейронов коры благоприятствует распространению возбуждения в головном мозге и возникновению эпилептического приступа [44, 45].

Нейроструктурные изменения головного мозга по данным лучевых методов диагностики

Современные лучевые методы нейродиагностики, такие как компьютерная рентгеновская и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ), применяются в комплексной диагностике нейроинфекций и позволяют выявить структурные изменения в головном мозге, служащие основой для формирования симптоматической эпилепсии [1, 2, 6, 7]. КТ и МРТ позволяют на ранних сроках идентифицировать характерные для определенных заболеваний изменения, помогая своевременному началу оптимальной терапии. Так, при герпетических энцефалитах патогномичные признаки в виде диффузных или локальных очагов пониженной плотности при КТ или гиперинтенсивных при МРТ в режиме T2-взвешенного изображения преимущественно в медиобазальных отделах лобных

или височных долей можно выявить уже в 1–2-е сутки болезни более чем в 95% случаев [6, 13, 46]. Для менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита характерны одно- или двусторонние воспалительные очаги в таламусах, гиперинтенсивные на T2-ВИ при МРТ [41]. При поражениях нервной системы, ассоциированных с ВГ 6 типа, при МРТ находят очаги поражения преимущественно в медиальных отделах височных долей, в структурах, ассоциированных с лимбической системой, — миндалевидном теле, гиппокампах, ядрах гипоталамуса, таламусах; реже находят диффузные изменения в белом веществе головного мозга [2, 6, 47, 48, 49]. При бактериальных менингитах методы нейродиагностики позволяют выявить внутричерепные осложнения, приводящие к развитию судорог в остром периоде и развитию симптоматической эпилепсии в периоде реконвалесценции. Наиболее часто обнаруживают субдуральные выпоты, компримирующие близлежащие отделы головного мозга, абсцессы и очаги воспаления в паренхиме мозга при бактериальных менингоэнцефалитах, внутреннюю или смешанную гидроцефалию [1, 7]. На этапе реконвалесценции лучевые методы диагностики, особенно МРТ, позволяют уточнить степень нейроструктурных изменений и оценить протекание репаративных процессов в головном мозге в исходе нейроинфекции [1, 6].

Лечение симптоматической инфекционной эпилепсии

Терапевтическая тактика при симптоматических судорогах при нейроинфекциях имеет ряд особенностей. Прежде всего требуется установить непосредственную причину, приведшую к манифестации судорожных приступов. Это может быть как инфекционное воспаление в веществе головного мозга, так и метаболические расстройства на фоне гипоксически-ишемических нарушений, а также развитие осложнений нейроинфекции [1, 6, 7]. Выявление причины симптоматических судорог позволяет не только выбрать оптимальную терапевтическую тактику, но и оценить риск повторения приступов и необходимость и объем противосудорожной терапии.

Ключевым моментом в лечении нейроинфекций, осложнившихся судорожным синдромом, является этиотропная терапия, которая начинается сразу с момента верификации возбудителя, а в ряде случаев — не дожидаясь лабораторного подтверждения инфекции при подозрении на конкретную нозологическую форму [1, 6, 7, 12].

При бактериальных нейроинфекциях терапия начинается с антибактериальных препаратов широкого спектра действия с учетом возможного возбудителя, возраста пациента, региональных

особенностей и проницаемости препарата через гематоэнцефалический барьер [1, 7]. После лабораторного уточнения этиологии заболевания терапия корректируется с учетом полученных бактериологических результатов и чувствительности возбудителя к препаратам [7]. Также необходимо при назначении антиконвульсантов учитывать их совместимость с антибиотиками. Так, например, карбапенемы могут снижать концентрацию вальпроатов в крови до субклинической.

При вирусных энцефалитах назначаются как имеющиеся в наличии специфические противовирусные препараты, активные в отношении определенных вирусных агентов, так и неспецифические иммуномодулирующие препараты с противовирусной активностью [6, 7, 12]. Одновременно с этиотропными средствами проводится комплексная патогенетическая терапия с целью купирования отека головного мозга, улучшения перфузии и метаболизма нейронов, прекращения судорожных пароксизмов. Очень важным в церебропротекции является управляемая медикоментозная седация на фоне искусственного протезирования жизненных функций организма [1, 6, 7]. Также это является наиболее эффективным способом купирования судорожной активности при резистентных приступах и рефрактерном эпилептическом статусе [6, 7, 10, 41, 51, 52].

В последние годы изучается возможность применения транскраниальной магнитной стимуляции в лечении эпилепсии, в первую очередь фармакорезистентных рефрактерных форм заболевания. В проведенном проспективном обзоре, охватившем 11 контролируемых исследований с общим количеством пациентов 164, было сделано заключение о достоверном снижении частоты эпилептических пароксизмов при использовании низкочастотной магнитной стимуляции эпилептического фокуса у пациентов с корковыми дисплазиями и неокортикальной эпилепсией [53]. Эти, а также иные опубликованные сведения позволили Европейской группе экспертов присвоить класс доказательности C (вероятно эффективный) низкочастотному режиму транскраниальной магнитной стимуляции эпилептического фокуса при его нахождении в коре в непосредственной близости от локуса корковой дисплазии [54–56].

Заключение

Таким образом, острые симптоматические судороги являются одним из наиболее тяжелых осложнений бактериальных и вирусных нейроинфекций у детей. Причины и механизмы их возникновения различны и требуют дифференцированного подхода к их выявлению и лечению. Симптоматическая эпилепсия является частым осложнением перенесенных нейроинфекций у детей на

этапе реконвалесценции, достигая 30–50% при отдельных нозологических формах и снижая качество жизни пациентов. Электрофункциональным методам исследования принадлежит ведущая роль в выявлении формирующейся эпилептиформной биоэлектрической активности в головном мозге. Исследование стволовых вызванных потенциалов позволяет оценить состояние подкорковых и стволовых структур, принимающих участие в формировании стойких эпилептиформных изменений в мозге наряду с корковыми нейронами. Целесообразно более широкое применение данных методов диагностики на разных этапах заболевания. Комплексная этиопатогенетическая терапия нейроинфекций с первых часов и дней заболевания минимизирует резидуальные неврологические осложнения и снижает частоту развития симптоматической эпилепсии. В случаях фармакорезистентной эпилепсии целесообразно оценить возможность применения у детей методики ТКМС с лечебной целью.

Литература

1. Нейроинфекции у детей : коллективная монография / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб.: «Тактик-Студио», 2015. — 856 с.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 8–18
3. Вайчене-Магистрис, Н. Острые симптоматические судорожные приступы / Н. Вайчене-Магистрис // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 42–44.
4. Hesdorffer DC., Benn EK., Cascino GD., Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108
5. Misra U.K., Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. / *Eur J of Epilepsy* 2009; 18(8): 583-587
6. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 346 с.
7. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
8. Pitkanen A., Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. / *Lancet Neurol* 2011; 10: 173-186
9. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии / В.И. Гузева. — 3-е изд. — М.: МИА, 2009. — 640 с.
10. Мухин, К.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. — М.: Альварес Паблишинг, 2004. — 440 с.
11. Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, Ho CS, Huang FY. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. / *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 34-38.
12. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and longterm outcome. / *J Neuro Neurol Psychiatry* 1997; 63: 321–326.
13. Jainn-Jim Lin JJ., Lin KL., Wang HS. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children / *European J of Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 32-37
14. Provenzale JM, vanLandingham KE, Lewis DV. et al. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 en-

cephalitis depicted at MR imaging. / *Radiology* 2008; 249(3): 955-963

15. Kawamura Y., Sugata K., Ihira M. et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. / *J Clin Virol.* 2011; 51(1): 12-19

16. Rismanchi N., Jeffrey J., Sattar S. et al. Epilepsy After Resolution of Presumed Childhood Encephalitis. / *Pediatric Neurology* 2015; 53(1): 65-72

17. Lee WT., Yu TW., Chang WC., Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan / *Eur J of Paediatr Neurol* 2007; 11 (5): 302-309

18. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E. et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. / *Neurology* 1988; 38: 1407–1410.

19. Мажидова, Е.Н. Выявление факторов риска симптоматической эпилепсии при вторичных энцефалитах / Е.Н. Мажидова, А.Э. Халилова, Н.Р. Шарипова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 50–54.

20. Mohanraj R., Brodie MJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. / *Europ J. of Epilepsy* 2013; 22(5): 333-344

21. Susaki J., Chegondi M., Raszynski A., Totapally B.R. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. / *J Child Neurol* 2014; 29: 1638-1644

22. Липатова, Л.В. Нейроиммунные механизмы как ключ к патогенетическому лечению заболеваний / Л.В. Липатова // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 20–26.

23. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. / *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(1): 114-127

24. Рябухин, И.А. Нейроспецифические белки в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера человека и животных : автореф. дис. д-ра мед. наук / И.А. Рябухин. — М., 2004. — С. 297.

25. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. / *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237-246

26. Ravizza T., Balosso S., Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. / *Neurosci Lett* 2011; 497: 223-230

27. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. / *Brain Behav. Immun.* 2008; 22 (6): 797–803

28. Липатова, Л.В. Иммунные нарушения у больных эпилепсией и возможности иммуномодуляции рекомбинантным человеческим интерлейкином IL-2 / Л.В. Липатова [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 6–12

29. Cardona A., Li M., Liu L. et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. / *J. Leukoc Biol.* 2008; 84(3): 587-594

30. Alexander J., Anderson A., Barnum S et al. The complement cascade: Yin–Yang in neuroinflammation – neuro – protection and – degeneration / *J Neurochem* 2008; 107(5): 1169–1187.

31. Libbey J., Kirkman N., Wilcox K. et al. Role for Complement in the Development of Seizures following Acute Viral Infection. / *J Virol.* 2010; 84(13): 6452–6460

32. Stoermer K., Morrison T. Complement and Viral Pathogenesis. / *Virology* 2011; 411(2): 362–373.

33. Veerhuis R., Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain / *Mol Immunol* 2011; 48(14): 1592-603

34. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A., Shaw G. Calcium – dependent and – independent interactions of the S100 protein family. / *Biochem J* 2006; 396: 201-214.

35. Крыжановская, С.В. Изменения показателей периферической крови и параметров иммунного статуса больных хронической герпесвирусной инфекцией, неосложненной и с симптоматической фокальной эпилепсией / С.В. Крыжановская [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 49–56.

36. Росин, Ю.А. Прогностическое значение электроэнцефалографии при тяжелых острых нейроинфекциях у детей / Ю.А. Росин, Р.А. Басс, Е.Я. Войтинский / Вопросы охраны материнства и детства. — 1999 — Т. 36, № 5. — С. 8–12.

37. Гузева, В.И. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей / В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 12–19.

38. Gold J.J., Crawford J.R., Glaser C. et al. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. / *Pediatr Neurol* 2013; 50: 318-323

39. Kanemura H., Sano F., Ohshima T. et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure / *Epilepsy Research* 2015; V.115: 58-62

40. Voitenkov V.B. Varicella Encephalitis-Related EEG Modifications in Children. / Voitenkov V.B., Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. // *Neurophysiology* 2013; 45 (3): 219-222

41. Скрипченко, Н.В. Клебевые инфекции у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. — М.: Медицина, 2008. — 424 с.

42. Войтенков, В.Б. Ретикулярная формация головного мозга в норме и патологии / В.Б. Войтенков, А.В. Карташев. — СПб.: Реноме, 2013. — 116 с.

43. Bae E.H., Schrader L.M., Machii K., et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. / *Epilepsy Behav* 2007; 10: 521-528

44. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. / *Pediatr Neurol.*, 2016; 68: 3-17.

45. Noohi S., Amirjalali S. History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy / *Iran J of child neurol*; 2016, 10(1): 1–8.

46. Kalita J, Nair P, Misra UK. Status epilepticus in encephalitis: a study of clinical findings, magnetic resonance imaging, and response to antiepileptic drugs. / *JNeurovirol* 2008; 14: 412–417

47. Горелик, Е.Ю. Острая некротизирующая энцефалопатия — клинические наблюдения у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик [и др.] // Инфекционные болезни. — 2016. — № 2. — С. 63–68.

48. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP. et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. / *Ann. Neurol* 2001; 50 (5): 612-619

49. Takaya J, Araki A, Mori K, Kaneko K. Usefulness of diffusion-weighted MRI in human herpesvirus-6 encephalitis. / *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 137-138

50. Sabah M., Mulcahy J., Zeman A. Herpes simplex encephalitis / *BMJ.* 2012; 344: 148-152

51. Barberio M., Reiter P.D., Kaufman J. et al. Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children. / *J Child Neurol* 2011; 27: 721-726

52. Hayashi K., Osawa M., Aihara M. et al. / Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. / *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372

53. Fregni F., Thome-Souza S., Bermanpohl F., et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. / *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62

54. Hsu W., Cheng C., Lin M. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. / *Epilepsy Res.* 2011; 96: 231–240

55. Morales OG., Henry ME., Nobler MS. et al. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsia partialis continua. / *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2005; 14: 193-210

56. Rotenberg A., HyunjiBae E., Takeoka M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. / *Epilepsy and Behavior*, 2009; 14 (1): 253-25

57. Мазаева, Е.М. Клинико-ликворологические различия при серозных и гнойных менингитах у детей разного возраста / Е.М. Мазаева [и др.] // *Детские инфекции*. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 61–64.

References

1. Neuroinfections in children. / edited by Skripchenko NV. — S-Pb, 2015 — 856 (in Russian)

2. Skripchenko N., Lobzin Y., Ivanova G. Children's infections. 2014; 13(1): 8-18 (in Russian)

3. Vaichene-Magistris N. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2011; 3(4) : 42-44

4. Hesdorffer DC., Benn EK., Cascino GD., Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108

5. Misra U.K., Kalita J. Seizures in encephalitis: Predictors and outcome. / *Eur J of Epilepsy* 2009; 18(8): 583-587

6. Sorokina MN., Skripchenko NV. / *Viral encephalitis and meningitis in children*. // Moscow, 2004- 346 (in Russian)

7. Sorokina MN., Ivanova VV., Skripchenko NV. / *Bacterial meningitis in children*. // Moscow, 2003 — 320 (in Russian)

8. Pitkanen A., Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. / *Lancet Neurol* 2011; 10: 173-186

9. Guzeva V.I. Manual for Pediatric Neurology. / Moscow, 2009 — 640 (in Russian)

10. Mukhin K.Yu., Petrukhin AS, Glukhova L.Yu. / *Epilepsy. The atlas of electro-clinical diagnostics*. / Moscow, 2004 — 440 (in Russian)

11. Hsieh WB, Chiu NC, Hu KC, Ho CS, Huang FY. Outcome of herpes simplex encephalitis in children. / *J Microbiol Immunol Infect* 2007; 40: 34-38.

12. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and longterm outcome. / *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 321–326.

13. Jainn-Jim Lin JJ., Lin KL., Wang HS. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children / *European J of Paediatr Neurol* 2008; 12(1): 32-37

14. Provenzale JM, vanLandingham KE, Lewis DV. et al. Extrahippocampal involvement in human herpesvirus 6 encephalitis depicted at MR imaging. / *Radiology* 2008; 249(3): 955-963

15. Kawamura Y., Sugata K., Ihira M. et al. Different characteristics of human herpesvirus 6 encephalitis between primary infection and viral reactivation. / *J Clin Virol.* 2011; 51(1): 12-19

16. Rismanchi N., Jeffrey J., Sattar S. et al. Epilepsy After Resolution of Presumed Childhood Encephalitis. / *Pediatric Neurology* 2015; 53(1): 65-72

17. Lee WT., YuTW., Chang WC., Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: A hospital-based study in Taiwan / *Eur J of Paediatr Neurol* 2007; 11 (5): 302-309

18. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E. et al. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. / *Neurology* 1988; 38: 1407–1410.

19. Mazhidova EN, Khalilova AE, Sharipova N.R. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V.6 (4): 50-54

20. Mohanraj R., BrodieMJ. Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. / *Europ J. of Epilepsy* 2013; 22(5): 333-344

21. Susaki J., Chegondi M., Raszynski A., Totapally B.R. Outcome of children with acute encephalitis and refractory status epilepticus. / *J Child Neurol* 2014; 29: 1638-1644

22. Lipatova L.V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2010. V.2 (3): 20-26

23. Yu N., Liu H., Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. / *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(1): 114-127

24. Ryabukhin I.A. Nejspecificheskie belki v ocenke pronicaemosti gematoehncefalicheskogo bar'era cheloveka i zhi-votnyh [Neuro-specific proteins in assessing the permeability of the blood-brain barrier of humans and animals] (dissertation) Moscow (Russia): Russian State Medical University; 2004. 297p (in Russian)

25. Jung K.H., Chu K., Lee S.T., et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. / *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237-246

26. Ravizza T., Balosso S., Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. / *Neurosci Lett* 2011; 497: 223-230

27. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. / *BrainBehav. Immun.* 2008; 22 (6): 797–803

28. Lipatova LV, Serebryannaya NB, Sivakova NA, Vasilenko AV, Kapustina T.V. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V6 (3): 6-12

29. Cardona A., Li M., Liu L. et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation. / *J. Leukoc Biol.* 2008; 84(3): 587-594

30. Alexander J., Anderson A., Barnum S et al. The complement cascade: Yin–Yang in neuroinflammation — neuro — protection and — degeneration / *J Neurochem* 2008; 107(5): 1169–1187.

31. Libbey J., Kirkman N., Wilcox K. et al. Role for Complement in the Development of Seizures following Acute Viral Infection. / *J Virol.* 2010; 84(13): 6452–6460

32. Stoermer K., Morrison T. Complement and Viral Pathogenesis. / *Virology* 2011; 411(2): 362–373.

33. Veerhuis R, Nielsen HM, Tenner AJ. Complement in the brain / *MolImmunol* 2011; 48(14): 1592-603

34. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey A., Shaw G. Calcium — dependent and — independent interactions of the S100 protein family. / *Biochem J* 2006; 396: 201-214.

35. Kryzhanovskaya SV, Kamzalakova NI, Schneider NA, Panina Yu.S. Epilepsy and paroxysmal conditions. 2014. V4 (1): 49-56

36. Rosin Yu.A., Bass RL, Voitinsky E.Ya. / Predictive value of electroencephalography in severe acute neuroinfections in children. // *Maternal and child care.* 1999; V 36 (5): 8-12

37. Guzeva VI, Guzeva OV, Guzeva VV / The role of video EEG monitoring in the diagnosis of epileptic and non-epileptic paroxysmal conditions in children. // *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2010. V.3(2): 12-19

38. Gold J.J., Crawford J.R., Glaser C. et al. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis. / *Pediatr Neurol* 2013; 50: 318-323

39. Kanemura H., Sano F., Ohya T. et al. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure / *Epilepsy Research* 2015; V.115: 58-62

40. Voitenkov V.B. Varicella Encephalitis-Related EEG Modifications in Children. / Voitenkov V.B., Komantsev V.N.,

Skripchenko N.V., Klimkin A.V. // *Neurophysiology* 2013; 45 (3): 219-222

41. Skripchenko N.V., Ivanova G.P. / Tick-borne diseases in children. // Moscow, 2008.- 424

42. Voytenkov V, Kartashev A. Reticular formation of the brain in norm and pathology. St. Petersburg; 2013 (in Russian)

43. Bae E.H., Schrader L.M., Machii K., et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. / *EpilepsyBehav* 2007; 10: 521-528

44. Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. / *Pediatr Neurol.*, 2016; 68: 3-17.

45. Noohi S., Amirsalari S. History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy / *Iran J of child neurol*; 2016, 10(1): 1 – 8.

46. Kalita J, Nair P, Misra UK. Status epilepticus in encephalitis: a study of clinical findings, magnetic resonance imaging, and response to antiepileptic drugs. / *JNeurovirol*2008;14: 412 – 417

47. Gorelik EY., Skripchenko NV., Ivanova M.V. / Clinical and imaging features of acute encephalitis associated with human herpes virus 6 type in children (clinical observation example) // *Infect Dis.* 2016; №2: 63-68

48. Wainwright MS, Martin PL, Morse RP. et al. Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. / *Ann. Neurol* 2001; 50 (5): 612-619

49. Takaya J, Araki A, Mori K, Kaneko K. Usefulness of diffusion-weighted MRI in human herpesvirus-6 encephalitis. / *Acta Paediatr* 2007; 96(1): 137-138

50. Sabah M., Mulcahy J., Zeman A. Herpes simplex encephalitis / *BMJ.* 2012; 344: 148-152

51. Barberio M., Reiter P.D., Kaufman J. et al. Continuous infusion pentobarbital for refractory status epilepticus in children. / *J Child Neurol* 2011; 27: 721-726

52. Hayashi K., Osawa M., Aihara M. et al. / Efficacy of intravenous midazolam for status epilepticus in childhood. / *Pediatr Neurol* 2007; 36: 366-372

53. Fregni F., Thome-Souza S., Bermanpohl F., et al. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. / *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 57-62

54. Hsu W., Cheng C., Lin M. et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. / *Epilepsy Res.* 2011; 96: 231 – 240

55. Morales OG., Henry ME., Nobler MS. et al. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsipartialis continua / *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2005; 14: 193-210

56. Rotenberg A., HyunjiBae E., Takeoka M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsipartialis continua. / *Epilepsy and Behavior*, 2009; 14 (1): 253-25

57. Mazaeva E., Alekseeva L., Skripchenko N., Bessonova T. Children's infections. 2014; 13(1): 61-64 (in Russian).

Авторский коллектив:

Горелик Евгений Юрьевич — научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: + 7-921-346-55-37, e-mail: e.gorelik@mail.ru

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; e-mail: vlad203@inbox.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; e-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Иванова Марина Витальевна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: doctor-ivanova@yandex.ru

Климкин Андрей Васильевич — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; e-mail: klinkinpark@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ ИКСОВОДОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

А.А. Бондаренко, В.В. Сапожникова

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Clinical presentation and concentration of cytokines serum of patients with form without erythema of lyme disease

A.L. Bondarenko, V.V. Sapozhnikova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Резюме

Цель: изучить клиническую картину и роль провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции.

Материалы и методы: исследованы 30 пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза. Диагноз основывался на эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных, серологических данных. Определен уровень интерлейкинов сыворотки крови у больных при поступлении в инфекционный стационар и на 10-е сутки госпитализации, а также у 30 здоровых доноров. Группы исследуемых лиц были сопоставимы по полу и возрасту. Анализ сыворотки крови проводился в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндоэкологических системах Кировского государственного медицинского университета. Статистическая обработка данных проводилась с использованием StatSoft Statistica v 10.0.

Результаты: при безэритемной форме Лайм-боррелиоза часто встречаются поражения дыхательной системы (60,0 %), нервной системы (53,3 %), нарушения сердечной деятельности (40,0 %), реже — патология печени (26,7 %), суставов (10,0 %). В сыворотке крови пациентов с безэритемной формой при госпитализации и при выписке достоверно увеличены концентрации IL-17A, IL-23, IL-33 по сравнению со здоровыми донорами. Содержание противовоспалительного IL-35 у пациентов с безэритемной формой в периоде госпитализации и при выписке из стационара достоверно ниже показателей здоровых доноров.

Заключение: у пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза установлен ранний комбинированный Th1-Th2 иммунный ответ (повышенное содержание IL-23 и IL-33 сыворотки крови). Повышенные концентрации сывороточных IL-17A и IL-33 у пациентов с безэритемной формой указывают на наличие аутоиммунных и аллергических реакций. У пациентов с безэритемной формой течение воспалительных процессов умеренно ограничивается противовоспалительными реакциями со стороны Treg-системы (недостаточная продукция IL-35).

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз, безэритемная форма, цитокины, Th1/Th2-тип иммунного ответа.

Abstract

Purpose of the study: To investigate the role and clinical inflammatory (IL-17A, IL-23, IL-33) and anti-inflammatory (IL-35) cytokines in patients with of form without erythema of Borrelia infection.

Materials and methods: We studied 30 patients with of form without erythema of Lyme borreliosis. The diagnosis was based on epidemiological, medical history, clinical and laboratory, serological data. The blood serum interleukins level was detected from patients at admission to the infectious hospital and on the 10th day of hospitalization, as well as from 30 healthy donors. Groups of investigated persons were matched by sex and age. Blood serum analysis was carried out in the laboratory of directed regulation inter microbe interactions in the exo- and endoecological systems in Kirov State Medical University. Statistical analysis was performed using StatSoft Statistica v 10.0.

Results: Patients with form without erythema of Lyme borreliosis oft have lesions of the respiratory system (60,0 %), nervous system (53,3 %), cardiac disorders (40,0 %), rarely — liver disease (26,7 %), joints (10,0 %). In blood serum of patients with form without erythema at admission and at hospital discharge concentrations of IL-17A, IL-23, IL-33 are authentically higher compared with healthy donors. The content of anti-inflammatory IL-35 in patients with a form without erythema during hospitalization and at discharge is authentically lower than in healthy donors.

Conclusion: Patients with form without erythema of Lyme borreliosis have early combined Th1-Th2 immune response (increased content of blood serum IL-23 and IL-33). Elevated concentrations of IL-17A and IL-33 serum in patients with form without erythema indicate the presence of autoimmune or allergic reactions. Patients with form without erythema have inflammatory processes limited moderately by inflammatory reactions on the part of Treg-system (lack of IL-35 production).

Key words: Ixodes tick borreliosis, Lyme disease, Lyme borreliosis, form without erythema, cytokines, Th1 / Th2-type immune response.

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция, Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма) — инфекционное трансмиссивное заболевание, вызываемое патогенными спирохетами генокомплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающимися через присасывание клещей рода *Ixodes* [1–3]. Боррелиозная инфекция является международной проблемой общественного здравоохранения. Ежегодная заболеваемость боррелиозной инфекцией в США составляет более 30 000 случаев, в странах Европы — 65 400–85 000 случаев [3–6]. На территории России абсолютный показатель заболеваемости боррелиозной инфекцией за 2010–2015 гг. составляет от 5715 до 9957 случаев в год [7]. Среднероссийские показатели заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом за 6 лет варьируют от 4,00 до 7,02 случаев в год, в среднем $5,2 \pm 0,44$ случаев на 100 000 населения (рис. 1). На севере Волго-Вятского региона европейской части России расположена Кировская область, где абсолютный показатель заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом за 6 лет варьирует от 137 до 494 случаев в год. Относительная заболеваемость боррелиозной инфекцией в Кировской области составляет 10,21–35,57 случаев ежегодно и превышает среднероссийские показатели в 2,5–6,6 раз [7, 8].

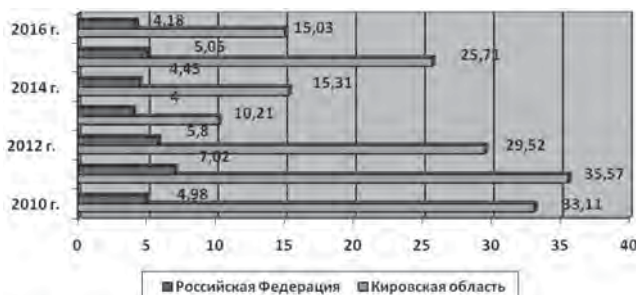


Рис. 1. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом на 100 тыс. населения в Кировской области и Российской Федерации (2010–2016 гг.)

Заболевание характеризуется стадийностью течения, наличием труднодиагностируемых безэритемных форм. Безэритемная форма встречается в 10,7–20,0% случаев заболевания, начинается остро с выраженного интоксикационно-воспалительного синдрома, свидетельствует о спирохетемии и ранней диссеминации возбудителя [1, 2]. В результате инфекционного процесса при боррелиозной инфекции поражаются внутренние органы: нервная и сердечно-сосудистая системы, опорно-двигательный аппарат, печень, почки [1, 2, 9].

Цитокины (интерлейкины) являются полипептидными веществами, участвующими в реализа-

ции реакций врожденного и адаптивного иммунитета [10]. Цитокины осуществляют межклеточные взаимодействия, играют важную роль в тканевом гомеостазе при воспалении [10]. При взаимодействии интерлейкины обладают синергическими и антагонистическими свойствами, при этом образуется цитокиновая сеть [10]. Интерлейкины направляют дифференцировку CD4+ клеток в Th1- и Th2-клетки, играют ключевую роль в реализации типов иммунного ответа [10–13]. В настоящее время исследуется взаимосвязь клинических, иммуно-патогенетических особенностей у пациентов с боррелиозной инфекцией при различных клинических формах и стадиях заболевания [15–18]. Успешный клинический исход заболевания с эффективной ликвидацией боррелий связывают с ранним и сильным воспалительным Th-1 типом иммунного ответа, уравновешенным противовоспалительными реакциями и более поздним Th-2 типом иммунного ответа [19, 20]. Кроме того, особенности ранней продукции цитокинов определяют выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома и течение иксодового клещевого боррелиоза [21].

У пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом исследована роль некоторых Th1- и Th2-цитокинов (IFN, TNF, IL1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-22), противовоспалительных интерлейкинов (IL-10) [6, 15–18, 20–22]. Однако на сегодняшний день не изучена взаимосвязь профиля сывороточных цитокинов, ответственных за аллергические и аутоиммунные воспалительные процессы (IL-17A, IL-23, IL-33), и противовоспалительных интерлейкинов (IL-35) в развитии безэритемной формы у пациентов с болезнью Лайма.

Цель исследования — изучить клинические особенности и роль провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов в развитии безэритемной формы боррелиозной инфекции.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза на современном этапе в эндемичном регионе на примере Кировской области.

2. Проанализировать динамику воспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции.

Материалы и методы

В исследовании с 2011 по 2014 г. участвовали 30 пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции (табл. 1). Больные находились на стационарном лечении в Кировской инфекцион-

ной клинической больнице. Сведения из анамнеза болезни и жизни пациентов были получены при клиническом обследовании и анализе историй болезней пациентов.

Таблица 1

Характеристика больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Параметр	Значение
Общее количество больных	30 (100,0 %)
Медиана возраста, лет (диапазон)	45 (15 – 75 лет)
Средний возраст, лет	45,5±15,73
Пол: мужской; женский	16 (53,3%); 14 (46,7%)

Пациенты с безэритемной формой были госпитализированы на $4,1 \pm 0,66$ день болезни, находились в инфекционном стационаре $10,4 \pm 0,64$ суток. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Кировского государственного медицинского университета, соответствовало законодательству РФ и международным этическим нормам. От участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании не участвовали пациенты с соматической патологией опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца, печени, почек. Также в исследование не были включены пациенты с онкологической патологией, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, беременностью, лактацией. Группа контроля состояла из 30 здоровых доноров, сопоставимых по половому и возрастному составу с группой исследуемых пациентов. Диагноз безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза был поставлен на основании эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных показателей. Специфическое подтверждение диагноза включало серологические методы исследования с определением IgM и IgG в реакции иммуноферментного анализа или определение антител к возбудителям боррелиозной инфекции методом иммунного блота. Исследование концентраций интерлейкинов сыворотки крови определялось у 30 пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в первые сутки госпитализации и через 10 дней стационарного лечения, а также у 30 человек из контрольной группы. Образцы венозной крови отбирались в объемах по 10 мл, далее центрифугировались 10 мин при 200 оборотах в минуту. Полученную сыворотку крови замораживали и хранили при температуре -20°C . Исследование цитокинового профиля сыворотки крови проводили в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндозокологических системах Киров-

ского государственного медицинского университета. Сыворотки крови исследовались с применением автоматического иммуноферментного анализатора «Personal Lab» фирмы «Adaltis» (Италия) с использованием реактивов «Bender MedSystems» (Австрия), «Uscscn Life Science Ins. Wuhan» (Китай). Концентрации цитокинов определялись по построенной стандартной калибровочной кривой зависимости оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Уровни сывороточных интерлейкинов были получены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием «StatSoft Statistica v 10.0» и «Microsoft Excel 2002». Минимальный объем выборок был оценен с помощью метода power analysis (stat soft), определена достаточность взятых объемов выборок для мощности критерия (0,95). Качественные данные обрабатывались в виде относительных показателей (%) с вычислением 95% доверительных интервалов (метод Уилсона). Распределение количественных данных (уровней интерлейкинов) было определено путем построения гистограмм и вычисления критерия Колмогорова – Смирнова. При статистической обработке результатов вычислялись медиана (Me), нижний (Q 25,00) и верхний (Q 75,00) квартили. Для определения достоверности различий независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для установления достоверности различий зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Различия значений являлись достоверными при критическом уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза преобладали лица трудоспособного возраста (табл. 2).

Таблица 2

Возраст больных с безэритемной формой болезни Лайма, n=30

Возрастной состав пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции	Частота, % (95% ДИ границы)
Менее 30 лет	16,7% (4,18; 29,22)
30 – 59 лет	63,3% (47,18; 79,55)
60 лет и более	20% (6,60; 33,47)

Факт присасывания клеща отмечен у 21 больного (70,0% (54,64; 85,43)), которые были заражены в мае (36,7% (20,52; 52,89)) и июне (33,3% (17,53; 49,20)). Остальные пациенты отрицали присасывание клещей, однако посещали дачные участки (9 человек, 30,0% (14,64; 45,43)). Большинство пациентов удалили клещей в 1-е сутки (56,7% (40,06;

73,35), 13,3% (1,94; 24,78)) больных — на 2-е сутки. Чаще следы от присасывания клеща были расположены в области головы и шеи (13,3% (1,94; 24,78)), спины (13,3% (1,94; 24,78)), нижних конечностей (13,3% (1,94; 24,78)). Более редкими локализациями укусов клещей являлись области грудной клетки (10,0% (0; 20,11)), верхних конечностей (6,7% (0; 15,08)), живота (6,7% (0; 15,08)), наружных половых органов (3,3% (0; 9,39)). Большинство пациентов (63,3% (47,18; 79,55)) отмечали присасывание одного клеща. 6,3% (0; 14,54) больных указали на присасывание двух клещей. Большинство пациентов удалили клещей самостоятельно в домашних условиях (63,3% (47,18; 79,55)), только 2 человека обращались в лечебно-профилактические учреждения (6,7% (0; 15,08)). У 8 пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) произведено исследование клещей на наличие рРНК боррелий методом полимеразной цепной реакции, положительные качественные результаты выявлены в 6 случаях (20,0% (6,60; 33,47)). В 7 случаях (23,3% (9,16; 37,57)) пациенты получали экстренную антибиотикопрофилактику боррелиозной инфекции.

Инкубационный период заболевания варьировал от 2 до 25 суток, в среднем составил $12,7 \pm 6,87$ суток. У всех пациентов развилась средняя степень тяжести безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза. Интоксикационно-воспалительный синдром у 73,3% (58,51; 88,22) пациентов сочетался с фебрильной лихорадкой, у 26,7% (11,85; 41,56) больных — с субфебрильной температурой тела. Продолжительность фебрильной лихорадки составляла от 1 до 9 суток, в среднем $3,4 \pm 0,51$ суток (рис. 2). Длительность субфебрильной температуры тела составила $5,8 \pm 1,33$ суток, от 1 до 28 суток. Общая продолжительность лихорадочного периода составила от 2 до 28 суток ($8,3 \pm 1,27$).

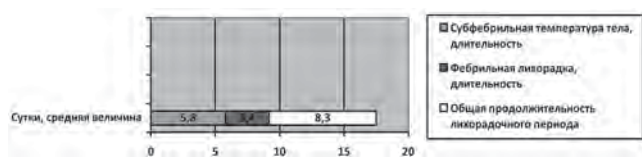


Рис. 2. Характеристика лихорадочного периода пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции, $n = 30$

Тяжесть общего состояния пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции была обусловлена проявлениями интоксикационно-воспалительного синдрома (табл. 3).

При анализе клинического течения безэритемной формы боррелиозной инфекции выявлено, что на фоне интоксикационно-воспалительного синдрома у пациентов возникали нарушения функций систем органов. Часто встречались катаральные явления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (60,0% (43,58; 76,49)), поражения нервной системы (53,3% (36,60; 70,12)), нарушения сердечной деятельности (40,0% (23,58; 56,49)), мочевого синдрома (30,0% (14,64; 45,43)), безжелтушные гепатиты (23,3% (9,16; 37,57)), боли в суставах (10,0% (0; 20,11)).

Патология нервной системы (центрального, периферического, вегетативного отделов) встречалась у 16 пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции (53,3% (36,60; 70,12)). У одной четвертой группы пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) при поступлении в инфекционный стационар зарегистрировано наличие общемозгового синдрома с интенсивной головной болью, рвотой, болью в глазах. У 10,0% (0; 20,11) больных наблюдался синдром менингизма (ригидность затылочных мышц). У части больных возникало психомоторное возбуждение (13,3% (1,94; 24,78)), нарушение сна (6,7% (0; 15,08)). Расстройства функций вегетативной нервной системы в виде ваго-инсулярных кризов (повышенная потливость, красный дермографизм, головокружение, сонливость, брадикардия) наблюдались у 5 пациентов (16,7% (4,18; 29,22)). У 2 больных (6,7% (0; 15,08)) определен симпатико-адреналовый криз с общей слабостью, бледностью кожи, неприятными ощущениями в области сердца, тахикардией, субфебрильной температурой. Также у 8 пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) имелись сенсорные нейропатии дистальных отделов верхних и нижних конечностей (боль, онемение, покалывание и судорожные подергивания).

Патология сердечно-сосудистой системы, определенная по данным электрокардиологического исследования, выявлена у 12 больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции (40,0% (23,58; 56,49)). Клинические проявления нарушений сер-

Таблица 3

Характеристика интоксикационно-воспалительного синдрома у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Симптом	Частота, % (95% ДИ границы)	Симптом	Частота, % (95% ДИ границы)
Лихорадка	100,0% (100,03; 100,03)	Озноб	43,3% (26,72; 60,01)
Общая слабость	100,0% (100,03; 100,03)	Миалгии	46,7% (29,94; 63,46)
Головная боль	83,3% (70,84; 95,88)	Артралгии	16,7% (4,18; 29,22)
Головокружение	46,7% (29,94; 63,46)	Тошнота	36,7% (20,52; 52,89)

дечной деятельности встречались у пациентов редко в виде неприятных ощущений в области сердца (6,7% (0; 15,08)). При объективном осмотре приглушенность тонов сердца определялась у 5 больных (16,7% (0; 15,08)). По данным электрокардиологического обследования нарушения сердечного ритма в виде брадикардии наблюдались у 5 пациентов (16,7% (0; 15,08)). У данных больных частота сердечных сокращений составила от 49 до 59, в среднем — $54,2 \pm 2,03$ в минуту. Реже у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции встречались другие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия (98 ударов в минуту) (3,3% (0; 9,39)) и редкие атриовентрикулярные экстрасистолы (3,3% (0; 9,39)). Нарушение внутрисердечной проводимости встречались в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (3,3% (0; 9,39)) и замедления внутрижелудочковой проводимости (6,7% (0; 15,08)). Также изменения реполяризации различных отделов миокарда выявлены в 10,0% (0; 20,11) случаев. Снижение сегмента ST на 1 мм выявлено у 1 пациента (3,3% (0; 9,39)).

Патология почек (протеинурия, лейкоцитурия) определялась у 9 больных (30,0% (14,64; 45,43)). Содержание белка в моче было повышено у 5 пациентов (16,7% (4,18; 29,22)) в 1,2–5,5 раза (в среднем $0,3 \pm 0,07$ г/л). Лейкоцитурия (от 4 до 38, в среднем $17,4 \pm 6,97$ в поле зрения) определена у 4 больных (13,3% (1,94; 24,78)).

При обследовании у 26,7% (1,94; 24,78) пациентов имелись клинико-лабораторные признаки гепатита. Увеличение трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 1,1–3,9 раз (в среднем $76,4 \pm 15,71$ Ед/л) определено у 7 больных (23,3% (9,16; 37,57)), синдром холестаза — в одном случае (3,33% (0; 9,39)). Гепатомегалия выявлена у одного пациента (3,3% (0; 9,39)).

Другим характерным клиническим проявлением безэритемной формы боррелиозной инфекции являлся катаральный синдром верхних и нижних дыхательных путей, определенный у

большой половины группы больных (60,0% (43,58; 76,49)). Ринит беспокоил 13,3% (1,94; 24,78) пациентов, фарингит — 53,3% (36,60; 70,12), трахеобронхит — 23,3% (9,16; 37,57). Также у одного больного определен регионарный лимфаденит (3,3% (0; 9,39)). У одной четвертой части группы пациентов (23,3%) присутствовал синдром гастроэнтерита (боли в животе, жидкий стул (9,16; 37,57)). Артралгии коленных суставов беспокоили 10,0% (0; 20,11) пациентов. Ангиопатия сетчатки определена при офтальмологическом обследовании одного больного (3,3% (0; 9,39)).

Таким образом, клиническое течение безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза отличается полиорганностью поражений. У большинства пациентов наблюдаются катаральные явления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (60,0% (43,58; 76,49)), поражения нервной системы (53,3% (36,60; 70,12)), нарушения сердечной деятельности (40,0% (23,58; 56,49)), реже — мочевого синдрома (30,0% (14,64; 45,43)), безжелтушный гепатит (23,3% (9,16; 37,57)), артралгии (10,0% (0; 20,11)). Наиболее часто у больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции встречается сочетанное поражение нервной, сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы (23,3% (9,16; 37,57)). Реже у пациентов с безэритемной формой наблюдается комбинированная патология пяти систем органов (нервная система, желудочно-кишечный тракт, сердце, печень и почки) — 6,7% (0; 15,08).

В результате исследования определено содержание провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) интерлейкинов в сыворотке крови больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации (табл. 4) и при выписке (табл. 5), а также сравнительный анализ уровней цитокинов (табл. 6). При оценке распределения количественных данных (уровней цитокинов) выявлено отличное от нормального распределение.

Таблица 4

Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой госпитализация (n = 30)	Медиана (Me)	0,47	1267,95	84,68	12,07
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,26	399,18	72,55	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1518,27	121,00	19,92

Окончание таблицы 4

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Здоровые доноры (n = 30)	Медиана (Me)	0,10	24,89	6,79	21,24
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	13,68
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	29,44
U-тест Манна – Уитни	P	p = 0,0056**	p = 0,0000***	p = 0,0000***	p = 0,0059**

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 5

Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при выписке и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой, выписка (n = 30)	Медиана (Me)	0,29	1137,88	76,17	11,26
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,17	553,42	57,97	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1508,26	99,22	20,65
Здоровые доноры (n = 30)	Медиана (Me)	0,10	24,89	6,79	21,24
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	13,68
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	29,44
U-тест Манна – Уитни	P	p = 0,0281*	p = 0,0000***	p = 0,0000***	p = 0,0043**

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 6

Сравнительная характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации и выписке

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой, госпитализация (n = 30)	Медиана (Me)	0,47	1267,95	84,68	12,07
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,26	399,18	72,55	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1518,27	121,00	19,92
Пациенты с безэритемной формой, выписка (n = 30)	Медиана (Me)	0,29	1137,88	76,17	11,26
	Нижний квартиль (25,00)	0,17	553,42	57,97	2,03
	Верхний квартиль (75,00)	0,63	1508,26	99,22	20,65
Тест Вилкоксона	P	p = 0,0660	p = 0,2802	p = 0,0629	p = 0,8689

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

В ходе исследования цитокинового профиля сыворотки крови больных с безэритемной формой при госпитализации определены достоверно повышенные концентрации воспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 в сравнении с показателями группы контроля. Содержание противовоспалительного IL-35 у больных с безэритемной формой достоверно снижено по сравнению со здоровыми донорами (см. табл. 4).

В ходе стационарного лечения (см. табл. 6) в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза происходит умеренное снижение концентрации провоспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 и противовоспалительного IL-35 (различия между показателями групп сравнения не достоверны).

При выписке из инфекционного стационара в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции концентрации воспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 остаются достоверно выше уровня показателей здоровых доноров (см. табл. 5). Содержание сывороточного противовоспалительного IL-35 у больных с безэритемной формой при выписке достоверно ниже значений группы контроля.

При анализе результатов отечественных исследований выявлено, что безэритемная форма иксодового клещевого боррелиоза в Кировской области и других регионах России протекает со сходными клиническими проявлениями. В исследованиях Н.Н. Воробьевой (2016) у 93,3% пациентов с безэритемной формой в Пермском крае присутствовал общеинфекционный синдром, в нашей работе в 100,0% случаев [23]. У больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции в нашем исследовании длительность инкубационного периода составила $12,7 \pm 6,87$ суток, что сходно с результатами исследований М.Г. Авдеевой ($11,64 \pm 2,20$ дней у пациентов в Краснодарском крае) и Н.Ю. Медведевой (в Иркутской области — $11,9 \pm 1,8$ дня) [24, 25]. Продолжительность лихорадочного периода у больных с безэритемной формой в нашем исследовании составила $8,3 \pm 1,27$ дней, что сопоставимо с результатами исследований в Иркутской области ($8,4 \pm 2,3$ дня) [25].

Важным звеном патогенеза при остром течении боррелиозной инфекции является повреждение эндотелия сосудов и перемещение спирохет в клетки органов-мишеней (кардиомиоциты, гепатоциты, астроциты) [19]. В результате системных сосудистых воспалительных реакций формируются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов в миокарде, тканях печени, суставах, оболочках мозга. Существенное значение в патогенезе боррелиозной инфекции имеют иммунопатологические процессы с накоплением специфических иммунных комплексов,

содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, почках, миокарде. Скопление иммунных комплексов привлекает нейтрофилы, вырабатывающие медиаторы воспаления. Также моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты секретируют провоспалительные интерлейкины после инвазии боррелий с активизацией воспалительных реакций макроорганизма [19]. Разнообразные полиорганные поражения при Лайм-боррелиозе обуславливаются развитием системных васкулитов, а также последующими нарушениями в системе гомеостаза и фибринолиза [19].

В Кировской области у пациентов с безэритемной формой в 53,3% случаев встречаются патологические изменения деятельности нервной системы. В других регионах России частота нарушений нервной деятельности у пациентов с безэритемной формой варьирует (в Красноярском крае — 41,3%, в Краснодарском крае — 50,0%, в Пермском крае — 87,6%) [16, 23, 24]. Развитие поражений нервной системы при боррелиозной инфекции связывают с *B. garinii* [2, 26]. Патогенетические механизмы нейроборрелиоза обусловлены гематогенным и периневральным проникновением боррелий через гематоэнцефалический барьер [1, 19]. В центральной нервной системе боррелии активируют моноциты, макрофаги, дендритные клетки, глиальные клетки, синтезирующие цитокины и хемокины. Выработка хемокинов и цитокинов сопровождается апоптозом олигодендроцитов и астроцитов. В ходе поражения эндотелия капилляров и прекапилляров гематоэнцефалического барьера в сыворотке крови определяются нейроспецифические антигены, вызывающие выработку нейротоксических антител. Прямое токсическое действие *B. burgdorferi* на нервную ткань и иммунные реакции между нейрональными и аксональными белками, сосудистые поражения способны привести к тромбозам сосудов и ишемическим инфарктам головного мозга [19].

В нашем исследовании определены клинические и электрофизиологические (ЭКГ-изменения) признаки нарушения сердечной деятельности у (40,0%) пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. В других регионах России патология сердечно-сосудистой системы при безэритемной форме заболевания варьирует: 16,4% в Красноярском крае, 52,9% в Приморском крае, 84,4% в Краснодарском крае [16, 24, 27]. Нарушения сердечной деятельности при Лайм-боррелиозе чаще протекают бессимптомно или малосимптомно, выявляются в ходе инструментального обследования. Поражения сердца при иксодовом клещевом боррелиозе не связывают с определенными геновидами боррелий [2]. Развитие кардиальных поражений при боррелиозной

инфекции обусловлено селективным связыванием боррелий с протеогликаном миокарда — декорином [19]. Возбудители иксодового клещевого боррелиоза оказывают прямое повреждающее действие на ткани сердца и индуцируют местные воспалительные реакции. Впоследствии в тканях миокарда образуются трансмуральные воспалительные очаги с лентовидной эндокардиальной лимфоцитарной инфильтрацией. Спирохеты могут быть определены рядом или в пределах этих инфильтратов, между мышечными волокнами или внутри эндокарда [28].

Артралгии коленных суставов в нашем исследовании беспокоили 10,0% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции. По данным научных исследований, частота поражений суставов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции наблюдается с частотой 21,4% в Иркутской области, 42,3% в Красноярском крае, 59,0% в Пермском крае [16, 23, 25]. Поражение суставов при боррелиозной инфекции связывают с генотипическими особенностями боррелий, тропностью возбудителя к белку-декорину тканей опорно-двигательного аппарата, выделением воспалительных Th1-цитокинов [19].

По результатам лабораторного обследования у 26,67% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции определен безжелтушный гепатит с увеличением АЛТ и АСТ в 1,1–3,9 раза (в среднем $76,4 \pm 215,71$ Ед/л). По данным исследований в Приморском крае частота Лайм-гепатитов у больных с безэритемной формой заболевания составляет 23,5%, в Пермском крае — 31,1% [23, 29]. Патологические процессы в тканях печени при Лайм-боррелиозе ассоциируются с наличием живых спирохет. Гистологические изменения ткани печени при Лайм-боррелиозе варьируют от лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов до выраженных повреждений гепатоцитов [1].

Патология функции почек (протеинурия, лейкоцитурия) определена у 30% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции. Известно, что при острой стадии боррелиозной инфекции образование циркулирующих иммунных комплексов может активизировать латентные гломерулопатии [30]. В ходе проведения экспериментальной модели болезни Лайма установлено, что *B. burgdorferi* индуцирует гломерулонефрит.

Таким образом, особое значение в развитии полиорганных поражений при безэритемной форме боррелиозной инфекции имеют системные иммунопатологические процессы.

При анализе содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации определено повышение уровня провоспалительного Th1-цитокина IL-23 (см. табл. 4) по отноше-

нию к контрольной группе в 50,9 раза ($p < 0,0001$). При этом к выписке пациентов из инфекционного стационара (см. табл. 6) происходит умеренное уменьшение концентрации IL-23 ($p > 0,05$). К выписке из инфекционного стационара содержание IL-23 в 45,7 раза превышает показатели здоровых доноров ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о сильном и выраженном Th1-типе иммунного ответа у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в динамике инфекционного процесса. Известно, что IL-23 является цитокином из семейства IL-12 и представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц (IL-23p19 и IL-12p40) [12]. IL-23 продуцируется дендритными клетками, участвует в Th1-поляризации CD4+ Т-клеток иммунного ответа [12]. IL-23 стимулирует пролиферацию и поддержание особой разновидности Т-хелперов — Th17, участвующей в развитии повреждающих воспалительных реакций, в частности при аутоиммунных процессах [10]. IL-23 играет важную роль в контроле бактериальных инфекций [12]. Также показано, что выраженность Th1-типа иммунного ответа коррелирует с более эффективной иммуноопосредованной гибелью спирохет [17]. Высокие концентрации IL-23 сочетаются с воспалением в эпителиальных тканях и многих органах [12].

В ходе исследования (см. табл. 4) определены статистически значимые различия по содержанию IL-33 у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации в инфекционный стационар, в 12,5 раза превышающие показатели контрольной группы ($p < 0,0001$). В динамике стационарного лечения в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза инфекции (см. табл. 6) наблюдается умеренное снижение концентрации IL-33 ($p > 0,05$). К выписке пациентов из стационара (см. табл. 5) уровень IL-33 остается выше в 11,2 раза по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,000001$). Гиперсекреция IL-33 показывает выраженность Th2-типа иммунного ответа у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. Установлено, что IL-33 принадлежит к семейству IL-1-цитокинов и имеет молекулярную массу 30 kDa [10]. Интерлейкин повышает выделение цитокинов Th2-клетками и является хемоаттрактантом для Th2-клеток [13]. Установлено, что рецептор IL-33 экспрессируется селективно на Th2-клетках [10]. Определено участие IL-33 в развитии аллергических процессов [10]. IL-33 способствует повышению активации, синтезу цитокинов, дегрануляции, адгезии, выживанию и миграции базофилов [13]. При воздействии IL-33 на первичные тучные клетки увеличивается синтез провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-13, TNF- α , простогландина D2 и моноцитарного хемоаттрактан-

ного белка [13]. мРНК IL-33 содержится в фибробластах и гладко-мышечных клетках кожи, фибробластах синовиальных оболочек и эндотелиальных клеток [13].

При анализе содержания медиатора аутоиммунного воспаления IL-17A нами также получено его превышение в 4,7 раза у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации (см. табл. 4) относительно контрольной группы ($p < 0,01$). При этом через 10 дней стационарного лечения (см. табл. 6) наблюдается умеренное снижение активности IL-17A ($p > 0,05$). К выписке (см. табл. 5) содержание IL-17A у пациентов с безэритемной формой заболевания превышает уровень здоровых лиц в 2,9 раза ($p < 0,05$). Установлено, что IL-17A представляет собой гомодимер, цитокин с молекулярной массой 32 kDa [11]. Известно, что IL-17A вырабатывается активированными Th17-лимфоцитами памяти [11]. IL-17A стимулирует врожденный иммунитет и иммунную защиту организма [11]. Данный цитокин мобилизует нейтрофилы через гранулопозз, способствует их локальному выживанию [11]. Продукция IL-17A Т-лимфоцитами регулируется активацией IL-23-рецептора [11]. Цитокин IL-17A характеризуется выраженными воспалительными свойствами и индуцирует аутоиммунные патологии и опухолевые процессы [11]. Эффекты и сигнальный путь IL-17A проявляются в тканях суставных хрящей, костей, менисков, кожи, легких, кишечника, почек, а также нервной и кроветворной ткани.

Итак, наши данные свидетельствуют о наличии у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции в периоде разгара и реконвалесценции выраженного комбинированного Th1/Th2 типа иммунного ответа (гиперпродукция IL-23 и IL-33). В сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза повышены уровни воспалительных IL-17A и IL-33, участвующих в развитии аутоиммунных и аллергических реакций. В исследованиях А.И. Симакон и Н.В. Мандраковой (2004) у пациентов в Приморском крае установлены сходные результаты: на 1–5-й и 10–11-й дни болезни определено повышенное содержание цитокинов Th-1 типа (INF γ) и Th-2 типа (IL-4).

При госпитализации пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции определено достоверно пониженное содержание противовоспалительного сывороточного IL-35 в 1,8 раза (см. табл. 4) в сравнении с группой здоровых доноров ($p < 0,01$). К выписке из стационара (см. табл. 5, 6) происходит дальнейшее снижение концентрации IL-35 — в 1,9 раза меньше значений группы контроля ($p < 0,01$). Известно, что IL-35 принадлежит семейству IL-12 и выделяется дендритными клетками, регуляторными Т-лимфоцитами супрессо-

рами (Treg (Foxp3+)) [10]. IL-35 состоит из двух субъединиц (Ebi3 и IL-12p35) [10]. IL-35 является регуляторным супрессорным фактором, его эффектом является стимулирование наработки регуляторных Т-лимфоцитов супрессоров (Treg), приводящее к снижению дифференцировки Th17 и подавлению продукции IL-17A [10]. В нашем исследовании недостаточная выработка IL-35 может свидетельствовать об ограниченной иммуносупрессии со стороны Treg-системы на течение воспалительных реакций.

Выводы

1. При безэритемной форме боррелиозной инфекции у пациентов наиболее часто определяются поражения нервной системы (53,3%), дыхательной системы (60,0%), нарушения сердечной деятельности (40,0%), реже — патология почек (30,0%), печени (23,3%), суставов (10,0%)

2. У пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза гиперпродукция провоспалительных цитокинов сыворотки крови (IL-17A, IL-23, IL-33) свидетельствует о раннем сильном комбинированном Th1-Th2 иммунном ответе с наличием аутоиммунных и аллергических воспалительных реакций. У больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции противовоспалительные реакции проявляются ограниченно (умеренная активация IL-35) и свидетельствуют о недостаточной иммуносупрессии воспалительных процессов.

Литература

1. Бондаренко, А. Л. Лайм-боррелиоз / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова. — Киров, 2009. — С. 185.
2. Сандугей, А.В. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. — 2011. — № 8. — С. 42-46.
3. Semenza J. C. Climate Change and Infectious Diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // Lancet ID. — 2009. №9. P. 365-375.
4. Walter, K. S. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / K. S. Walter, G. Carpi, B. R. Evans, A. Caccone, M. A. Diuk-Wasser // PLoS Pathog. — 2016. № 12(7). e1005759. doi: 10.1371/journal.ppat.1005759. ECollection 2016.
5. Dandashi, J. A. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J. A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa, E. Fonkem, J. H. Huang // J Neuroinfect Dis. — 2016. — №7(2). pii: 217. Epub 2016 Jun 9.
6. Bouquet, J. Longitudinal Transcriptome Analysis Reveals a Sustained Differential Gene Expression Signature in Patients Treated for Acute Lyme Disease / J. Bouquet, M. J. Soloski, A. Swee, C. Cheadle, S. Federman, J. N. Billaud, A. W. Rebman, B. Kabre, R. Halpert, M. Boorgula, J. N. Aucott, C. Y. Chiu // Mbio. — 2016. — №7(1). — e00100-16. doi: 10.1128/mBio.00100-16.
7. Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2010–2015 годы.

8. Любезнова, О.Н. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона / О.Н. Любезнова, А.А. Бондаренко // Эпидемиология. — 2013. — № 2 (26). — С. 113–116.
9. Naj, X. Actin-Dependent Regulation of *Borrelia burgdorferi* Phagocytosis by Macrophages. X. Naj, S. Linder / *Curr Top Microbiol Immunol*. — 2016. Oct 16.
10. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
12. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
13. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
14. Interleukin 35. Uscscn Life Science Inc. Wuhan. 2015. «БиоХимМак»: 1-7.
15. Миноранская, Н.С. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 35–40.
16. Миноранская, Н.С. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 1. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid=12124> (дата обращения: 25.01.2017).
17. Strle, K. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin, A. S. Steere, F. Strle // *Clin Infect Dis*. — 2014. — №58 (3). — P. 372-380.
18. Бондаренко, А.А. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции / А.А. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Вятский медицинский вестник. — 2016. — № 4 (52). — С. 52–56.
19. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Бабинова // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 5–14.
20. Shemenski, J. Cimetidine as a novel adjunctive treatment for early stage Lyme disease / J. Shemenski // *Med Hypotheses*. — 2016. S0306-9877(16)30007-X. doi: 10.1016/j.mehy.2016.03.015.
21. Bachmann, M. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener, U. Christen, et al // *PLoS Pathog*, 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
22. Миноранская, Н.С. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 2. — С. 62–67.
23. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 6–11.
24. Авдеева, М.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 1. — С. 4–11.
25. Медведева, Н.Ю. Лайм-боррелиоз — эндемичная природно-очаговая инфекция для Иркутской области / Н.Ю. Медведева, К.А. Аитов // Здоровье населения и среда обитания. — 2012. — № 1 (226). — С. 9–10.
26. Черникова, А.А. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае / А.А. Черникова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 26–28.
27. Симакова, А. И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае / А.И. Симакова // *Pacific Medical Journal*. — 2005. — № 1. — P. 68–71.
28. Scheffold, N. Lyme carditis — diagnosis, treatment and prognosis / N. Scheffold, B. Herkommer, R. Kandolf, A. E. May // *Dtsch Arztebl Int*. — 2015. — № 112 (12). — P. 202-208.
29. Симакова, А.И. Цитокиновый профиль у больных с иксодовым клещевым боррелиозом / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2004. — С. 21–24.
30. Rolla, D. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease / D. Rolla, N. Conti, F. Ansaldo, L. Panaro, T. J. Lusenti // *Renal Inj Prev*. 2013. — №3(1). — P. 17-20.

References

1. Bondarenko, A. L. Lajm-borrelioz / A. L. Bondarenko, O. N. Ljubeznova. — Kirov. — 2009. — S. 185.
2. Sandugej, A. V. Trudnosti klinicheskoj diagnostiki Lajm-borrelioz / A. V. Sandugej, O. A. Hrustalev, N. S. Baranova, L. A. Nizovceva, Ju. A. Pahomova // *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011. — №8. — S. 42-46.
3. Semenza J. C. Climate Change and Infectious Diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // *Lancet ID*. — 2009. №9. P. 365-375.
4. Walter, K. S. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / K. S. Walter, G. Carpi, B. R. Evans, A. Caccone, M. A. Diuk-Wasser // *PLoS Pathog*. — 2016. № 12(7). e1005759. doi: 10.1371/journal.ppat.1005759. ECollection 2016.
5. Dandashi, J. A. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J. A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa, E. Fonkem, J. H. Huang // *J Neuroinfect Dis*. — 2016. — №7(2). pii: 217. Epub 2016 Jun 9.
6. Bouquet, J. Longitudinal Transcriptome Analysis Reveals a Sustained Differential Gene Expression Signature in Patients Treated for Acute Lyme Disease / J. Bouquet, M. J. Soloski, A. Swei, C. Cheadle, S. Federman, J. N. Billaud, A. W. Rebman, B. Kabre, R. Halpert, M. Boorgula, J. N. Aucott, C. Y. Chiu // *Mbio*. — 2016. — №7(1). — e00100-16. doi: 10.1128/mBio.00100-16.
7. Dannye Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; Federal'nogo centra gigieny i jepidemiologii. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolevanijah za 2010-2015 gody.
8. Ljubeznova, O. N. Jepidemiologija kleshhevyyh infekcij na severe Volgo-Vjatskogo regiona / O. N. Ljubeznova, A. L. Bondarenko // *Jepidemiologija*. — 2013. — №2 (26). — S. 113-116.
9. Naj, X. Actin-Dependent Regulation of *Borrelia burgdorferi* Phagocytosis by Macrophages. X. Naj, S. Linder / *Curr Top Microbiol Immunol*. — 2016. Oct 16.
10. Jarilin, A. A. Immunologija. M.: GJeOTAR-Media; 2010.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
12. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
13. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
14. Interleukin 35. Uscscn Life Science Inc. Wuhan. 2015. «БиоХимМак»: 1-7.
15. Minoranskaja, N. S. Znachenie immunnogo statusa dlja prognoza hronizacii borrelioznoj infekcii / N. S. Minoranskaja, A. N. Uskov, P. V. Sarap // *Zhurnal infektologii*. — 2014. — Tom 6 №1. — S. 35-40.

16. Minoranskaja, N. S. Znachenie vospalitel'nyh mark-erov dlja differencial'noj diagnostiki razlichnyh form ostryh iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. S. Minoranskaja, E. I. Minoranskaja // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014. — №1. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid=12124> (data obrashhenija: 25.01.2017).
17. Strle, K. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin, A. S. Steere, F. Strle // *Clin Infect Dis*. — 2014. — №58 (3). — P. 372-380.
18. Bondarenko, A. L. Dinamika urovnej interlejkinov IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 syvorotki krovi u pacientov s jeritemnoj formoj I stadii borrelioznoj infekcii / A. L. Bondarenko, V. V. Sapozhnikova // *Vjatskij medicinskij vestnik*. — 2016. — №4 (52). — S. 52-56.
19. Skripchenko, N. V. Sovremennye predstavlenija o patogeneze iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. V. Skripchenko, A. A. Balinova // *Zhurnal infektologii*. — 2012. — T4. — №2. — S. 5-14.
20. Shemenski, J. Cimetidine as a novel adjunctive treatment for early stage Lyme disease / J. Shemenski // *Med Hypotheses*. — 2016. S0306-9877(16)30007-X. doi: 10.1016/j.mehy.2016.03.015.
21. Bachmann, M. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener, U. Christen, et al // *PLoS Pathog*, 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
22. Minoranskaja, N. S. Kliniko-patogeneticheskaja harakteristika hronicheskogo iksodovogo kleshhevogo borrelioz a s porazheniem oporno-dvigatel'nogo apparata / N. S. Minoranskaja, E. I. Minoranskaja // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. — 2014. — №2. — S.62-67.
23. Vorob'eva, N. N. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti i profilaktika iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. N. Vorob'eva, O. N. Sumlivaja, M. A. Okishev, A.P. Nebolsina // *Permskij medicinskij zhurnal*. — 2016. — №4.- S. 6-11.
24. Avdeeva, M. G. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevogo borrelioz a v Krasnodarskom krae / M. G. Avdeeva, D. Ju. Moshkova, L. P. Blazhnaja, V. N. Gorodin, S. V. Zotov, A. A. Vanjukov, O. I. Kavalevskaja // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2014. — №1. — S. 4-11.
25. Medvedeva, N. Ju. Lajm-borrelioz — jendemichnaja prirodno-ochagovaja infekcija dlja Irkutskoj oblasti / N. Ju. Medvedeva, K. A. Aitov // *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. — 2012. — №1 (226). S. 9-10.
26. Chernikova, A. A. Projavlenija iksodovogo kleshhevogo borrelioz a v zavisimosti ot genotipa borrelij v Primorskom krae / A. A. Chernikova, A. V. Gordeec, V. A. Ternovoj, Ju. D. Galanova, E. M. Bondarenko // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. — 2009. — №4. — S. 26-28.
27. Simakova, A. I. Iksodovyy kleshhevoj borrelioz a Primorskom krae / A. I. Simakova // *Pacific Medical Journal*. — 2005. — №1. — P. 68-71.
28. Scheffold, N. Lyme carditis — diagnosis, treatment and prognosis / N. Scheffold, B. Herkommer, R. Kandolf, A. E. May // *Dtsch Arztebl Int*. — 2015. — № 112 (12). — P. 202-208.
29. Simakova, A. I. Citokinovyy profil' u bol'nyh s iksodovym kleshhevym borreliozom / A. I. Simakova, N. V. Mandrakova, E. V. Markelova, V. A. Ivanis // *Citokiny i vospalenie*. — 2004. — s 21-24.
30. Rolla, D. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease / D. Rolla, N. Conti, F. Ansaldo, L. Panaro, T. J. Lusenti // *Renal Inj Prev*. 2013. — №3(1). — P. 17-20.

Авторский коллектив:

Бондаренко Алла Львовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: al.bond@mail.ru

Сапожникова Вера Викторовна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета; тел.: +7-909-721-57-77, t-mail: v_v_sapozhnikova@mail.ru

ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В КРУПНОМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОМ УЧРЕЖДЕНИИ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Б. Викторова¹, А.Л. Ханин¹, В.Н. Зими́на²

¹Новокузнецкий институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Causes of death in HIV-infected patients in a large tuberculosis hospital of Kemerovo region

I. B. Viktorova¹, A.L. Khanin¹, V. N. Zimina²

¹Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

²Russian University of Friendship of People, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение структуры и причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) в противотуберкулезном диспансере города Новокузнецка за 2016 г. (население 550 тыс. чел., около 2 % населения города инфицированы ВИЧ).

Материалы и методы: протоколы всех аутопсий случаев смерти больных ВИЧ-и (n=221), выполненных в 2016 г. в противотуберкулезном диспансере г. Новокузнецка.

Результаты: возраст умерших был $37 \pm 6,9$ лет. Ко-инфекция ВИЧ-и/туберкулез (ТБ) была у 83,3 % больных (n=184), ВИЧ-и/ТБ в сочетании с другими тяжелыми соматическими или вторичными заболеваниями – у 10,4 % (n=23), нетуберкулезные заболевания – у 6,3 % (n=14). Впервые выявленный туберкулез был у 71,1 % (n=147), рецидивы – у 7,2 % (n=15), случаи хронического туберкулеза – у 21,7 % (n=45). Среди форм туберкулеза органов дыхания преобладал диссеминированный (83,1 %, n=172). Генерализованный туберкулез имел место в 87,0 % случаев (n=180), туберкулезный менингит – в 17,9 % (n=37). Люминесцентная микроскопия мокроты была положительной у 150 из 207 больных с туберкулезом (72,5 %), положительные посевы мокроты на плотные питательные среды – у 162 человек (78,3 %). Первичная множественная лекарственная устойчивость составила 60,7 % (в том числе первичная широкая лекарственная устойчивость – у 5,8 %). Другие вторичные инфекционные или злокачественные заболевания, повлиявшие на исход, имелись у 9,2 % больных с ВИЧ-и/ТБ (n=19) и у 78,7 % больных без туберкулеза (n=11). Сведения об уровне CD4 были у 68,8 % человек (n=152): медиана составила 75,5 кл/мкл. У 38,9 % умерших от новых случаев туберкулеза (n=46) ВИЧ-и была установлена впервые при выявлении туберкулеза. Антиретровирусная терапия проводилась только 13 % больных (n=29).

Заключение: необходима оптимизация подходов к выявлению ВИЧ-инфекции, раннему началу антиретровирусной терапии до развития incurable вторичных заболеваний, а также к комплексной профилактике ТБ.

Ключевые слова: летальность, ВИЧ-инфекция, туберкулез, ко-инфекция.

Abstract

The aim was to study the causes of death in HIV patients in the Novokuznetsk tuberculosis dispensary in 2016 (population is 550 thousand people; about 2 % of population are HIV-positive).

Materials and methods: Protocols of all autopsies of HIV-infected patients (n=221) performed in 2016 in the Novokuznetsk tuberculosis dispensary.

Results: The mean age of the deceased was $37 \pm 6,9$ years. HIV and tuberculosis (TB) co-infection was in 83,3 % of patients (n=184), HIV/TB and other opportunistic or severe somatic diseases – in 10,4 % (n=23), non-tuberculous opportunistic diseases – in 6,3 % (n=14). The new tuberculosis cases were in 71,1 % (n=147), relapses – in 7,2 % (n=15), chronic tuberculosis cases – in 21,7 % of patients (n=45). Disseminated form prevailed among the cases of respiratory tuberculosis; generalized tuberculosis (3 and more localizations) occurred in 87,0 % (n=180), tuberculosis meningitis was found in 17,9 % (n=37). Positive fluorescent sputum microscopy was in 72,5 %, sputum cultures on Loewenstein-Jensen medium – in 78,3 % with HIV/TB. Primary multidrug resistance was detected in 60,7 % (including in 5,8 % of them with primary extensively drug resistance). Severe opportunistic infections or malignancies were in 9,2 % of HIV/TB (n=19) and in 78,7 % of non-TB patients (n=11). Data on the CD4 level was known in 68,8 % of cases (n=152): the median count was 75,5 cells/ μ l; 38,9 % of new TB cases (n=46) were diagnosed with HIV in time of TB detecting. Antiretroviral therapy was performed only 13 % of patients (n=29).

Conclusion: There is a need for the optimization of HIV detecting approaches and early initiation of antiretroviral therapy before the appearance of incurable opportunistic diseases, as well as for comprehensive TB prevention.

Key words: mortality, HIV, tuberculosis, co-infection.

Введение

Кемеровская область (население 2,7 млн чел.) в течение нескольких лет удерживает лидирующие позиции по заболеваемости ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и). Так, по состоянию на 01.01.2017 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией в области составила 231,5 на 100 тыс. населения (6309 новых случаев), а кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции превысило 55 тысяч. Около 2% населения Кемеровской области инфицированы ВИЧ.

На протяжении ряда лет в г. Новокузнецке (население около 550 тыс. чел.) при общей тенденции к снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ) (в динамике за период 2006 – 2016 гг. с 105,8/100 тыс. до 95,8/100 тыс. населения) наблюдается неуклонный рост новых случаев ко-инфекции (ВИЧ-и/ТБ): с 2006 по 2016 г. абсолютное число новых случаев ВИЧ-и/ТБ выросло более чем в 8 раз, а их доля к концу 2016 г. достигла 45% в структуре впервые выявленного туберкулеза.

Смертность от ТБ в городе также демонстрирует отчетливый тренд на снижение (с 21,4/100 тыс. в 2006 г. до 12,7/100 тыс. населения в 2016 г.). Однако такая ситуация ни в коей мере не отражает реального положения вещей, так как очевидно, что рост новых случаев ко-инфекции не может не вносить вклад в структуру летальных исходов, эпидемиологическую и демографическую ситуацию в целом. Так, на современном этапе регистрируется снижение случаев смерти от ТБ (шифр по МКБ-10 A15.-A19) при неуклонном росте смертельных исходов от ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией (шифр по МКБ-10 B20.0 – болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями микобактериальной инфекции). При этом уже с 2013 г. число случаев смерти от ко-инфекции ВИЧ-и/ТБ абсолютных цифрах стало превышать число смертей от туберкулеза. Так, за период 2007 – 2016 гг. число случаев смерти от сочетанной патологии по г. Новокузнецку выросло более чем в 10 раз (с 22 случаев в 2007 г. до 229 случаев в 2016 г.) и к настоящему времени превышает количество смертей от ТБ в 3,3 раза.

Цель исследования – изучение структуры и причин летальных исходов у больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) в противотуберкулезном диспансере города Новокузнецка за 2016 г. (население 550 тыс. чел., около 2% населения города инфицированы ВИЧ).

Материалы и методы

В 2016 г. (отчетный период с 19.12.2015 г. по 18.12.2016 г.) в противотуберкулезном диспансере г. Новокузнецка зарегистрированы 243 случая смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией: в 2 случаях аутопсийного исследования не было, в 20 – по разным причинам вскрытие производилось в бюро су-

дебно-медицинской экспертизы, и протоколы патолого-анатомического исследования не могли быть изучены. В остальных случаях ($n = 221$) вскрытие умерших пациентов с ВИЧ-инфекцией проводилось в Городском клиническом противотуберкулезном диспансере (стационарная мощность 600 коек). Протоколы аутопсий ($n = 221$) послужили материалом настоящего исследования. Для изучения результатов микроскопии мокроты, посевов мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) и тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) I и II ряда использовали информацию централизованной электронной базы данных АСУ Баклаборатория.

Вид исследования: одноцентровое, ретроспективное, обсервационное.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Microsoft® Excel®, версия 14.4.6 (141106) и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Возраст умерших был от 25 до 65 лет ($37 \pm 6,9$ лет), при этом большинство были в возрасте 25 – 50 лет (97,3%, $n = 215$). Среди умерших ($n = 221$) преобладали мужчины – 74,2% ($n = 164$), доля женщин составила 25,8% ($n = 57$).

У 214 человек (96,8%) смерть наступила в стационарных отделениях противотуберкулезного диспансера, у остальных (3,2%, $n = 7$) – дома. Госпитальная летальность больных ВИЧ-инфекцией в 2016 г. составила 29,9% (за указанный период в стационаре диспансера пролечены 715 больных с ВИЧ-инфекцией).

В абсолютном большинстве случаев (83,3%, $n = 184$) причиной смерти стала ко-инфекция (ВИЧ-и/ТБ), у 10,4% ($n = 23$) – ВИЧ-и/ТБ в сочетании с другими соматическими и/или вторичными заболеваниями, у 6,3% больных ($n = 14$) причинами летального исхода стали нетуберкулезные заболевания. Таким образом, туберкулез имел место у 93,7% пациентов с ВИЧ-инфекцией ($n = 207$).

Длительность пребывания умерших в стационаре

Средний койко-день для всех умерших в стационаре ($n = 214$) составил $32,7 \pm 42,8$ (медиана 16 койко-дней). Большинство пациентов (89,1%, $n = 197$), смерть которых наступила в стационаре, находились в противотуберкулезном учреждении не более 3 мес. (такова минимальная продолжительность интенсивной фазы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза при ко-инфекции). Показательно, что 7,9% больных ($n = 17$) провели в стационаре не более 1 суток, у 33,6% больных ($n = 72$) смерть наступила в течение 2 – 10 дней, а у 21,9% ($n = 47$) – в течение 11 – 30

дней с момента поступления. Таким образом, 136 из 214 больных с ВИЧ-инфекцией (63,5%) умерли в течение первого месяца госпитализации.

Длительность пребывания на койке была несколько меньше при нетуберкулезных вторичных заболеваниях ($n = 14$), чем при ТБ ($n = 184$) или при сочетании ТБ с другими вторичными заболеваниями ($n = 23$): 17,6 против 33,4 и 37,6 койко-дней соответственно, однако статистических различий выявлено не было ($p = 0,19$).

Характеристика туберкулеза среди умерших лиц

У большинства умерших случаи туберкулеза были выявлены впервые (IA группа диспансерного учета) ($n = 147$, 71,1%), пациенты с рецидивами ТБ (IB группа учета) составили 7,2% ($n = 15$); хроническое течение ТБ с наблюдением во IIA подгруппе было у 37 (17,9%) и IIB подгруппе учета — у 8 человек (3,9%).

Среди клинических форм туберкулеза органов дыхания преобладали диссеминированный ТБ ($n = 172$, 83,1%), фиброзно-кавернозный туберкулез ($n = 15$, 7,2%) и казеозная пневмония ($n = 14$, 6,8%); значительно реже имели место милиарный туберкулез ($n = 2$, 1%) и туберкулома ($n = 2$, 1%), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов ($n = 1$, 0,5%) и кавернозный туберкулез ($n = 1$, 0,5%). Важно подчеркнуть, что при ограниченных формах ТБ (туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов, туберкуломах и кавернозном ТБ) имелись другие заболевания (пневмоцистоз, ВИЧ-энцефалит, генерализованная саркома, расслаивающая аневризма аорты), которые сыграли ведущую роль в танатогенезе.

По данным аутопсийного исследования, легкие были поражены туберкулезом у всех больных, однако изолированный ТБ органов дыхания по данным аутопсийного исследования был только у 4 из 207 больных (1,9%). ТБ не более двух локализаций был у 23 человек (11,1%), в подавляющем же большинстве наблюдений имел место так называемый генерализованный ТБ с наличием трех и более локализаций (87,0%, $n = 180$). Частота поражения различных органов представлена в таблице.

Морфологический тип туберкулезного воспаления

В большинстве случаев туберкулеза преобладал экссудативно-некротический тип тканевых реакций (35,3%, $n = 73$), альтеративный тип реакций отмечен у 20,3% больных ($n = 42$), альтеративно-экссудативный — у 19,3% ($n = 40$), продуктивный тип воспаления был у 1,0% больных ($n = 2$), продуктивно-экссудативный — у 1,0% ($n = 2$) и экссудативный — в 1,0% случаев ($n = 2$). У остальных пациентов (13,5%, $n = 28$) сведения о преобладающем типе тканевых реакций в протоколе не были отражены.

Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ

Бактериовыделение по результатам люминесцентной микроскопии (ЛМ) мокроты и/или посевов на среду Левенштейна — Йенсена определялось у 169 из 207 пациентов с туберкулезом (81,6%); у 22 больных с ТБ (10,6%) бактериовыделения не было, еще у 16 человек (7,7%) сведения о результатах микроскопии и посевов в базе данных отсутствовали (в том числе и по причине кратковремен-

Таблица

Частота ТБ различных локализаций среди умерших от ко-инфекции (ВИЧ-и/ТБ), $n=207$

№	Локализация туберкулеза	n	%
1	Легкие	207	100,0
2	Внутригрудные лимфатические узлы	198	95,7
3	Селезенка	151	72,9
4	Печень	122	58,9
5	Внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы	90	43,5
6	Почки	63	30,4
7	Оболочки головного мозга	37	17,9
8	Плевра	33	15,9
9	Кишечник	21	10,1
10	Брюшина	6	2,9
11	Головной мозг	4	1,9
12	Другие (ТБ предстательной железы, ТБ поджелудочной железы, ТБ забрюшинной клетчатки, ТБ спондилит и остит, ТБ женских половых органов, ТБ перикардит)	13	6,3

ности наблюдения пациента в противотуберкулезном диспансере).

Люминесцентная микроскопия мокроты была положительной у 150 из 207 больных с ТБ (72,5%), отрицательной — у 41 (19,8%), у остальных сведений об исследовании мазка мокроты в базе данных не было ($n = 16$, 7,7%). Положительные посевы мокроты на плотные питательные среды были у 162 человек (78,3%), отрицательные — у 28 (13,5%), у остальных 17 (8,2%) сведений о результатах бактериологического исследования мокроты не было. Таким образом, соотношение частоты обнаружения возбудителя в мокроте методом посева и методом люминесцентной микроскопии оказалось 1,1:1 (рис. 1).

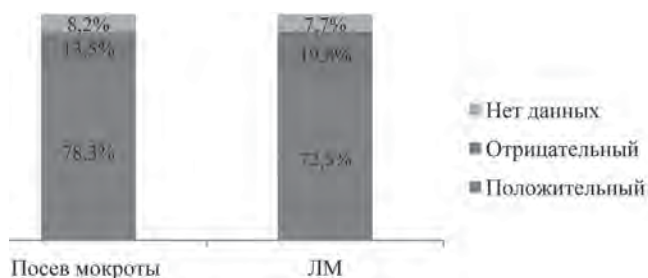


Рис. 1. Частота бактериовыделения среди умерших от ВИЧ-и/ТБ ($n = 207$), %

Определение лекарственной чувствительности МБТ к ПТП I ряда методом абсолютных концентраций на плотных питательных средах было выполнено в 63,8% случаях положительных посевов мокроты ($n = 132$), остальным ($n = 30$) ТЛЧ к ПТП I ряда не проводили (как правило, из-за смерти пациента к моменту получения роста культуры). Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП I ряда была сохранена у 23,5% больных ($n = 31$), устойчивость к изониазиду (+/- этамбутолу и/или стрептомицину) определялась у 7,6% больных ($n = 10$), устойчивость к этамбутолу и/или стрептомицину — только у 2,3% больных ($n = 3$), тогда как МЛУ была выявлена в 66,7% случаев (88 из 132 ТЛЧ к ПТП I ряда).

Лекарственная чувствительность к ПТП II ряда среди всех умерших была определена у 73 из 88 больных с МЛУ (82,9%). Чувствительность МБТ к препаратам резерва была сохранена у 31 больного (50,7%), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ выявлена у 9 больных (12,3%), пред-ШЛУ (устойчивость к инъекционным препаратам или офлоксацину) имела место у 19 больных (26,0%), устойчивость к другим ПТП II ряда (кроме пред-ШЛУ и ШЛУ) определялась у 8 человек (11,0%).

Молекулярно-генетический метод (МГМ) исследования мокроты (Xpert MTB/Rif) использован

у 33 пациентов (31 больному с ТБ и 2 — с нетуберкулезным поражением при дифференциальной диагностике). Среди больных ТБ ($n = 31$) ДНК МБТ была обнаружена в 27 случаях (87,1%). Лекарственная устойчивость к рифампицину выявлена у 21 больного (77,8% от числа всех положительных результатов МГМ). У 11 пациентов впоследствии были получены ТЛЧ к ПТП I ряда с наличием МЛУ МБТ, у 7 человек ТЛЧ не выполняли из-за отрицательных посевов, у трех больных ТЛЧ показал сохраненную лекарственную чувствительность к препаратам основного ряда, т.е. оказался дискордантным по отношению к Xpert MTB/Rif.

Среди впервые выявленных больных ТБ ($n = 147$) положительные посевы мокроты получены у 111 человек (75,5%), исследование чувствительности к ПТП I ряда на плотных питательных средах проведено 84 из 111 больных (75,7%); МЛУ была выявлена в 51 случае (60,7% от всех тестируемых) (рис. 2), в том числе у трех — ШЛУ МБТ (5,8% от числа больных с МЛУ).

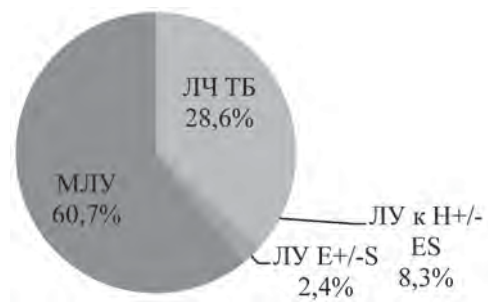


Рис. 2. Распределение результатов тестирования лекарственной чувствительности к ПТП I ряда среди впервые выявленных больных ТБ ($n = 84$)

Еще у 7 человек МЛУ была диагностирована на основании результатов Xpert MTB/Rif (впоследствии у них были получены положительные посевы, но ТЛЧ на плотных средах не проводили из-за смерти пациентов к моменту получения результатов посевов).

Коморбидность (туберкулез, ВИЧ-инфекция, другие заболевания)

У 10,4% пациентов ($n = 23$) с ВИЧ-и/ТБ имелись другие (нетуберкулезные) заболевания, в том числе вторичные ($n = 19$), которые оказали влияние на исход. Так, в пяти случаях имело место поражение центральной нервной системы: подострый энцефалит ($n = 4$) и вирусный менингит неуточненной этиологии ($n = 1$); у 5 больных, помимо ТБ, имелись онкологические заболевания: висцеральная форма саркомы Капоши ($n = 3$), генерализованная саркома ($n = 1$) и лимфома ($n = 1$). У 9 пациентов были инфекции нижних дыхательных путей: долевые и субтотальные бактериальные пневмонии ($n = 4$),

пневмоцистная пневмония ($n=5$). Среди прочих заболеваний были цирроз печени ($n=2$), идиопатический миокардит ($n=2$) и расслаивающая аневризма аорты со сдавлением трахеи и органов средостения ($n=1$).

Нетуберкулезные заболевания и ВИЧ-инфекция

У 6,3% больных с ВИЧ-инфекцией ($n=14$), умерших в противотуберкулезной службе, диагностированы нетуберкулезные заболевания, которые и привели к смерти (туберкулеза у этих пациентов не оказалось). Структура этих заболеваний была следующей: первичная множественная лейкоэнцефалопатия была у 1 пациента (7,1%), онкологические заболевания — у 5 (35,7%) (висцеральная форма саркомы Капоши ($n=1$), лимфома ($n=1$), рак легкого ($n=1$), рак предстательной железы ($n=1$) и рак печени ($n=1$)). Инфекционные заболевания были установлены у 5 больных (35,7%): пневмоцистная пневмония — у 2, сочетание пневмоцистоза и цитомегаловирусной инфекции — у 1, тяжелые распространенные бактериальные пневмонии — у 2 человек. У 3 больных причинами смерти в отсутствие ТБ стали цирроз печени ($n=1$), алкогольная висцеропатия ($n=1$) и тяжелая ХОБЛ ($n=1$). В случаях нетуберкулезной патологии пациенты были госпитализированы в противотуберкулезный стационар из общелечебной сети для дифференциальной диагностики в связи с наличием клинко-рентгенологических проявлений, подозрительных на туберкулез.

Анамнестические сведения о злоупотреблении алкоголем были у 17,6% больных ($n=39$), о парентеральном употреблении наркотических веществ — у 63,4% ($n=140$), об употреблении алкоголя и инъекционном введении наркотических веществ — у 2,7% ($n=6$); соматические заболевания (ХОБЛ, сахарный диабет) имелись в 4 случаях (1,8%). Морфологические признаки гепатита разной степени выраженности определялись при аутопсии у 75,6% пациентов ($n=167$). Лишь 14,5% больных ($n=32$) не имели сопутствующих заболеваний.

Сведения о ВИЧ-инфекции среди умерших лиц

Данные о сроках диагностики ВИЧ-инфекции имелись у 170 из 207 человек с ВИЧ-и/ТБ (82,1%): ВИЧ-и у них была выявлена в разные годы (с 2000 по 2016 г.).

Среди впервые выявленных больных туберкулезом ($n=147$) сведения о давности установления ВИЧ-и были у 118 человек (80,3%): годы выявления ВИЧ-и варьировали от 2000 до 2016 г. Показательно, что у 38,9% умерших впервые выявленных больных ($n=46$) ВИЧ-инфекция была обнаружена в 2014–2016 гг., т.е. в предполагаемый период выявления туберкулеза. Таким образом, более трети

пациентов узнали о заболевании ВИЧ-инфекцией при установлении диагноза ТБ.

Информация об уровне CD4 лимфоцитов имела у 152 из 221 человек (68,8%); показатели CD4 были в диапазоне от 1 до 924 кл./мкл, медиана CD4 лимфоцитов составила 75,5 кл./мкл. У 92,7% ($n=141$) больных CD4 были ≤ 350 кл./мкл, а у 38,2% ($n=58$) ≤ 50 кл./мкл (рис. 3).

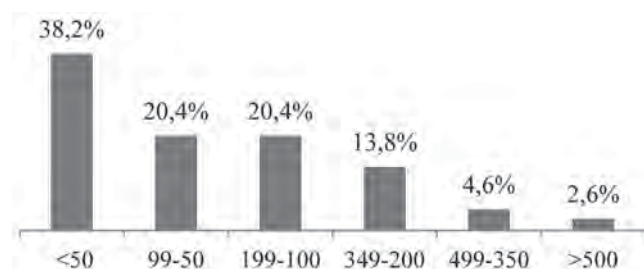


Рис. 3. Распределение умерших больных с ВИЧ-инфекцией ($n=152$) в зависимости от показателей CD4-лимфоцитов (кл./мкл)

При изучении показателей количества CD4-лимфоцитов среди впервые выявленных больных ТБ было выявлено, что выраженная иммуносупрессия определялась не только в тех случаях, когда обе инфекции (ВИЧ-и и ТБ) были диагностированы практически одновременно ($n=28$), но и среди тех, у кого ВИЧ-и была установлена до развития ТБ ($n=50$). Так, медиана количества CD4-лимфоцитов у вновь диагностированных при выявлении ТБ была 81 кл./мкл ($132,2 \pm 160,2$ кл./мкл, 5 — 585 кл./мкл), а среди лиц с ранее установленной ВИЧ-и — 57 кл./мкл ($91,76 \pm 99,17$ кл./мкл, 4 — 407 кл./мкл) ($p=0,17$).

Медиана CD4 среди тех больных, у кого смерть наступила в первые 3 мес. пребывания в стационаре ($n=193$) была почти вдвое ниже, чем среди умерших в более поздние сроки или дома ($n=25$): 73 кл./мкл ($120 \pm 147,7$ кл./мкл) против 120 кл./мкл ($151,4 \pm 147,1$ кл./мкл), однако статистических различий при сравнении выявлено не было ($p=0,32$).

Ожидаемо ниже были показатели CD4-лимфоцитов среди больных диссеминированным и милиарным туберкулезом ($n=120$; медиана 64,5 кл./мкл; $104,3 \pm 113,1$ кл./мкл.), чем таковые у больных с фиброзно-кавернозным туберкулезом ($n=13$; медиана 261 кл./мкл; $312,8 \pm 288,1$ кл./мкл) ($p<0,001$).

Антиретровирусная терапия (АРВТ)

В исследуемой группе АРВТ получали только 13% пациентов ($n=29$), остальным (87%, $n=192$) АРВТ не проводилась по разным причинам, основными из которых были кратковременность пребывания в стационаре и длительное референтное

исследование крови на ВИЧ-инфекцию у вновь диагностированных больных (очевидно, что АРВТ не может быть начата без подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции и взятия пациента на учет в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями). Медиана CD4 среди получавших АРВТ была 140 кл./мкл ($n=25$; 157 ± 150 кл./мкл), среди тех, кто ее не получал, — 72 кл./мкл ($n=127$; $117 \pm 146,2$ кл./мкл) ($p=0,218$).

Важно отметить, что среди больных ТБ и выраженной иммуносупрессией ($CD4 < 50$ кл./мкл) ($n=54$) (категория пациентов, кому АРВТ показана в максимально ранние сроки от начала противотуберкулезной терапии) АРВТ проводилась только в 6 случаях (11,1% от числа тех, кому АРВТ показана в первые две недели от начала лечения туберкулеза).

В настоящее время туберкулез у пациентов с ВИЧ-инфекцией стал одной из важнейших проблем общественного здравоохранения в нашей стране [1]. Данные настоящего исследования, проведенного в регионе с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции, показали, что большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией, умерших в учреждении противотуберкулезной службы города, были лицами трудоспособного возраста (средний возраст $37 \pm 6,9$ лет), имели впервые диагностированный ТБ (71,1%), смертельный исход у большинства больных наступал во время основного курса лечения ТБ.

Анализ результатов аутопсий показал, что в подавляющем большинстве случаев (87,0%) смерть наступала от генерализованного ТБ с наличием от 3 до 8 различных локализаций; ТБ центральной нервной системы (локализация туберкулеза с максимально неблагоприятным прогнозом) встретился у 17,9% больных. Практически у каждого 10-го больного туберкулезом (9,2%) имелись тяжелые вторичные инфекционные и некурабельные онкологические заболевания, повлиявшие на исход. Абсолютное большинство пациентов (83,7%) при жизни злоупотребляли алкоголем или употребляли внутривенно наркотические вещества.

Средние сроки госпитализации среди умерших составили немногим более месяца ($32,7 \pm 42,8$ дней, медиана 16 дней), что также характеризует распространенность и тяжесть туберкулеза и/или других заболеваний в исследуемой группе.

Важно отметить, что частота обнаружения возбудителя в мокроте методом люминесцентной микроскопии была 72,5%, методом посева — 78,3%, МГМ — 87,1%, что косвенно свидетельствует об отсутствии сложностей верификации туберкулеза [2] у подавляющего большинства больных при использовании существующего алгоритма микробиологической диагностики [3]. Уровень МЛУ МБТ оказался колоссально высоким: 66,7% — среди всех умерших с ко-инфекцией, 60,7% — среди впервые выявленных больных ТБ.

Обращает на себя внимание, что у 38,9% умерших впервые выявленных больных туберкулезом диагноз ВИЧ-инфекции был впервые установлен в противотуберкулезном учреждении при выявлении вторичного заболевания — туберкулеза; а среди пациентов с ранее установленной ВИЧ-инфекцией медиана CD4 составила 57 кл./мкл.

Известно, что адекватная АРВТ является самым мощным средством профилактики вторичных заболеваний у пациентов с любым иммунным статусом, а максимально раннее начало АРВТ больным ко-инфекцией и количеством $CD4 < 50$ кл./мкл улучшает прогноз и выживаемость [4, 5]. В нашем исследовании абсолютное большинство больных имели выраженную ВИЧ-индуцированную иммуносупрессию (медиана CD4 в исследуемой группе была 75,5 кл./мкл), почти у 40% больных была иммуносупрессия со снижением $CD4 \leq 50$ кл./мкл. При этом АРВТ проводилась только у 13,1% пациентов; кроме того, будучи кратковременной, она не повлияла на исходы (показательно, что медиана CD4 среди получавших АРВТ была лишь 144 кл./мкл).

Заключение

Таким образом, сложившаяся к настоящему времени ситуация с ВИЧ-и/ТБ вызывает крайнюю обеспокоенность. Очевидно, что без оптимизации подходов к выявлению ВИЧ-инфекции и раннему началу АРВТ до развития инкурабельных вторичных заболеваний, а также комплексной профилактики ТБ у больных ВИЧ-инфекцией уменьшения летальных исходов достичь не удастся.

Литература

1. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни лёгких. — 2017. — № 3. — С. 13–19.
2. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. — http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf
3. Campos L.C., Rocha M. V. V., Willers D. M. C. et al. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence // PLOS ONE. 2016. 11(1): e0147933
4. Uthman O.A., Okwundu C., Gbenga K. et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. // Ann Intern Med. 2015. 163(1):32-9.
5. Yan S., Chen L., Wu W. et al. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // PLoS ONE. 2015. 10(5): e0127645.

References

1. Nechaeva O.B. Jepidemičeskaja situacija po tuberkulezu sredi lic s VICH-infekciej v Rossijskoj Federacii // Tuberkuljoz i bolezni l'jogkih. — 2017. — №3. — С. 13-19.

2. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniju mikrobiologicheskoi i molekuljarno-geneticheskoi diagnostiki uberkuleza http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec8.pdf

3. Campos L.C., Rocha M. V. V., Willers D. M. C. et al. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence // PLOS ONE. 2016. 11(1): e0147933

4. Uthman O.A., Okwundu C., Gbenga K. et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. //Ann Intern Med. 2015. 163(1):32-9.

5. Yan S., Chen L., Wu W. et al. Early versus Delayed Antiretroviral Therapy for HIV and Tuberculosis Co-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials//PLOS ONE. 2015. 10(5): e0127645.

Авторский коллектив:

Викторова Ирина Борисовна — доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел./факс: 8(3843)45-42-19, e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

Ханин Аркадий Лейбович — заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н., профессор; тел./факс: 8(3843)45-42-19, e-mail: prof.khanin@yandex.ru

Зимина Вера Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8(495)365-25-33, e-mail: vera-zim@yandex.ru

БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЖИВОТНЫХ

Е.А. Гришина, А.А. Еровиченков

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Россия

Biochemical substantiation of combined therapy application in the acute phase of experimental helminthiasis of animals

E.A. Grishina, A.A. Erovichenkov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение влияния инвазионного процесса и разных стратегий лечения на некоторые биохимические показатели крови мышей, инвазированных *Syphacia obvelata* и *Trichocephalus muris* желудочно-кишечного тракта, для оптимизации этиотропной терапии и повышения ее эффективности.

Материалы и методы: в эксперименте использовались белые мыши, которые были поделены на следующие группы: интактные животные (контрольная группа); животные, зараженные *Syphacia obvelata*; животные, зараженные *Trichocephalus muris*; зараженные животные, получавшие альбендазол однократно в дозе 7 мг/кг; зараженные животные, получавшие одновременно альбендазол в дозе 7 мг/кг и гамавит внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг.

Кровь для исследований брали у животных на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е сутки после заражения и после введения препаратов. Из биохимических показателей определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) — кинетическим методом IFCC.

Результаты: заражение животных гельминтами вызывает заметное повышение активности ферментов цитолиза — АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными животными. Вышеупомянутый комплекс метаболических изменений явно свидетельствует о нарушении метаболизма гепатоцитов, что приводит к снижению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов.

Проведение монотерапии альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг у мышей, зараженных сифационом и трихоцефалезом, вызвало еще более значительное повышение активности АлАТ и АсАТ и повышение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными и инвазированными животными, что явно свидетельствует о дополнительном токсическом эффекте со стороны антигельминтного препарата.

Применение альбендазола в сочетании с комплексным антиоксидантным препаратом «Гамавит» у животных, зараженных и сифационом, и трихоцефалезом,

Abstract

The purpose of this study was to investigate the influence of the invasion process and different strategies of treatment on some biochemical blood indices of mice infested with *Syphacia obvelata* and *Trichocephalus muris* of gastrointestinal tract, in order to optimize etiotropic therapy and improve its efficiency.

Materials and methods. In the experiment were used albino mice, divided into the following groups: intact animals (control group); animals infected with *Syphacia obvelata*; animals infected with *Trichocephalus muris*; infected animals, who received a single dose of albendazole (7 mg/kg); infected animals, who received a single dose of albendazole (7 mg/kg) and gamavit dose intramuscularly (0.3 cm³/kg) simultaneously.

Blood for the studies was taken from the animals at 1, 3, 7, 10, 14, 17, 21 days after the infection and after drug administration. From biochemical parameters were determined activities of next enzymes: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (γ -GTP) and alkaline phosphatase (AP) — with kinetic method IFCC.

Results. Infecting animals with helminthes caused a noticeable increase in AP and gamma-GTP levels and cytolytic activity of enzymes: ALT and AST compared with intact group. The above-mentioned complex of metabolic changes clearly reveals a disturbance in hepatocyte metabolism that leads to the decrease in detoxifying function of the liver. This can be apparently explained with toxic effects of helminthes waste products.

Albendazole mono-therapy in the therapeutic dose (7 mg/kg) of mice infected with both *Syphacia* and *Trichocephalus* caused an even greater increase in ALT and AST levels and also increased serum levels of alkaline phosphatase and γ -GTP, compared with the control and infected animals, that clearly shows an additional toxic effect from the antihelminthic drug.

The use of albendazole in combination with a complex antioxidant "Gamavit" in animals infected with both *Syphacia* and *Trichocephalus* caused a gradual decrease in serum concentrations of alkaline phosphatase and γ -GTP, and a reduction in ALT and AST levels almost to control values.

вызвало постепенное понижение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ, а также снижение активности АЛАТ и АсАТ почти до контрольных значений. В результате проведенного лечения у животных нормализовались белоксинтезирующая, антитоксическая функции печени, уменьшились процессы эндогенной интоксикации.

Заключение: таким образом, основываясь на динамике биохимических показателей крови животных, можно заключить, что любая инвазия животных вызывает явно выраженное гепатотоксическое действие на организм хозяина, которое еще более усиливается при применении этиотропной монотерапии альбендазолом. В то же время комплексная терапия гельминтозов с одновременным применением антиоксидантного препарата гамавита стимулирует энергетический обмен клетки, проявляет детоксикационное и гепатопротекторное действие. Следовательно, применение комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антиготной при патологиях паразитарного генеза является весьма актуальным и целесообразным.

Ключевые слова: гельминтозы, биохимические показатели крови, этиотропная терапия, антидотная терапия.

Введение

При заражении животных гельминтозами в их организме происходит изменение процессов метаболизма, которое проявляется нарушениями белкового, углеводного и липидного обменов, а также снижением детоксикационной функции печени [1].

Патогенное воздействие гельминтов на организм животных многогранно и включает механическое, токсическое и иммунопатологическое влияния. При гельминтозах снижается иммунитет и повышается восприимчивость к инфекционным заболеваниям, обостряются сопутствующие инфекционные и другие болезни [2]. При этом в крови накапливаются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), что сопровождается повышением активности каталазы, снижением уровня активности супероксиддисмутазы (СОД), защищающей внутриклеточные структуры, а также пероксидазы. Под действием этого мощнейшего прессинга факторов система антиоксидантной защиты дает сбой, в результате которого проявляются клинические признаки интоксикации: отсутствие аппетита, диарея, тошнота или рвота и др. [1].

Ряд ферментов позволяют оценить работоспособность и основные детоксикационные функции печени и состояние некоторых других органов. Для оценки синтетической функции печени и характера нарушений используют печеночные пробы. Всевозможные сочетания данных тестов

As a result of this treatment were normalized processes of protein synthesis, antitoxic liver function returned to normal levels and were decreased levels of endogenous intoxication.

Conclusion. Thereby, in consideration of this dynamics of blood biochemical parameters in we can conclude that the animal invasion provokes hepatotoxic effect in the host organism, which is further enhanced with the albendazole etiotropic mono-therapy. At the same time integrated antihelminthic therapy with simultaneous application of antioxidant drug «Gamavit» and albendazole stimulates cell energy metabolism, detoxification and hepatoprotective effect. Consequently, the use of complex antihelminthic therapy in combination with antidote therapy in pathologies of parasitic origin is highly relevant and appropriate.

Key words: helminth infections, helminthiasis, blood biochemistry, causal treatment, antidote therapy.

и анализов могут быть весьма эффективными для обнаружения характерных поражений печени и нарушений в системе детоксикации. Часто сочетают анализ на аспартатаминотрансферазу (АсАТ) и аланинтрансферазу (АЛАТ). Анализ на γ -глутамилтрансферазу (γ -ГТФ) делают вместе с щелочной фосфатазой (ЩФ) и аланинтрансферазой (АЛАТ). Находят этот фермент в поджелудочной железе, почках и печени. Этот комплексный анализ чувствительней, чем только на АсАТ и АЛАТ. Его интенсивность увеличивают основные пять процессов: холестаз, лекарственные поражения, цитолиз, интоксикация или опухолевый рост. ЩФ (щелочная фосфатаза) применяется для установления холестаза, который сопровождает различные заболевания печени. Одновременно высокий уровень γ -ГТФ и ЩФ означает аномалию желчевыводящих путей, неисправность в оттоке желчи и желчекаменную болезнь. Обнаруживается такой фермент в желчном протоке, и в результате по его активности можно судить о внутрипеченочных и внешних холестазах. Также с помощью этих анализов хорошо выявляется работа по метаболизированию и видоизменению препаратов, используемых для лечения [3,4].

До сих пор основным методом борьбы с гельминтозами остается этиотропная химиотерапия. Однако применение существующих и новых антигельминтных препаратов нередко сопряжено с их выраженным токсическим и иммунодепрессивным действием на организм хозяина, что, в свою

очередь, влечет за собой увеличение различных побочных эффектов. При этом макроорганизм подвергается массивной внутренней атаке сразу с двух сторон: во-первых, из-за выбрасываемых в кровоток токсических продуктов распада паразитов, которые способны усилить выброс продуктов окисления, а во-вторых, из-за окислительного стресса, сопровождающего антигельминтную терапию. Поэтому даже в условиях наличия высокоэффективных, конкурентоспособных и экономически доступных противопаразитарных препаратов существует высокая необходимость в оптимизации лечения и разработке новых комплексных схем терапии [5].

Одним из путей коррекции негативных изменений, происходящих в организме животных при этиотропной монотерапии гельминтозов, является, например, применение ко-факторов ферментов и антиоксидантов, в частности комплексных витаминных препаратов, что позволяет повышать неспецифическую резистентность организма, а также сокращать сроки лечения. Например, по данным М.В. Якубовского [6], добавление токоферола ацетата в состав антигельминтного препарата стимулирует иммунитет, позволяет снизить у больных животных интенсивность протекания процессов перекисного окисления липидов, а также восстановить клетки печени в более короткие сроки.

Ветеринарным специалистам хорошо известно, что выраженным антистрессорным действием обладает гамавит, важным показанием для применения которого является, в частности, антиоксидантная активность, способствующая предупреждению окислительного стресса за счет нейтрализации вредного воздействия свободных радикалов и защищающая организм от поражения токсическими веществами внутреннего и внешнего происхождения. Результаты предварительных экспериментов позволяют сделать вывод, что применение гамавита совместно со средствами этиотропной терапии при паразитарных инвазиях животных (гельминтозы, пироплазмоз и др.) нормализует уровень активности супероксиддисмутазы (СОД), пероксидазы и каталазы, способствуя снятию оксидативного стресса [7–10]. Это хорошо согласуется с данными по наличию у гамавита свойств детоксиканта, в частности гепатопротекторных функций: известно, что «детоксикационная система печени» неразрывно связана с антиперекисной защитой клеток антиоксидантами, поскольку в результате воздействия токсических веществ на печень происходит резкая активация перекисного окисления липидов.

Цель исследования — изучение влияния инвазионного процесса и разных стратегий лечения

на некоторые биохимические показатели крови мышей, инвазированных сифациями и трихоцефалами желудочно-кишечного тракта, для оптимизации этиотропной терапии и повышения ее эффективности.

Задачи исследования

1. Определение изменений биохимических показателей крови (аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ)) у мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом, в процессе развития инвазии.

2. Определение изменений биохимических показателей крови у зараженных мышей в процессе проведения этиотропной монотерапии альбендазолом.

3. Определение изменений биохимических показателей крови у зараженных мышей в процессе проведения комплексной антидотной терапии с гамавитом.

4. Установление различий в биохимических показателях крови животных при развитии инвазий и на фоне применения различных тактик антигельминтной терапии для обоснования выбора более эффективной.

Материалы и методы

В эксперименте использовались 335 белых беспородных мышей со средним весом тела 18–20 г. Мыши содержались в стандартных условиях вивария Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина. Животные были подразделены на следующие экспериментальные группы: интактные животные (контрольная группа); животные, зараженные *Syphacia obvelata* (Rudolphi, 1802), Seurat, 1916 из п/о *Oxiurata*; животные, зараженные *Trichocephalus muris* (Schrunk, 1788) из п/о *Trichocephalata*; животные, зараженные *S. obvelata* и получавшие через 7 суток после заражения монотерапию альбендазолом однократно в дозе 7 мг/кг и комплексную терапию альбендазолом в дозе 7 мг/кг и гамавитом внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг; животные, зараженные *T. muris* и получавшие через 7 суток после заражения монотерапию альбендазолом однократно в дозе 7 мг/кг и комплексную терапию альбендазолом в дозе 7 мг/кг и гамавитом внутримышечно в дозе 0,3 см³/кг.

Первая группа животных (свободные от инвазии) и вторая и третья группа (зараженные животные) служили контролем.

Кровь для исследований брали у интактных и инвазированных животных на 1-е, 3-е, 7-е, 10-е, 14-е, 17-е, 21-е сутки, а также в первый день после

введения препаратов (на 7-й день развития инвазии) и на 10-е, 14-е, 17-е и 21-е сутки развития инвазии и проведения терапии.

Из биохимических показателей определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) кинетическим методом IFCC. Исследования проводили готовыми наборами реагентов, производимыми фирмами «Randox», «Витал» и др., при помощи автоматического биохимического анализатора «Euro Lyser». Вышеперечисленные показатели определяли согласно «Методическим указаниям по биохимическому исследованию крови животных с использованием диагностических наборов», 2007 г. [11]. Критериями эффективности моно- и комплексного лечения были следующие показатели: динамика клинических проявлений, результаты биохимического исследования крови, которые сравнивали с аналогичными показателями в группе больных животных и с группой контрольных клинически здоровых неинвазированных животных. Полученные результаты были подвергнуты параметрическому статистическому анализу с расчетом критерия Стьюдента с помощью программы Statistica for Windows 5.0. Предварительно вариационные ряды оценивали на правильность распределения.

Результаты и обсуждение

Известно, что в мембране эпителия желчевыводящих протоков различные ферменты расположены близко друг к другу, поэтому при деструкции мембран их активность в кровотоке повышается одновременно и в равной степени. Нарушение их функции также может быть связано с изменением состояния мембран клеток, о чем и свидетельствует повышение активности таких индикаторных ферментов, как АлАТ и АсАТ при биохимическом исследовании сыворотки крови мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом желудочно-кишечного тракта. Это происходит к 10-м, 14-м и 17-м суткам эксперимента. Вышеупомянутый комплекс структурно-метаболических измене-

ний мог привести к снижению обезвреживающей функции печени. Ферменты цитолиза — АлАТ и АсАТ — у инвазированных животных имели достоверно высокие значения активности по сравнению с контрольными животными.

Реактивные изменения в эпителии желчевыводящих путей и плазматических мембранах гепатоцитов мы оценивали на основании активности экскреторного фермента эндотелия желчных протоков — щелочной фосфатазы (ЩФ). Фермент присутствует в плазматических мембранах гепатоцитов, эпителии желчных протоков [12]. Активность щелочной фосфатазы к 10–14-м суткам резко повысилась у животных обеих подопытных групп, что может свидетельствовать о внутрипеченочной обтурации. Также существует мнение, что повышение активности ЩФ при некоторых поражениях печени (механические гепатиты, токсикозы) объясняется задержкой выделения фосфатазы желчью из-за поражения паренхимы печени и увеличением синтеза фермента Купферовскими клетками в результате активации регенераторных процессов в печеночной ткани [13].

Также установлено достоверное повышение концентрации активности γ -ГТФ в процессе развития инвазии с достижением максимума к 14–21-м суткам. Подобные изменения явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов. Активность γ -ГТФ у животных обеих подопытных групп с 7-х по 17-е сут нарастала, что также можно объяснить явлением обтурации желчевыводящих путей. Следует отметить, что, по литературным данным [13], активность γ -ГТФ в сыворотке крови увеличивается, как правило, параллельно повышению активности ЩФ, но активность γ -ГТФ увеличивается несколько раньше и держится на повышенных цифрах более длительное время, что соответствует полученным нами результатам.

Изменения биохимических показателей, характеризующих состояние гепатобилиарной системы, отображены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития сифациоза и проведения моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
АлАТ, Ед/л ($M \pm m$, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	28,58 $\pm$ 0,26	29,23 $\pm$ 0,54	28,98 $\pm$ 0,63	29,16 $\pm$ 0,46	29,08 $\pm$ 0,25	28,81 $\pm$ 0,21

Окончание таблицы 1

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
Группа зараженных мышей, n = 60	30,36±0,16*	32,13±0,34*, **	36,68±0,60*, **	41,26±0,41*, **	42,28±0,28*, **	42,71±0,31*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		36,18±0,38*	39,65±0,40*, **	43,24±0,61*, **	44,23±0,24*, **	44,78±0,35*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		32,10±0,18*	31,63±0,32*, **	30,28±0,48*, **	30,21±0,19*, **	29,74±0,33*, **
АсАТ, Ед/л (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	37,39±0,14	39,14±0,24	38,64±0,50	38,23±0,31	38,28±0,18	39,65±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	39,89±0,24*	41,24±0,44*, **	48,54±0,30*, **	50,13±0,61*, **	52,27±0,38*, **	52,35±0,41*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		43,14±0,34*	49,44±0,31*, **	52,13±0,41*, **	54,17±0,28*, **	54,38±0,51*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		40,24±0,22*	39,69±0,30*, **	39,21±0,35*, **	38,98±0,28*, **	39,15±0,61*, **
ЩФ, Ед/л (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	31,34±0,24	33,24±0,26	32,44±0,30	32,13±0,34	31,26±0,28	32,35±0,23
Группа зараженных мышей, n = 60	33,44±0,28*	36,14 ±0,16*, **	39,49±0,34*, **	42,03±0,44*, **	41,66±0,58*, **	42,55±0,43*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		35,04±0,17*	38,39±0,38*, **	41,23±0,41*, **	40,69±0,54*, **	42,35±0,47*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		34,14 ±0,47*	34,37 ±0,28*	33,28±0,40*, **	32,61±0,34*, **	32,39±0,42*, **
γ-ГТФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	11,04±0,23	13,28±0,16	12,94±0,34	12,63±0,24	11,24 ±0,18	12,05±0,20
Группа зараженных мышей, n = 60	12,14±0,43*	14,27±0,36*, **	14,91±0,44*, **	16,13±0,28*, **	17,44±0,58*, **	18,15±0,27*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		14,87±0,35*	16,90±0,24*, **	17,23±0,38*, **	18,41±0,51*, **	18,75±0,47*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		14,86±0,32*	14,20±0,22*, **	13,21±0,28*, **	13,40±0,21*, **	13,73±0,27*, **

* — достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** — достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05.

Таблица 2

Динамика активности ферментов сыворотки крови мышей в процессе развития трихоцефалеза и проведения моно- и комплексной терапии

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
АлАТ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	28,58±0,26	29,23±0,54	28,98±0,63	29,16±0,46	29,08±0,25	28,81±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	31,34±0,14*	33,19±0,32*, **	38,48±0,61*, **	40,96±0,51*, **	43,48±0,38*, **	43,81±0,37*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		35,16±0,48	38,55±0,20 *, **	42,29±0,31 *, **	43,93±0,26 *, **	45,08±0,25 *, **

Окончание таблицы 2

Группы животных	Сроки (сут) развития инвазии и проведения терапии					
	3-е сут (n = 10)	7-е сут (n = 10)	10-е сут (n = 10)	14-е сут (n = 10)	17-е сут (n = 10)	21-е сут (n = 10)
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		33,09±0,19*	32,60±0,22*	31,68±0,38*, **	30,01±0,49*, **	28,64±0,43*, **
АсАТ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	37,39±0,14	39,14±0,24	38,64±0,50	38,23±0,31	38,28±0,18	39,65±0,21
Группа зараженных мышей, n = 60	40,69±0,26*	45,28±0,14*, **	49,94±0,37*, **	51,73±0,51*, **	54,26±0,48*, **	54,39±0,21*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		46,64±0,34*	50,45±0,31*, **	53,83±0,41*, **	55,27±0,28*, **	56,30±0,51*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		42,04±0,20*	41,59±0,37*	40,27±0,15*, **	39,87±0,48*, **	40,05±0,31*, **
ЩФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	31,34±0,24	33,24±0,26	32,44±0,30	32,13±0,34	31,26±0,28	32,35±0,23
Группа зараженных мышей, n = 60	35,84±0,26*	38,74±0,17*, **	40,46±0,31*, **	43,43±0,40*, **	42,68±0,52*, **	44,35±0,44*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		36,09±0,19*	39,30±0,28*, **	42,29±0,21*, **	41,59±0,44*, **	41,38±0,17*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		34,24±0,44*	34,97±0,18*, **	33,88±0,42*, **	32,71±0,54*, **	32,30±0,62*, **
γ-ГТФ, Ед/л, (M±m, P)						
Контрольная группа мышей (интактные), n = 15	11,04±0,23	13,28±0,16	12,94±0,34	12,63±0,24	11,24±0,18	12,05±0,20
Группа зараженных мышей, n = 60	13,74±0,13*	15,07±0,26*, **	15,93±0,47*, **	17,43±0,38*, **	18,49±0,48*, **	19,05±0,17*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол, n = 50		15,57±0,33*	16,80±0,21*, **	17,83±0,36*, **	18,91±0,50*, **	19,70±0,37*, **
Группа зараженных мышей, получавших альбендазол и гамавит, n = 50		13,96±0,38*	14,10±0,27*	13,91±0,18*	13,20±0,61*, **	13,43±0,57*, **

* — достоверное отличие в сравнении с контролем при P < 0,05;

** — достоверное отличие с началом эксперимента при P < 0,05.

Проведение антигельминтной монотерапии альбендазолом показало ещё большее повышение активности АлАТ и АсАТ у животных, зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом. Это произошло к 7-м суткам (на 9,9% и 5,3% соответственно при сифациозе и на 13,5% и 15,7% при трихоцефалезе). К завершению опыта у животных подопытной группы показатель повысился до 48,2% и 32,0% соответственно при сифациозе и на 52,1% и на 37,2% при трихоцефалезе, причем к 21-м суткам значение показателя перестает увеличиваться. Повышение ЩФ и γ-ГТФ началось с 3-х суток и составило к 21-м суткам 31,5% и 50,6% соответственно при сифациозе и 37,1% и 58,1% при трихоцефалезе.

При проведении комплексной терапии (альбендазол и гамавит одновременно) происходит снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и γ-ГТФ у животных обеих подопытных групп (зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом). Это снижение происходит приблизительно одинаково: начинается с 1-х суток после начала комплексного лечения и продолжает снижаться до 17-х суток, оставаясь, однако, достоверно несколько более высоким в сравнении с животными контрольной группы вплоть до завершения опыта (3,2%; 1,3%; 0,1%; 13,9% соответственно при сифациозе и 0,6%; 1,0%; 0,2%; 11,5% при трихоцефалезе). Рядом зарубежных исследователей [14, 15, 16, 17, 18] показано, что аминокислоты, а следовательно, и белки,

необходимы для обеспечения положительного баланса азота (белка) и регенерации гепатоцитов. Поскольку строительным материалом для белков и белковых соединений являются аминокислоты, то можно предположить, что аминокислоты и белки, входящие в состав препарата «Гамавит», могли использоваться для построения белков в макроорганизме [20, 21, 22]. По-видимому, эти эффекты связаны с взаимно усиливающим действием L-глутаминовой кислоты, глицина, аргинина, лизина, нуклеината натрия и других компонентов гамавита. Синергидным действием этих компонентов, скорее всего, и объясняется исключительно высокая антитоксическая эффективность гамавита, поскольку явное снижение признаков интоксикации у больных животных можно наблюдать буквально в считанные часы после его введения. Следует отметить, что к 14–17-м суткам у животных, получавших комплексную терапию, активность всех ферментов приближается к контрольному, в то время как у животных первой подопытной группы, получающих монотерапию альбендазолом, их активность еще оставалась достоверно высокой.

Заключение

Заражение животных гельминтами вызывает заметное повышение активности ферментов цитолиза — АлАТ и АсАТ и уровня ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными животными. Вышеупомянутый комплекс метаболических изменений явно свидетельствуют о нарушении метаболизма гепатоцитов, что приводит к снижению обезвреживающей функции печени. Это можно объяснить, по-видимому, токсическим действием продуктов жизнедеятельности гельминтов.

Проведение монотерапии альбендазолом в терапевтической дозе 7 мг/кг у мышей, зараженных сифациозом и трихоцефалезом, вызвало еще более значительное повышение активности АлАТ и АсАТ и повышение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ по сравнению с контрольными и инвазированными животными, что явно свидетельствует о дополнительном токсическом эффекте со стороны антигельминтного препарата.

Применение альбендазола в сочетании с комплексным антиоксидантным препаратом «Гамавит» у животных, зараженных и сифациозом, и трихоцефалезом, вызвало постепенное понижение концентрации в сыворотке крови животных ЩФ и γ -ГТФ, а также снижение активности АлАТ и АсАТ почти до контрольных значений. В результате проведенного лечения у животных нормализовались белоксинтезирующая, антиоксическая функции печени, уменьшились процессы эндогенной интоксикации.

Таким образом, основываясь на динамике биохимических показателей крови животных, можно

заключить, что комплексная терапия гельминтозов с одновременным применением антиоксидантного препарата гамавита стимулирует энергетический обмен клетки, проявляет детоксикационное и гепатопротекторное действие. Следовательно, применение комплексной антигельминтной терапии в сочетании с антидотной при патологиях паразитарного генеза является весьма актуальным и целесообразным.

Литература

1. Баркалова, Н.В. Биохимическое обоснование комплексной терапии при гельминтозах у жвачных животных / Н.В. Баркалова // Веснік Віцебскага дзяржаўнага ўніверсітэта. — 2011. — Т. 3, № 63. — С. 32–38.
2. Якубовский, М.В. Достижения и проблемы профилактики паразитозов / М.В. Якубовский // Ученые записки УО «ВГАВМ». — Витебск, 2004. — Т. 40, ч. 1. — С. 331–332.
3. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — 3-е изд. — М.: «МЕД пресс-информ», 2009. — 196 с.
4. Меньшиков, В.В. Критерии оценки методик и результатов клинических лабораторных исследований : справочное пособие / В.В. Меньшиков. — М.: Лабора, 2011. — 328 с.
5. Озерецковская, Н.Н. Современные проблемы терапии гельминтозов / Н.Н. Озерецковская // Мед. паразитол. и паразитарн. болезни. — 1975. — № 3. — С. 271–276.
6. Якубовский, М.В. Применение новых технологий и препаратов для диагностики, лечения и профилактики паразитарных болезней животных / М.В. Якубовский // Эпизоотология, иммунология, фармакология, санитария. — 2008. — № 1. — С. 45–53.
7. Иммуно-модулятор-метаболик-детоксикант-адаптоген-радиопротектор. Патент на изобретение N2194502. Приор. 27.12.2000.
8. Никитин, О.А. Терапевтическая эффективность гамавита при лечении мелких домашних животных / О.А. Никитин // Зооиндустрия. — 2003. — № 5. — С. 28.
9. Санин, А.В. Гамавит — антидотная терапия при оксидативном стрессе / А.В. Санин [и др.] // Ветеринарный доктор. — 2008. — № 6. — С. 7–8.
10. Санин, А.В. Парадоксы дегельминтизации, или Третий лик Януса / А.В. Санин, И.К. Васильев // Ветеринарный доктор. — 2007. — № 10. — С. 13–14.
11. Методические указания по биохимическому исследованию крови животных с использованием диагностических наборов : утв. ГУВ МСХиП РБ 27.11.2007 г. / И.Н. Дубина [и др.]. — Витебск: УО «ВГАВМ», 2007. — 60 с.
12. Титов, В.Н. Патофизиологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. — 1996. — № 1. — С. 3–9.
13. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — 656 с.
14. Center S.A. Pathophysiology of liver disease: normal and abnormal function / Strombeck's small animal gastroenterology. 3 rd. Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 553–632.
15. Nutrition in pancreatic and liver disorders / M.A. Korsten [et al.] // Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. P. 1066–1080.
16. Wanji S, Eyong EJ, Tendongfor N et al. Ivermectin treatment of Loa loa hyper-microfilaraemic baboons (*Papio anubis*): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes follow-

ing treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 7;11(7):e0005576. doi: 10.1371/journal.pntd.0005576. eCollection 2017 Jul.

17. Ricken FJ, Nell J, Gr ner B, et al. Albendazole increases the inflammatory response and the amount of Em2-positive small particles of Echinococcus multilocularis (spems) in human hepatic alveolar echinococcosis lesions. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 25;11(5):e0005636. doi: 10.1371/journal.pntd.0005636. eCollection 2017 May.

18. Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, et al. Cattle naturally infected by Eurytrema coelomaticum: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. Res Vet Sci. 2017 Feb;110:79-84. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.10.016. Epub 2016 Oct 29.

19. Liu Q, Huang SY, Yue DM, Wang JL et al. Proteomic analysis of Fasciola hepatica excretory and secretory products (FhESPs) involved in interacting with host PBMCs and cytokines by shotgun LC-MS/MS. Parasitol Res. 2017 Feb;116(2):627-635. doi: 10.1007/s00436-016-5327-4. Epub 2016 Nov 19.

20. Леонард, Р.А. Влияние гамавита, фоспренила и максидина на ряд биохимических показателей крови собак, больных пироплазмозом / Р.А. Леонард // Ветеринарная клиника. — 2006. — № 3. — С. 2—5.

21. Обрывин, В.Н. Влияние препаратов гамавит и галавет на токсический иммунодефицит у белых крыс / В.Н. Обрывин, Г.А. Жоров, П.Н. Рубченков // Ветеринарная патология. — 2008. — №3. — С. 119—125.

22. Санин, А.В. Экспериментальное обоснование применения Гамавита при дегельминтизации животных четырёххлористым углеродом / А.В. Санин [и др.] // Ветеринарная медицина домашних животных : сб. статей. — Казань, 2004. — Вып. 1. — С. 27—30.

References

1. Barkalova N.V. Biochemical rationale of complex therapy for helminthiasis in ruminants. // Bulletin of the Vitebsk State University. 2011. T. 3. № 63. C. 32-38.

2. Jakubowski M.V. Achievements and challenges of prevention of parasitosis // Scientific notes of EE "VGAVM". — Vitebsk, 2004. — T. 40 hours 1. — pp. 331-332.

3. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical studies, and laboratory diagnostics, 3rd edition., Moscow. "MEDpress-Inform". 2009. 196 p.

4. Menshikov V.V. Evaluation criteria of methodologies and results in clinical laboratory tests, the handbook. — Moscow, Vol. Labora, 2011. 328 p.

5. Ozeretskoy N.N. Modern problems of helminthiasis treatment. // Med. parazit. and parasitic. disease. M., 1975. № 3. S. 271-276.

6. Jakubowski M.V. The use of new technologies and products for diagnosis, treatment and prevention of parasitic diseases in animals // Epizootology, immunobiology, pharmacology, sanitation. 2008. № 1. S. 45-53.

7. Immuno-modulator-Metaboliki-detoksikant-adaptogen-radioprotectant. A patent for an invention N2194502. Pryor. 27.12.2000.

8. Nikitin O.A. Gamavit therapeutic efficacy in the treatment of small animals. Pet Industry 2003, N5, pp 28.

9. Sanin A.V., Zaitseva L.G., Kireev I.V., Berezin L.K., Sanin V.Y., Pronin A.V., Narovlyansky A.N. Gamavit — antidote therapy for oxidative stress. Veterinary doctor 2008. №6. Pp 7-8.

10. Sanin A.V., Vasiliev I.K. Paradoxes deworming or third face of Janus. Veterinary doctor, 2007, №10, pp 13-14.

11. Guidelines for the study of biochemical blood of animals using diagnostic kits: approved. BS MSKHIP Belarus 27.11.2007 g / Dubina I.N. [et al.]. Vitebsk: EE "VGAVM", 2007. 60 p.

12. Titov V.N. The pathophysiological basis of laboratory diagnosis of liver diseases / VN Titov // Clinical Laboratory Diagnostics. 1996. № 1. S. 3-9.

13. Medical laboratory technology and diagnostics: a handbook / ed. Karpishchenko A.I. — SPb.: Intermedika, 1999. T. 2. 656 p.: silt.

14. Center S.A. Pathophysiology of liver disease: normal and abnormal function / Strombeck's small animal gastroenterology. 3rd Edition. Philadelphia: W.B. Saunders. 1996. P. 553-632.

15. Nutrition in pancreatic and liver disorders / M.A. Korsten [et al.] // Modern nutrition in health and disease. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994. P. 1066-1080.

16. Wanji S, Eyong EJ, Tendongfor N et al. Ivermectin treatment of Loa loa hyper-microfilaraemic baboons (Papio anubis): Assessment of microfilarial load reduction, haematological and biochemical parameters and histopathological changes following treatment. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jul 7;11(7):e0005576. doi: 10.1371/journal.pntd.0005576. eCollection 2017 Jul.

17. Ricken FJ, Nell J, Gr ner B, et al. Albendazole increases the inflammatory response and the amount of Em2-positive small particles of Echinococcus multilocularis (spems) in human hepatic alveolar echinococcosis lesions. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May 25;11(5):e0005636. doi: 10.1371/journal.pntd.0005636. eCollection 2017 May.

18. Grosskopf HM, Schwertz CI, Machado G, et al. Cattle naturally infected by Eurytrema coelomaticum: Relation between adenosine deaminase activity and zinc levels. Res Vet Sci. 2017 Feb;110:79-84. doi: 10.1016/j.rvsc.2016.10.016. Epub 2016 Oct 29.

19. Liu Q, Huang SY, Yue DM, Wang JL et al. Proteomic analysis of Fasciola hepatica excretory and secretory products (FhESPs) involved in interacting with host PBMCs and cytokines by shotgun LC-MS/MS. Parasitol Res. 2017 Feb;116(2):627-635. doi: 10.1007/s00436-016-5327-4. Epub 2016 Nov 19.

20. Leonard R.A. Gamavit, fosprenil and maksidin influence on number of biochemical indices in blood of dogs suffering from piroplasmiasis. Vet clinic. 2006. №3. P. 2-5.

21. Obryvin V.N., Zhorov G.A., Rubchenko P.N. Influence of drugs gamavit and galavet on toxic immunodeficiency in white rats. Veterinary pathology. 2008. №3. P. 119-125.

22. Sanin A.V., Vasiliev I.K., Godunov R.S., Ozherelkov S.V. Experimental substantiation of gamavit application when deworming animals with carbon tetrachloride. "Veterinary pet medicine", Proc. Articles, Issue 1, Kazan. 2004, P. 27-30.

Авторский коллектив:

Гришина Елена Анатольевна — заместитель руководителя НИЦ, ведущий научный сотрудник отдела молекулярно-биологических исследований Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.б.н.; тел.: 8(495)680-05-99, доб. 80-52, e-mail: gelana2010@yandex.ru

Еровиченков Александр Анатольевич — ведущий научный сотрудник отдела клинической медицины НИЦ Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н.; тел.: 8(495)680-05-99, доб. 16-21, e-mail: alexerov1@mail.ru

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ИХ РАЗВИТИЯ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ СТАРШЕ 40 ЛЕТ

Д.А. Гусев¹, С.А. Бузунова¹, А.А. Яковлев², В.Б. Мусатов², Л.В. Глыжина², С.А. Быков³, Е.А. Стребкова⁴, Ф.И. Нагимова⁵, Т.Н. Булатова⁶, О.Н. Конончук⁶, Р.Г. Яппаров⁷, С.В. Зайцев⁷, В.Н. Запольская⁸, О.Е. Чернова⁹, Ю.К. Плотникова¹⁰, В.Ю. Розенберг¹⁰, Э.И. Миронова¹¹, М.Г. Катягина¹²

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Ростов-на-Дону, Россия

⁴Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия

⁶Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Кемерово, Россия

⁷Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

⁸Краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

⁹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Тольятти, Россия

¹⁰Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

¹¹Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Чебоксары, Россия

¹²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Йошкар-Ола, Россия

Concomitant diseases and risk factors for their development in patients with HIV infection older than 40 years

D.A. Gusev¹, S.A. Buzunova¹, A.A. Yakovlev², V.B. Musatov², L.V. Glyzhina², S.A. Bykov³, E.A. Strebkova⁴, F.I. Nagimova⁵, T.N. Bulatova⁶, O.N. Kononchuk⁶, R.G. Yapparov⁷, S.V. Zajcev⁷, V.N. Zapol'skaja⁸, O.E. Chernova⁹, Yu.K. Plotnikova¹⁰, V.Yu. Rozenberg¹⁰, E.I. Mironova¹¹, M.G. Katjagina¹²

¹The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Rostov-on-Don, Russia

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia

⁵The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan', Russia

⁶The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kemerovo, Russia

⁷The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

⁸The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Perm, Russia

⁹The Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Tolyatti, Russia

¹⁰The Regional Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, Russia

¹¹The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Cheboksary, Russia

¹²The Republican Center on the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ioshkar-Ola, Russia

Резюме

Цель: оценка сопутствующих заболеваний (ССЗ) и факторов риска их развития в российской популяции ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет.

Материалы и методы: выполнен ретроспективный анализ карт 1872 ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет из 12 регионов России, включая оценку ССЗ, факторов риска их развития и 10-летний риск ССЗ по шкале SCORE. Все пациенты получали АРТ; сред-

Abstract

Objective: Evaluation of CVD and their risk factors in Russian 40+ HIV-infected patients is a key objective of the study.

Materials and Methods: A retrospective analysis of 1872 medical records of 40+ HIV-infected patients from 12 regions of Russia on HAART was performed, including assessment of CVD presence, their risk factors and 10-years CVD risk based on SCORE. All patients received ARV treatment;

няя продолжительность терапии составила 5 лет (1–2 года – 43 %, 3–5 лет – 29 %, более 5 лет – 28 %).

Результаты: наблюдалась высокая частота ССЗ: артериальная гипертензия – 48 %, включая нарушения мозгового кровообращения – 2 %; ИБС – 9 %, включая инфаркт миокарда – 6 %. Анализ сердечно-сосудистых факторов риска показал ожирение у 19 % пациентов, нарушения липидного обмена у 30 % пациентов, сахарный диабет у 5 %. Курение было отмечено у 51 % пациентов, систематическое употребление алкоголя у 61 %. 69 % имели риск смертельного ССЗ в течение 10 лет по шкале SCORE, у 16 % пациентов наблюдался высокий/очень высокий риск. Анализ нарушений метаболизма показал, что 99,4 % пациентов нуждаются в различных мерах по изменению образа жизни, 85 % нуждаются в гиполлипидемической терапии. Одна треть пациентов постоянно получали сердечно-сосудистую терапию.

Заключение: в группе больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет чаще выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы, нарушение обмена веществ, по сравнению с общей популяцией. Анализ эффективности антиретровирусной терапии (АРТ) пациентов старше 40 лет дополнительно к вирусной нагрузке и уровню CD4 клеток должен включать анализ сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний. Для пациентов старшего возраста выбор режима АРТ особенно важен, учитывая риск развития и/или прогрессирования ССЗ и риск возникновения лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия, ССЗ.

Введение

В 2016 г., по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, эпидемическая ситуация в стране продолжала ухудшаться: сохраняется высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, увеличилось общее число больных и число смертей ВИЧ-инфицированных, активизировался выход эпидемии из уязвимых групп населения в общую популяцию [1]. В то же время отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов благодаря наличию эффективной антиретровирусной терапии (АРТ), а также увеличению частоты выявления ВИЧ-инфекции среди пациентов старше 40 лет [2]. В связи с этим состояние здоровья ВИЧ-инфицированных стало определяться в большей степени наличием у них сопутствующей патологии и факторов риска ее развития.

В связи с этим в 2015–2016 гг. в 12 регионах Российской Федерации, представляющих собой территории с высокой, средней и малой пораженностью ВИЧ-инфекцией, был выполнен

the average duration of admission was 5 years (1–2 years – 43 %, 3–5 years – 29 %, over 5 years – 28 %).

Results: High incidence of CVD was observed: hypertension – 48 %, including cerebrovascular disease – 2 %; CAD – 9 %, including myocardial infarction – 6 %. Analysis of cardiovascular risk factors showed that 19 % were overweight, lipid metabolism disorders were detected in 30 % of patients, diabetes in 5 %. 51 % of patients smoked, systematic intake of alcohol in 61 % of patients. 69 % of patients had a risk of fatal CVD within 10 years based on SCORE, 16 % of patients had a high/very high risk. Analysis of metabolic parameters showed that 99,4 % of patients needed lifestyle improvement measures, 85 % needed lipid lowering medication. One third of patients were constantly taking cardiovascular medications.

Conclusions: CVD and metabolic disorders are more common for 40+ HIV-infected patients than for general population. ART assessment in 40+ patients additionally to viral load and CD4 level, should include analysis of cardiovascular risk factors and comorbidities. In elder patients ART regimen choice is particularly important, considering the risks of development and/or progression of CVD and risk of drug-drug interactions development.

Key words: HIV-infection, ART, comorbidities, co-medication, CVD.

ретроспективный анализ амбулаторных карт 1872 больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет, получавших АРТ.

Цель исследования — оценить наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска их развития у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, находящихся на АРТ.

Материалы и методы

Произведена оценка наличия сердечно-сосудистой патологии, факторов риска ее развития, 10-летний прогноз риска развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) по шкале SCORE.

Характеристика пациентов представлена в таблице. Соотношение мужчин и женщин, принявших участие в исследовании, составляло 49/51 %. Средний возраст пациентов варьировал в пределах $48 \pm 7,1$ лет. На момент исследования все пациенты получали АРТ, средняя продолжительность приема составляла 5 лет (рис. 1). Более 5 лет АРТ получали 29 % из опрошенных, 28 % получали терапию в течение 3–5 лет и 43 % пациентов находились на терапии в течение 1–2 лет.

Таблица

Характеристика пациентов

Показатель	Значения
Мужчины/женщины (%)	41/59
Возраст (годы)	48 ± 7,1
Прием АРТ (%)	100
Принимаемая АРТ	ННИОТ — 43%, ИП — 50%, ИИ (ралтегравир) — 10%, ИС (энфувиртид) — 2%, ИССР (маравирик) — 1%
Вирусная нагрузка <40 копий/мл (%)	77
Вирусная нагрузка >40 копий/мл (%)	23
CD4 >350 кл/мкл, n (%)	68
CD4 < 350 кл/мкл, n (%)	32

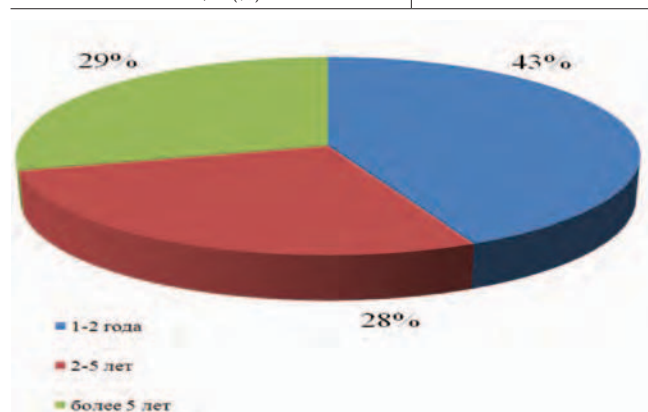


Рис. 1. Продолжительность приема АРТ

Результаты и обсуждение

Принимаемая АРТ распределилась следующим образом: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) — 43%, ингибиторы протеазы (ИП) — 50%, ингибиторы интегразы (ралтегравир) — 10%, ингибиторы слияния (энфувиртид) — 2%, ингибиторы CCR5 (маравирик) — 1%.

Несмотря на высокую приверженность и длительный прием АРТ, у 1/3 пациентов сохранялись признаки иммуносупрессии: подавленная вирусная нагрузка (<40 коп./мл) отмечалась у 77% ВИЧ-инфицированных, определяемая вирусная нагрузка (>40 коп./мл) — у 23%, при этом уровень CD4>350 кл/мкл имели 68% пациентов, а CD4<350 кл/мкл — 32%.

Значимыми факторами сохранения иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, длительно принимающих АРТ, являются наличие обширного спектра сопутствующей «возрастной» патологии и факторов риска ее развития, разнообразие лекарственных препаратов, прини-

маемых для купирования сопутствующих заболеваний, наличие межлекарственных взаимодействий при одновременном приеме АРТ и других групп фармакологических препаратов.

У изученных пациентов отмечалась высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе: гипертоническая болезнь — 48%, в том числе нарушения мозгового кровообращения — 2%; ИБС — 9%, в том числе инфаркт миокарда — 6%. Сведения о наследственной предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы сообщили 29% больных (рис. 2).



Рис. 2. Частота сопутствующей патологии в исследуемой группе

Анализ факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой группе пациентов показал, что 19% имели избыточную массу тела, нарушения липидного обмена выявлены у 30% пациентов, сахарный диабет — у 5%. Более половины пациентов имели вредные привычки: курение — 51%, систематический прием алкоголя — 61% пациентов.

В результате построения многофакторной регрессионной модели установлен двукратно повышенный риск определяемой вирусной нагрузки среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем и 1,5-кратно повышенный риск развития гипертонической болезни в сравнении с пациентами, не принимающими алкоголь.

Оценка риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) показала, что 69% пациентов исследуемой группы имели риск развития такого заболевания, при этом у 16% отмечался высокий и очень высокий риск (рис. 3).

Исследование метаболических показателей у ВИЧ-инфицированных пациентов старше 40 лет, получающих АРТ, показало, что 99,4% из них нуждаются в мерах, направленных на оздоровление образа жизни, а 85% требуется медикаментозная коррекция для нормализации липидного обмена (рис. 4).

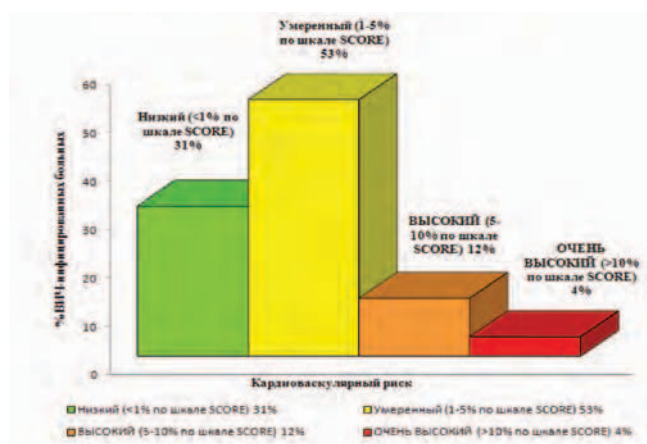


Рис. 3. Оценка риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет по шкале SCORE в исследуемой группе

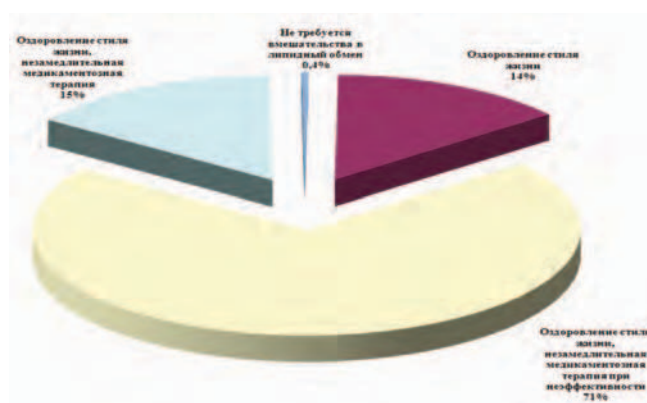


Рис. 4. Количество (%) пациентов, нуждающихся в коррекции метаболических показателей

Не менее важной проблемой при выборе схемы АРТ у пациента с сопутствующей патологией является наличие межлекарственных взаимодействий между антиретровирусными препаратами и лекарственными средствами для лечения соматической патологии. Так, например, в исследуемой группе 27,5% пациентов параллельно с АРТ принимали гипотензивные препараты, 16,3% — статины либо комбинации этих препаратов (рис. 5). В группе гипотензивных препаратов 27% приходилось на ингибиторы АПФ, 23% — на диуретики, 13% составляли бета-блокаторы, 4% — блокаторы кальциевых каналов, 1% — антагонисты рецепторов ангиотензина.

В настоящее время достаточно хорошо изучены взаимодействия антиретровирусных препаратов (АРП) и антигипертензивных средств, позволяющие сделать грамотный выбор в пользу минимизации нежелательных лекарственных взаимодействий. Большинство АРП, как и большинство дру-

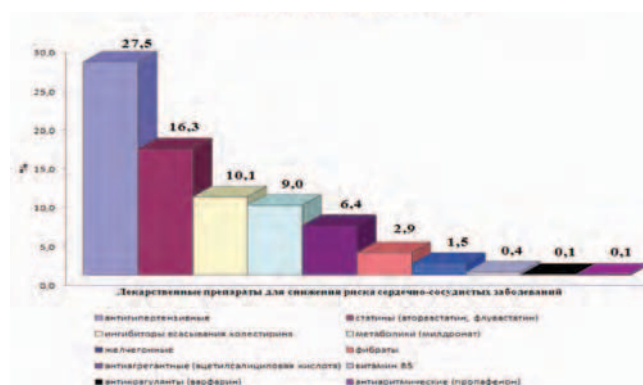


Рис. 5. Количество (%) пациентов, получающих лекарственные препараты для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний

гих фармакологических препаратов, метаболизируются с участием цитохрома Р450, но существуют препараты, метаболизирующиеся по другому пути (ралтеграви́р), в чем имеется явное преимущество при назначении пациентам, вынужденным принимать пожизненно препараты для лечения сопутствующих заболеваний [3].

Существующая стратегия ВОЗ в отношении ССЗ утверждает, что люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску развития таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное давление, диабет, ожирение, гиперлипидемия) или уже развившегося заболевания, нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приема лекарственных средств [4]. В связи с этим появляются новые задачи для врачей-инфекционистов в отношении оптимизации диспансерного наблюдения и лечения людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), старших возрастных групп с учетом наличия факторов риска развития «возрастной» патологии.

Неслучайно в рекомендациях ведущих специалистов в области ВИЧ-инфекции (Рекомендации ЕАСР по лечению ВИЧ инфекции (версия 7.02), 2014 г., Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2016 г.) определен четкий алгоритм действий в отношении обязательного определения риска развития ССЗ. Наличие кардиоваскулярного риска у ВИЧ-инфицированного пациента осложняет задачу подбора АРТ. Хорошо известно, что многие препараты, рекомендуемые для назначения в 1-й линии из группы НИОТ, ННИОТ, ИП опасны в отношении риска развития инфарктов миокарда, инсультов, дислипидемии, сахарного диабета [5]. Включение в схемы АРТ ралтеграви́ра сопровождается значимым улучшением липидного профиля крови, прежде всего снижением кон-

центрации триглицеридов в плазме крови, что существенно уменьшает риски развития ССЗ [6, 7]. В исследовании SPIRAL доказано, что у пациентов, переведенных с режима терапии на основе ИП/ритонавира на режим терапии на основе ралтегравира, отмечалось достоверное снижение концентрации липидов в сыворотке крови [6, 7]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией старшей возрастной группы особенно важен правильный выбор схемы АРТ с учетом рисков развития и/или прогрессии соматических заболеваний.

Согласно стратегии ВОЗ в отношении антиретровирусных препаратов для обеспечения длительного (пожизненного) лечения большого числа людей с ВИЧ, АРТ должна иметь: высокую эффективность, максимальную безопасность, удобство приема, оптимальное соотношение: цена/эффективность/переносимость.

Выводы

1. В группе больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет часто выявляются заболевания сердечно-сосудистой системы и нарушения обмена веществ.
2. Выявлен высокий процент пациентов, которые постоянно принимают лекарственные препараты для коррекции сопутствующей патологии помимо АРТ.
3. У 69% пациентов с ВИЧ старше 40 лет существует умеренный, высокий или очень высокий риск развития смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение ближайших 10 лет.
4. При оценке эффективности АРТ недостаточно рассматривать показатели РНК ВИЧ и CD4-лимфоцитов, необходимо учитывать состояние здоровья пациента, имеющего, кроме ВИЧ-инфекции, факторы риска развития сопутствующей патологии.
5. Знание сопутствующей соматической патологии у пациента с ВИЧ-инфекцией старшей воз-

растной группы в настоящее время является основой современного выбора эффективной и экономически целесообразной схемы АРТ.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2016 г.
2. Nicolai Lohse et al, Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995 – 2005. Ann Intern Med. Jan. 16, 2007;146:87-95
3. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
4. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред.: С. Мендис, П. Пуска, Б. Норвинг. — Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2013.
5. EACS Guidelines version 8.2, January 2017
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. May 1 2013;63(1):77-85.
7. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV infected patients: the SPIRAL study. AIDS. 2010;24(11):1697-1707.

References

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2016 г.
2. Nicolai Lohse et al, Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995 – 2005. Ann Intern Med. Jan. 16, 2007;146:87-95
3. <http://www.hiv-druginteractions.org/>
4. Vsemirnyj atlas profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanij i bor'by s nimi. Pod red.: Mendis S, Puska P, Norrving B. Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija, Zheneva, 2013
5. EACS Guidelines version 8.2, January 2017
6. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. May 1 2013;63(1):77-85.
7. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV infected patients: the SPIRAL study. AIDS. 2010;24(11):1697-1707.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Бузунова Светлана Анатольевна — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: Buzunovasa@mail.ru

Яковлев Алексей Авенцирович — заведующий кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: aay28@yandex.ru

Мусатов Владимир Борисович — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Глыжина Лариса Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматологии Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: petrlara@yavdex.ru

Быков Сергей Александрович — заместитель главного врача по лечебной работе Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(863)219-80-48, e-mail: bykov_s_a_63@mail.ru

Стребкова Елена Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней, заведующая инфекционным отделением № 2 клиники инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-06-39, e-mail: eastrebkova@gmail.ru

Нагимова Фируза Игитятуловна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(843)238-19-06, e-mail: nagimova@list.ru

Булатова Татьяна Николаевна — директор Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(384)254-90-12, e-mail: ozpbs@list.ru

Конончук Ольга Николаевна — заведующая лечебным отделом Кемеровского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(384)254-90-12, e-mail: onk-med@rambler.ru

Яппаров Рафаэль Галиевич — главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: rafaelyapparov@yandex.ru

Зайцев Сергей Владимирович — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: sergeyzaicev70@mail.ru

Запольская Валентина Николаевна — врач-инфекционист Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(342)285-04-62, e-mail: aidscentr@mail.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(8482)31-25-97, e-mail: 23oks@mail.ru

Плотникова Юлия Кимовна — главный врач Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(3952)77-79-58, e-mail: plot18@yandex.ru

Розенберг Владимир Яковлевич — заместитель главного врача по медицинской части Областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)464-93-29, e-mail: rovlad@inbox.ru

Миронова Эльвира Ивановна — заведующая клинко-диагностическим отделением Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(8352)62-41-10, e-mail: mirelv@mail.ru

Катягина Марина Германовна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8-8362-63-05-80, e-mail: katygina@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА III ТИПА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С НА СОПРЕДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ И МОНГОЛИИ

И.В. Малов¹, О. Бааратхуу², О.Б. Огарков³, Л.А. Степаненко¹, П. Нямдава⁴, Ж. Оюнбилэг⁵, С.И. Малов¹, Е.Д. Савилов^{3,6}, Ж. Амарсанаа⁷, Д. Гантулга⁸

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

² Монгольский национальный университет медицинских наук, Улан-Батор, Монголия

³ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

⁴ Монгольская академия медицинских наук, Улан-Батор, Монголия

⁵ Институт общественного здоровья, Улан-Батор, Монголия

⁶ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия

⁷ Гепатологический диагностический центр «Happy Veritas», Улан-Батор, Монголия

⁸ Госпиталь доверия здоровья, Улан-Батор, Монголия

Peculiarities of the III type interferon genes' polymorphism in HCV patients on the cross-border regions of Russia and Mongolia

I.V. Malov¹, O. Baatarkhuu², O.B. Ogarkov³, L.A. Stepanenko¹, P. Nyamdawa⁴, J. Oyunbileg⁵, S.I. Malov¹, E.D. Savilov^{3,6}, J. Amarsanaa⁷, D. Gantulga⁸

¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

² Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

³ Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

⁴ Mongolian Academy of Medical Science, Ulaanbaatar, Mongolia

⁵ Public Health Institute, Ulaanbaatar, Mongolia

⁶ Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Education, Irkutsk, Russia

⁷ «Happy Veritas» Liver Diagnostic Center, Ulaanbaatar, Mongolia

⁸ Trust Health Hospital, Ulaanbaatar, Mongolia

Резюме

Цель исследования: определить структуру полиморфизма генов интерферона IFNL3/IFNL4 у здоровых лиц и больных вирусным гепатитом С и частоту спонтанного клиренса вируса в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих в азиатской части России (Иркутская область) и Монголии.

Материалы и методы: популяционно-генетические исследования проводились у 669 больных хроническим гепатитом С, в том числе у 567 представителей европеоидной и 102 монголоидной рас. Контрольную группу составили 1520 практически здоровых лиц, доноров крови (800 европеоидов и 720 монголоидов).

Результаты: обнаружено, что у больных хроническим гепатитом С, представителей европеоидной расы, значимо реже встречались СС-генотип rs12979860, ТТ-генотип rs8099917 и ТТ/ТТ-генотип rs368234815, чем в общей популяции здоровых лиц. Вместе с тем, у больных хроническим гепатитом С, представителей монголоидной расы, по сравнению со здоровыми лицами, значимые отличия обнаружены только в отношении ТТ-генотипа rs8099917 гена IFNL3. Спонтанный клиренс вируса значимо чаще (в 1,6 раза) встречался у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов.

Abstract

Aims: determine the structure of IFNL3/IFNL4 interferon genes' polymorphism in healthy people and in HCV patients and the frequency of spontaneous viral clearance in ethnic groups of Caucasians and Mongolians, living in the Asian part of Russia (Irkutsk Region) and in Mongolia.

Materials and methods: population genetic studies were conducted at 669 patients with hepatitis C, including 567 representatives Caucasian and 102 Mongoloid races. The control group consisted of 1520 healthy individuals, blood donors (800 Caucasians and 720 Mongoloids).

Results: it was found that in Caucasians patients with chronic hepatitis C were significantly less common CC genotype rs12979860, TT genotype rs8099917 and TT/TT genotype rs368234815, than in the general population. However, in patients with chronic hepatitis C, the representatives of the Mongoloid race, compared with healthy individuals, significant differences were found only in relation to the TT genotype rs8099917 IFNL3 gene. Spontaneous clearance of the virus was significantly more common in the Mongoloid race than in Caucasians.

Conclusions: the spontaneous viral clearance after clinical evidence or latent suffering hepatitis C was significantly more common in the Mongoloid race than in Caucasians that genetically determined high rate of prevalence in the popu-

Заключение: спонтанный клиренс вируса после клинически выраженного или латентно перенесенного гепатита С значимо чаще встречается у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что генетически детерминировано высокой частотой распространения в популяции монголов СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 полиморфизмов генов интерферонов III типа.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, *IFNL3*, *IFNL4*, спонтанный клиренс, монголоиды, европеоиды.

Введение

По оценкам ВОЗ, в мире вирусом гепатита С (HCV) инфицирован 71 млн человек [1]. Ежегодно во всех странах мира регистрируется около 3–4 млн новых случаев вирусного гепатита С (ВГС) [2]. Среди всех инфицированных HCV около 100 млн являются жителями стран Азии и Азиатско-Тихоокеанского региона [2].

Механизм генетической предрасположенности к хронизации ВГС до настоящего времени не выяснен. В этом направлении активно изучается роль в патогенезе ВГС нуклеотидных полиморфных вариаций в промоторах генов интерферона.

Как известно, естественное течение ВГС в 15–35% случаев заканчивается спонтанным выздоровлением даже при отсутствии специфической противовирусной терапии [3]. В последующем оказалось, что толерантность к вирусу детерминирована генетически и ассоциирована с полиморфизмами гена интерферона лямбда-3 (*IFNL3*) [4, 5]. Лица, носители генотипов СС rs12979860 и ТТ rs8099917, имеют высокую вероятность спонтанного клиренса HCV [3, 6]. При этом частота встречаемости С- и Т-аллелей *IFNL3* значительно отличается в различных этнических группах [3, 4], в связи с чем спонтанный клиренс HCV происходит у представителей разных рас с различной частотой. По данным D.L. Thomas et al. (2009), самостоятельно способны избавиться от вируса 36,4% инфицированных европеоидов и только 9,3% негроидов (афро-американцев) [3]. В исследованиях, проведенных в азиатских странах, преимущественно населенных монголоидами, нет единого мнения в определении основного локуса гена *IFNL3*, полиморфизм которого имел бы приоритетное значение в прогнозировании индивидуальной предрасположенности (толерантности) к хроническому течению ВГС. На примере большой когорты больных хроническим ВГС в Японии и Китае установлена высокая вероятность выздоровления после острого ВГС у лиц с СС-генотипом *IFNL3* [7, 8]. Другие авторы, изучающие генетические маркеры у представителей азиатской расы, в части силы прогностических показателей отдают предпочтение нуклеотидному полиморфизму гена *IFNL3* в зоне локуса rs8099917, а не rs12979860 [9].

lation of the Mongols СС genotype rs12979860, ТТ genotype rs8099917 and ТТ/ТТ genotype rs368234815 polymorphisms of interferon type III genes.

Key words: hepatitis C; *IFNL3* protein, human; *IFNL4* protein, human; European Continental Ancestry Group; Asian Continental Ancestry Group.

Позднее, в 2013 г. был обнаружен новый нуклеотидный полиморфизм гена интерферона лямбда-4 (*IFNL4*) также имеющий отношение к механизмам спонтанного клиренса HCV [10]. Показано, что люди с делецией гуанина (G G) в промоторной зоне гена *IFNL4* генетически не способны к эффективной элиминации HCV после заражения. Ген *IFNL4* локализован на 19-й хромосоме, как и у трех других представителей семейства интерферонов III типа (*IFNL1*, *IFNL2*, *IFNL3*) [11], а последовательность аминокислот в белке-продукте гена *IFNL4* на 40% идентична *IFNL3* [11]. При этом структура генотипов гена *IFNL4*, как и *IFNL3*, существенно зависит от расовой принадлежности, что убедительно показано в отношении европеоидов и негроидов [10].

Открытие полиморфизма нового гена интерферона *IFNL4* позволило обнаружить сильную ассоциацию между rs12979860 гена *IFNL3* и rs469415590 (новое таксономическое обозначение: rs368234815 [12]) гена *IFNL4* в части частоты самоэлиминации HCV [10]. Такие исследования были проведены преимущественно в географических регионах, населенных европеоидами и негроидами (афро-американцы) [10]. Тем не менее, несмотря на чрезвычайную актуальность указанных аспектов в изучении хронического ВГС, до настоящего времени не было проведено соответствующих молекулярно-генетических исследований в Монголии и в сопредельной с ней территории азиатской части России.

Цель исследования — определить структуру полиморфизма генов интерферона *IFNL3/IFNL4* у здоровых лиц и больных вирусным гепатитом С и частоту спонтанного клиренса вируса в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих в азиатской части России (Иркутская область) и Монголии.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 2013 по 2016 г. в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол обследования больных ВГС и практически здоровых лиц был одобрен локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского уни-

верситета (протокол № 8 от 14.11.2013 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие, в котором разъяснялись цель и задачи проводимой работы.

Регионы, в которых проводилось исследование, характеризуются практически одинаковой численностью населения и близкими климато-географическими показателями, однако существенно отличаются по этническому составу. В Монголии представители монголоидов составляют практически однородную популяцию (96,0%) [13]. На территории сравнения (Иркутская область) преобладают европеоиды — 96,3% [14]. Методика определения рас основывалась на данных анкетного опроса и определении фенотипических черт индивидуума по В.В. Гинзбургу [15].

Экстракцию тотальной ДНК человека проводили из образцов клинического материала: клеток крови или буккального эпителия. Для экстракции ДНК использовали набор «АмплиПрайм РИБО-преп». Молекулярно-генетические исследования включали определение в генотипе человека нуклеотидных полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 в гене *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* с использованием амплификатора для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени Rotor-Gene Q, Qiagen Hilden (Германия). Определение генотипов *IFNL3* осуществляли с помощью набора «АмплиСенсГеносрин-IL28B-FL» производства ГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (Россия). Для определения генотипов *IFNL4* использовали праймеры, синтезированные в НПФ «Синтол» в соответствии с опубликованными нуклеотидными последовательностями [10] ss469415590 (rs368234815) *IFNL4* F: 5'-cct-gct-gca-gaa-gca-gag-at; R-5'-gct-cca-gcg-agc-ggt-agt-g, авторами настоящего исследования внесены изменения в структуру зондов, связанные с использованием технологии «замкнутых нуклеиновых кислот» (LNA) prTT 5'(R6G)-at-cgc-a(G-LNA)a-(a-LNA)(G-LNA)g-cc(BHQ1); prAG 5'-(FAM)at-cgc-a(G-LNA)(C-LNA)(G-LNA)-gc-cc(BHQ1). Для повышения эффективности амплификации использовалась техника «горячего старта» с использованием полимеразы TaqF (Интерлабсервис). ПЦР проводили в режиме: денатурация пробы при температуре 95°C в течение 15 мин, 45 циклов (95°C — 15 с, 60°C — 30 с).

Генетическое определение нуклеотидных полиморфизмов гена *IFNL3* проводилось у 669 больных хроническим ВГС, из которых 567 составили европеоиды и 102 — монголоиды. Нуклеотидный полиморфизм гена *IFNL4* был определен у 238 больных хроническим ВГС европеоидной расы и у 102 — монголоидной. Для сравнения с частотой встречаемости указанных полиморфизмов у практически здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас

использовали данные, опубликованные нами ранее [16]. Исследуемые группы здоровых лиц и больных хроническим ВГС в обеих расах были сопоставимы по полу и возрасту. С целью установления факта спонтанного клиренса HCV в процессе диспансерного наблюдения осуществлено обследование 124 пациентов европеоидной расы и 71 монголоидной расы. Из них острый ВГС был документирован в анамнезе у 29 европеоидов (23,4%) и у 25 (35,2%) монголоидов. Остальные больные обратились за консультативной медицинской помощью самостоятельно в связи со случайным обнаружением анти-HCV. Диагноз острого и хронического ВГС соответствовал критериям, представленным в рекомендациях по диагностике и лечению больных гепатитом С [17, 18].

Пациенты, перенесшие острый ВГС и/или имеющие анти-HCV в крови при отрицательных результатах определения РНК HCV в ПЦР, лично наблюдались авторами статьи в течение 2 лет. Исходя из того, что наблюдаемые лица в остром периоде по разным причинам не получали противовирусную терапию, констатировали спонтанный клиренс вируса на фоне естественного течения ВГС.

Статистическую обработку первичных материалов осуществляли с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). При анализе результатов проводили сравнение показателей встречаемости аллелей генов и их комбинаций в виде генотипов. Распределение генотипов по каждому локусу проверяли на соответствие закону Харди — Вайнберга. Значимость различий изучаемых показателей в группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и с помощью точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [19]. Расчет отношения шансов (odds ratio, OR) проводили при уровне доверительного интервала 95% (Confidence Interval, 95%CI). Расчет величины OR при нулевом значении показателя осуществляли по методу Вульфа — Холдейна [20]. Уровень статистической значимости был принят при $p \leq 0,05$ [19].

Результаты и обсуждение

Гены *IFNL* кодируют синтез интерферона- λ , который, наряду с интерфероном- α , является ключевым фактором врожденного иммунитета, обеспечивающим эффективную элиминацию вируса и естественную толерантность к инфицированию. В свое время изучение структуры генотипов полиморфных вариантов генов *IFNL* было проведено в отношении европеоидов и негроидов и в значительно меньшей степени затронуло монголоидов и тюркоидов.

В опубликованной ранее работе нами были описаны существенные отличия в частоте встре-

чаемости полиморфизмов генов интерферонов III типа *IFNL3/IFNL4*, ассоциированных со спонтанным клиренсом HCV у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас [16]. Установлено, что для общей популяции монголоидов характерна доминирующая распространенность полиморфизмов rs12979860, rs8099917 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* [16]. С учетом протективного значения указанных аллелей и генотипов генов интерферона, следует ожидать более частую их встречаемость среди здорового, неинфицированного HCV населения, по сравнению с больными хроническим ВГС.

Действительно, как видно из представленных данных, среди европеоидов в популяции здоровых лиц значимо чаще, чем у больных хроническим ВГС, встречалась С-аллель полиморфного локуса rs12979860 гена *IFNL3* и, соответственно, гомозиготного СС-генотипа; Т-аллеля и ТТ-генотипа локуса rs8099917 гена *IFNL3*, ТТ-аллеля и ТТ/ТТ генотипа локуса нуклеотидного полиморфизма rs368234815 гена *IFNL4*. И наоборот, у больных хроническим ВГС обнаружено значимое увеличение частоты встречаемости гетерозиготных вариантов генотипов полиморфных локусов rs12979860, rs8099917 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* (табл. 1 – 3).

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs12979860 гена *IFNL3* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов

Раса	СС		СТ		ТТ		С-аллель	Т-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 800 [16]	372	46,5±1,8	336	42,0±1,7	92	11,5±1,1	67,5±1,2	32,5±1,2
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 567	179	31,6±2,0	309	54,5±2,1	79	13,9±1,5	58,8±1,5	41,2±1,5
OR		1,88		0,6		0,8	1,45	0,69
95%CI		1,5 – 2,36		0,49 – 0,75		0,58 – 1,11	0,24 – 1,7	0,59 – 0,81
P		<0,00001		<0,00001		0,18		<0,00001
Здоровые (монголоиды) n = 720 [16]	590	81,9±1,4	110	15,3±1,3	20	2,8±0,6	89,6±0,8	10,4±0,8
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	78	76,5±4,2	21	20,6±4,0	3	2,9±1,7	86,8±2,4	13,2±2,4
OR		1,4		0,7		0,94	1,31	0,76
95%CI		0,85 – 2,29		0,41 – 1,17		0,28 – 3,23	0,87 – 2,03	0,49 – 1,18
P		0,19		0,17		0,93		0,22

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs8099917 гена *IFNL3* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов

Раса	ТТ		ТG		GG		Т-аллель	G-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 800 [16]	564	70,5±1,6	192	24,0±1,5	44	5,5±0,8	82,5±1,0	17,5±1,0
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 567	326	57,5±2,1	203	35,8±2,0	38	6,7±1,1	78,0±1,2	22,0±1,2
OR		1,77		0,57		0,81	1,54	0,65
95%CI		1,41 – 2,21		0,45 – 0,72		0,52 – 1,27	1,28 – 1,85	0,54 – 0,78
P		<0,00001		<0,00001		0,36		<0,00001

Окончание таблицы 2

Раса	TT		TG		GG		T-аллель	G-аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (монголоиды) n = 720 [16]	620	86,1±1,2	80	11,1±1,2	20	2,8±0,6	91,7±0,7	8,3±0,7
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	80	78,4±4,1	20	19,6±3,9	2	2,0±1,4	88,2±2,3	11,8±2,3
OR		1,71		0,51		1,43	1,47	0,68
95%CI		1,02 – 2,86		0,30 – 0,88		0,33 – 6,2	0,92 – 2,34	0,43 – 1,09
P		0,04		0,014		0,63		0,105

Таблица 3

Частота встречаемости генотипов и аллелей локуса rs368234815 гена IFNL4 у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в популяциях европеоидов и монголоидов

Раса	TT/TT		TT/ΔG		ΔG/ΔG		TT алеля	ΔG аллель
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	%	%
Здоровые (европеоиды) n = 357 [16]	164	45,9±2,6	171	47,9±2,6	22	6,2±1,3	69,9±1,7	30,1±1,7
Больные хроническим ВГС (европеоиды) n = 238	74	31,1±3,0	141	59,2±3,2	23	9,7±1,9	60,7±2,2	39,3±2,2
OR		1,88		0,63		0,61	1,5	0,67
95%CI		1,33 – 2,66		0,45 – 0,88		0,33 – 1,13	1,18 – 1,92	0,52-0,85
P		0,0003		0,0066		0,11		0,001
Здоровые (монголоиды) n = 187 [16]	165	88,2±2,4	22	11,8±2,4	0	0±1,8	94,1±1,2	5,9±1,2
Больные хроническим ВГС (монголоиды) n = 102	84	82,4±3,8	18	17,6±3,8	0	0±0,3	91,2±2,0	8,8±2,0
OR		1,61		0,62		0,55	1,55	0,65
95%CI		0,82 – 3,16		0,32 – 1,22		—	0,81 – 2,96	0,34-1,23
P		0,17		0,17		>0,05		0,18

Эти данные, полученные на основании обследования лиц, проживающих на территории Иркутской области, соответствуют результатам исследования нуклеотидных полиморфизмов гена *IFNL3*, проведенным в центральных регионах России. Так, у здоровых людей, проживающих в Москве и Московской области, СС-генотип rs12979860 *IFNL3* обнаружен у 47,9–56,0% населения, а у больных хроническим ВГС – лишь у 16,6–36,9%, что авторы связывают с большей вероятностью спонтанного выздоровления у носителей мажорного С-аллеля [21]. В отношении встречаемости нуклеотидного полиморфизма гена *IFNL4* у здоровых лиц и больных хроническим ВГС в европейской части России нами не было обнаружено доступных публикаций, необходимых для сравнительного анализа, хотя есть основания полагать близкие результаты распределения в связи со сцепленным характером наследования нуклеотидных полиморфизмов rs12979860 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4* [10].

Таким образом, выявленные факты указывает на протективное значение С-аллеля rs12979860 гена

IFNL3, Т-аллеля rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ-аллеля rs368234815 гена *IFNL4*, в плане генетической устойчивости индивидуума европейской расы к инфицированию HCV и способности к эффективной элиминации вируса в случае заражения.

При обследовании больных хроническим ВГС и здорового населения Монголии нами установлено предсказательное значение только в отношении Т-аллеля и ТТ-генотипа rs8099917 гена *IFNL3*. Другие генетические маркеры встречались в изучаемых группах монголоидов одинаково часто (см. табл. 1, 3).

Полученные результаты соответствуют данным аналогичных исследований, проведенных на других популяциях монголоидов в Китае, Японии и Корее [22–24]. Как и в представленной нами работе, вышеуказанные авторы не выявили различий между СС-генотипом rs12979860 среди больных и здоровых лиц, однако установили таковые при ТТ-генотипе rs8099917. Изучение отношения шансов спонтанного клиренса HCV, проведенное в Японии, установило, что ТТ-полиморфизм локуса rs8099917 отличается более сильной ассоциацией

для популяции жителей Японии (OR = 12,1) в сравнении с европеоидами (OR = 1,98-5,2) [3, 25, 26].

Известно, что анти-HCV сохраняются в организме человека пожизненно после перенесенного острого ВГС или успешной противовирусной терапии. Нередко у людей обнаружение анти-HCV носит характер случайной находки, так как в анамнезе отсутствуют данные о перенесенном остром ВГС или предшествующем обследованию синдроме желтухи. Вместе с тем, РНК HCV в крови обнаруживается только у 66,2–86,3% лиц с наличием анти-HCV и не получавших противовирусную терапию [27, 28]. Это указывает на возможность латентного течения острого ВГС и спонтанного клиренса вируса, который, как известно, детерминирован генетически и варьирует у европеоидов от 26% до 44%, а наиболее редко встречается у представителей негроидной расы – 9,3% [29, 30].

В дополнение к этим данным, нами установлено, что спонтанный клиренс HCV у представителей монголоидной расы происходит значительно чаще, нежели у европеоидов (табл. 4). Это соответствует и более широкому, чем у европеоидов, распространению СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 полиморфизмов генов *IFNL3* и *IFNL4*.

Примечательно, что описанные полиморфизмы локализованы в области экзона (rs368234815) или в промоторе (rs12979860; rs8099917) генов, кодирующих синтез интерферонов III типа – λ-интерферонов [16, 18]. Очевидно, что генетически детерминированная врожденная способность к мощному цитокиновому ответу на острое инфицирование HCV приводит к эффективной элиминации вируса и к самоизлечению.

Заключение

Проведенные исследования показали, что у больных хроническим ВГС европеоидной расы значительно реже, чем в здоровой популяции, встречаются в генотипах С-аллель rs12979860 *IFNL3*, Т-аллель rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ-аллель rs368234815 гена *IFNL4*, что указывает на их патогенетическое значение. В популяции монголоидов такая возможность установлена только в отношении Т-аллеля и ТТ-генотипа rs8099917 гена

IFNL3. У представителей обеих рас, как у больных хроническим ВГС, так и у здоровых лиц, частота встречаемости генотипов rs368234815 гена *IFNL4* и rs12979860 *IFNL3* имеет почти абсолютную идентичность, что позволяет предположить сцепленный характер наследования этих генов в сравниваемых популяциях.

Спонтанный клиренс вируса после клинически выраженного или латентно перенесенного ВГС значимо чаще встречается у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что генетически детерминировано высокой частотой распространенности в популяции монголов СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 полиморфизмов генов интерферонов III типа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-54-44047 Монг_а

Литература

1. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Yu M.L., Chuang W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 24(3): 336-345. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
3. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C., et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. Nature. 2009; 461(7265): 798-801. doi: 10.1038/nature08463.
4. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009; 461(7262): 399-401. doi: 10.1038/nature08309.
5. Tanaka Y., Nishida N., Suqiyama M., Kurosaki M., Matsura K., Sakamoto N., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat. Genet. 2009; 41(10): 1105–1109. doi: 10.1038/ng.449.
6. De Re V., Gragnani L., Fognani E., Piluso A., Izzo F., Mangia A., et al. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 710642. doi: 10.1155/2014/710642.
7. Hayes C.N., Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., Kumada H., Abe H., et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. Gut. — 2011; 60(2): 261-267. doi: 10.1136/gut.2010.223495
8. Xu H., Guo L.L., He L.L., Chen Y., Liu K., Lei B.J., Lei X.Z. Association of interleukin 28B polymorphisms with response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012; 43(6): 885-859.

Таблица 4

Частота спонтанного клиренса у анти-HCV позитивных лиц в Монголии и Иркутской области

Регион	Общее количество обследованных лиц, перенесших ВГС с наличием анти-HCV в крови	Из них количество лиц с подтвержденным фактом спонтанного клиренса вируса		OR	95% CI	P
		Абс.	%			
Монголия	71	31	43,7±5,9	1,97	1,07 – 3,63	0,028
Иркутская область	124	35	28,2±4,0			

9. Luo Y., Jin C., Ling Z., Mou X., Zhang Q., Xiang C. Association study of IL28B: rs12979860 and rs8099917 polymorphisms with SVR in patients infected with chronic HCV genotype 1 to PEG-INF/RBV therapy using systematic meta-analysis. *Gene*. 2013; 513(2): 292-296. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.030.
10. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45(2): 164-171. doi: 10.1038/ng.2521.
11. Muchmore B., Tang W., Porter-Gill P., Kohaar I., Liu L., Brand N., et al. Identification and characterization of interferon- λ 4 (IFN- λ 4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus (Abstract 182). *Cytokine*. 2013; 63(3): 286.
12. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- λ 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. *J. Interferon. Cytokine. Res.* 2014; 34(11): 829-838. doi: 10.1089/jir.2013.0136.
13. Кручин, Ю.Н. Современная Монголия: энциклопедический справочник / Ю.Н. Кручин. — Улан-Батор, 2011. — 1154 с.
14. Статистический бюллетень. Итоги всероссийской переписи населения 2010 года по Иркутской области. — Иркутск: Иркутскстат, 2012. — 52 с.
15. Гинзбург, В.В. Элементы антропологии для медиков. — Л.: Медгиз, 1963. — 261 с.
16. Малов, И.В. Популяционный полиморфизм ассоциированных со спонтанным клиренсом вируса гепатита С генов интерферона третьего типа IFNL3 и IFNL4 у представителей европейской и монголоидной рас / И.В. Малов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 161. — № 3. — С. 382-385.
17. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: Клинические рекомендации / под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. — М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2015. 144 с.
18. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
19. Савилов, Е.Д. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала / Е. Д. Савилов [и др.]. — Новосибирск: Наука-Центр, 2011. — 156 с.
20. Певницкий, Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями / Л.А. Певницкий // Вестник АМН СССР. — 1998. — № 7. — С. 48 — 51.
21. Козина, А.Н. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена IL-28B человека / А.Н. Козина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 39 — 43.
22. Kobayashi M., Suzuki F., Akuta N., Sezaki H., Suzuki Y., Hosaka T., et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J. Gastroenterol.* 2012; 47(5): 596-605. doi: 10.1007/s00535-012-0531-1.
23. Xie J.Q., Zhang X.H., Li X.H., Xie D.Y., Xu Q.H. Genetic variation of IL-28B is associated with treatment response of patients with chronic hepatitis C // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2012; 26(4): 298-300.
24. Huang C.F., Yeh M.L., Hsieh M.H., Hsieh M.Y., Lin Z.Y., Chen S.C., et al. Clinical utility of host genetic IL-28B variants in hepatitis C virus genotype 1 Asian patients retreated with pegylated interferon plus ribavirin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(9): 1515-1520. doi: 10.1111/jgh.12211.
25. Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., Berg T., Weltman M., Abate M.L., et al. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort. *Genome Med.* 2011; 3(8): 57. doi: 10.1186/gm273.
26. Hashimoto Y., Ochi H., Abe H., Hayashida Y., Tsuge M., Mitsui F., et al. Prediction of response to peginterferon- α -2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 2011; 83(6): 981-988. doi: 10.1002/jmv.22028.
27. Hanuka N., Sikuler E., Toybir D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M., et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9(2): 141-145.
28. Баранов, А.В. Взаимосвязь между уровнем РНК HCV и антител к ней при хроническом гепатите С / А.В. Баранов, В.В. Малеев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009 — № 5. — С. 19 — 22.
29. Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F., et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90(6): 501-507. doi: 10.1111/ejh.12086.
30. Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Schapiro J.M., Martinowitz U., Halfon P. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 150-156. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02932.x.

References

1. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Yu M.L., Chuang W.L. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(3): 336-345. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05789.x.
3. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P., Qi Y., Ge D., O'Huigin C., et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461(7265): 798-801. doi: 10.1038/nature08463.
4. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J., et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461(7262): 399-401. doi: 10.1038/nature08309.
5. Tanaka Y., Nishida N., Suqiya M., Kurosaki M., Matsura K., Sakamoto N., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41(10): 1105 — 1109. doi: 10.1038/ng.449.
6. De Re V., Gagnani L., Fognani E., Piluso A., Izzo F., Mangia A., et al. Impact of immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 710642. doi: 10.1155/2014/710642.
7. Hayes C.N., Kobayashi M., Akuta N., Suzuki F., Kumada H., Abe H., et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut*. — 2011; 60(2): 261-267. doi: 10.1136/gut.2010.223495
8. Xu H., Guo L.L., He L.L., Chen Y., Liu K., Lei B.J., Lei X.Z. Association of interleukin 28B polymorphisms with response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012; 43(6): 885-859.
9. Luo Y., Jin C., Ling Z., Mou X., Zhang Q., Xiang C. Association study of IL28B: rs12979860 and rs8099917 polymorphisms with SVR in patients infected with chronic HCV genotype 1 to PEG-INF/RBV therapy using systematic meta-analysis. *Gene*. 2013; 513(2): 292-296. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.030.
10. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., et al. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45(2): 164-171. doi: 10.1038/ng.2521.

11. Muchmore B., Tang W., Porter-Gill P., Kohaar I., Liu L., Brand N., et al. Identification and characterization of interferon-4 (IFN- 4), a novel class-2 cytokine which impairs clearance of hepatitis C virus (Abstract 182). Cytokine. 2013; 63(3): 286.
12. O'Brien T.R., Prokunina-Olsson L., Donnelly R.P. IFN- 4: the paradoxical new member of the interferon lambda family. J. Interferon. Cytokine. Res. 2014; 34(11): 829-838. doi: 10.1089/jir.2013.0136.
13. Kruchkin Yu.N. Sovremennaya Mongoliya. Entsiklopedicheskii spravochnik. Ulan-Bator. 2011. 1154 p. (In Russ).
14. Statisticheskii byulleten'. Itogi vserossiiskoi perepisi naseleniya 2010 goda po Irkutskoi oblasti. Irkutsk: Irkutskstat. 2012. 52 p. (In Russ).
15. Ginzburg V. V. Elementy antropologii dlya medikov. Leningrad: Medgiz. 1963. 261 p. (In Russ).
16. Malov I.V., Malov S.I., Savilov E.D., Gantulga D., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B. et al. A population-based polymorphism of the type IFNL3 and IFNL4 interferon genes associated with spontaneous HCV clearance in representatives of the Caucasoid and Mongoloid races. Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny. 2016; 161(3): 382-385. (In Russ).
17. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitami B i C: Klinicheskie rekomendatsii. / Ed by Ivashkin V.T., Yushchuk N.D. — M.: Izdatel'stvo «GEOTAR-Media». 2015. 144 p. (In Russ).
18. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J. Hepatol. 2015; 63(1): 199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
19. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. Epidemiologicheskii analiz: Metody statisticheskoi obrabotki materiala. Novosibirsk: Nauka-Tsentr. 2011. 156 p. (In Russ).
20. Pevnitsky L.A. Statistical assessment of associations between HLA antigens and diseases. Vestnik AMN SSSR. 1998; 7: 48-51. (In Russ).
21. Kozina A.N., Abramov D.D., Klimova E.A., Pypkina E.V., Dudina K.R., Yushchuk N.D., et al. Opportunities personalized approach to the treatment of hepatitis C on the basis of the developed genetic tests determine the version of the gene polymorphism of IL-28B. Lechashchii vrach. 2011; 10: 39-43. (In Russ).
22. Kobayashi M., Suzuki F., Akuta N., Sezaki H., Suzuki Y., Hosaka T., et al. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. J. Gastroenterol. 2012; 47(5): 596-605. doi: 10.1007/s00535-012-0531-1.
23. Xie J.Q., Zhang X.H., Li X.H., Xie D.Y., Xu Q.H. Genetic variation of IL-28B is associated with treatment response of patients with chronic hepatitis C // Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2012; 26(4): 298-300.
24. Huang C.F., Yeh M.L., Hsieh M.H., Hsieh M.Y., Lin Z.Y., Chen S.C., et al. Clinical utility of host genetic IL-28B variants in hepatitis C virus genotype 1 Asian patients retreated with pegylated interferon plus ribavirin. J. Gastroenterol. Hepatol. 2013; 28(9): 1515-1520. doi: 10.1111/jgh.12211.
25. Smith K.R., Suppiah V., O'Connor K., Berg T., Weltman M., Abate M.L., et al. Identification of improved IL28B SNPs and haplotypes for prediction of drug response in a treatment of hepatitis C using massively parallel sequencing in a cross-section European cohort. Genome Med. 2011; 3(8): 57. doi: 10.1186/gm273.
26. Hashimoto Y., Ochi H., Abe H., Hayashida Y., Tsuge M., Mitsui F., et al. Prediction of response to peginterferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J. Med. Virol. 2011; 83(6): 981-988. doi: 10.1002/jmv.22028.
27. Hanuka N., Sikuler E., Toybir D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M., et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. J. Viral. Hepat. 2002; 9(2): 141-145.
28. Baranov A.V., Maleev V.V. Association between HCV RNA level and HCV antibodies during chronic hepatitis C. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009; 5: 19-22 (In Russ).
29. Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F., et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. Eur. J. Haematol. 2013; 90(6): 501-507. doi: 10.1111/ejh.12086.
30. Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Schapiro J.M., Martinowitz U., Halfon P. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. Haemophilia. 2013; 19(1): 150-156. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02932.x.

Авторский коллектив:

Малов Игорь Владимирович — ректор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета; д.м.н.; тел.: 8(3952)24-35-97, e-mail: igmumalov@gmail.com

Баатархуу Оигов — заведующий кафедрой инфекционных болезней Монгольского национального университета медицинских наук; тел.: +976-990-946-24, e-mail: baatarkhuu@mnumns.edu.mn

Огарков Олег Борисович — руководитель лаборатории Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; д.м.н.; тел.: 8(3952)27-367, e-mail: obogarkov@mail.ru

Степаненко Лилия Александровна — старший научный сотрудник научно-исследовательского института биомедицинских технологий Иркутского государственного медицинского университета; к.м.н.; тел.: 8(3952)24-38-25, e-mail: steplia@mail.ru

Нямдава Парбажав — академик Монгольской академии медицинских наук; тел.: +976-991-12-306, e-mail: nymadawa@gmail.com

Оюнбилэг Жанчив — ведущий специалист и консультант по биотехнологиям Института общественного здоровья; тел.: +976-997-620-00, e-mail: jobileg@gmail.com

Малов Сергей Игоревич — ассистент кафедры инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета; тел.: 8(3952)24-38-25, +7-908-662-64-06, e-mail: lynx2000@mail.ru

Савилов Евгений Дмитриевич — главный научный сотрудник Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, д.м.н.; тел.: 8(3952)33-34-25, e-mail: savilov47@gmail.com

Амарсанаа Жараг — лечащий врач Гепатологического диагностического центра «Happy Veritas»; тел.: +976-991-883-86, e-mail: baatarkhuu99@hotmail.com

Гантулга Дугержав — директор Госпиталя доверия здоровья, к.м.н.; тел.: +976-999-048-89, e-mail: dr_gantulga@yahoo.com

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Г.П. Мартынова¹, И.А. Кутищева¹, П.В. Шпинаева¹, М.О. Душанина¹, А.Б. Белкина²,
А.А. Колодина², Е.Б. Бойцова¹, А.Н. Алексеенко²

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

Clinical-epidemiological features and outcome of generalized forms of meningococcal infection in children

G.P. Martynova¹, I.A. Kutishcheva¹, P.V. Shpineva¹, M.O. Dushanina¹, A.B. Belkina², A.A. Kolodina², E.B. Boytsova¹,
A.N. Alekseenko²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

²Territorial Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель: изучить клинко-эпидемиологические особенности и исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей г. Красноярск и Красноярского края в 2012–2016 гг.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 57 медицинских карт стационарного больного пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции, находившимися на лечении в инфекционном и реанимационных отделениях КМДКБ №1 г. Красноярск в 2012–2016 гг., а также 12 протоколов патолого-анатомических исследований умерших больных и 45 медицинских карт амбулаторного больного – реконвалесцентов заболевания в 2012–2016 гг.

Результаты: эпидемическая ситуация по менингококковой инфекции в Красноярском крае в 2012–2016 гг. характеризуется признаками межэпидемического периода. В группе повышенного риска по развитию ГФМИ находятся дети первых 3 лет жизни, на долю которых приходится 74 % от общего числа заболевших детей до 14 лет. Отмечается некоторое «повзросление» менингококковой инфекции – в возрастной структуре уменьшилось количество детей первого года жизни, при этом увеличился удельный вес детей 4–7 лет и 7–14 лет по сравнению с предыдущими десятилетиями. Прослеживается тенденция к снижению удельного веса сочетанных форм при увеличении частоты «чистой» менингококцемии. В последние годы отмечается «атипичное» течение генерализованных форм заболевания, когда только на 3–4-е сутки заболевания появляются классические геморрагически-некротические высыпания. У реконвалесцентов, перенесших комбинированную форму МИ и «чистый» менингит, возможно развитие тяжелых резидуальных последствий, приводящих пациентов к инвалидизации.

Заключение: снизить заболеваемость и смертность от генерализованных форм менингококковой инфекции, в том числе у детей раннего возраста, позволит использование поливалентных конъюгированных вакцин в потенциальных группах риска.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, дети, заболеваемость, септический шок, резидуальные последствия.

Abstract

The objective of the research was to study clinical and epidemiological features and outcomes of generalized forms of meningococcal infection in children from Krasnoyarsk and Krasnoyarsk Territory during the period from 2012 to 2016.

Materials and methods. A retrospective analysis of 57 medical records of hospital patients with generalized forms of meningococcal infection was carried out in the infectious and resuscitative departments of the Krasnoyarsk Clinical Hospital No. 1 from 2012 to 2016, including 12 protocols of pathologic-anatomical studies of the deceased patients and 45 medical cards of ambulatory patients – convalescents of the disease from 2012 to 2016.

Results. The epidemic situation for meningococcal infection in Krasnoyarsk Territory from 2012 to 2016 is characterized by signs of inter-epidemic period. Children of the first 3 years of life are in the group of high risk for the development of GFMI, which accounts for 74 % of the total number of cases of children aged 14. There are signs of meningococcal infection «aging» – in the age structure the number of children in the first year of life decreased, while the proportion of children aged 4–7 and 7–14 increased compared to previous decades. There is a tendency to a decrease in the proportion of the combined forms with an increase in the frequency of «pure» meningococcemia. In recent years there has been an «atypical» course of generalized forms of the disease, when classical hemorrhagic necrotic rashes appear only on the 3rd – 4th day of the disease. In convalescents who underwent a combined form of MI and «pure» meningitis severe residual effects leading patients to disability are possible to develop.

Conclusion. The use of polyvalent conjugated vaccines in potential risk groups will allow us to reduce the morbidity and mortality from generalized forms of meningococcal infection, including younger children.

Key words: meningococcal infection, children, morbidity, septic shock, residual effect.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) на протяжении нескольких десятилетий продолжает сохранять статус смертельно опасного инфекционного заболевания, отличающегося внезапностью развития, тяжестью и непредсказуемостью течения, риском неблагоприятных исходов с потенциальной возможностью изменить последующую жизнь пациента [1, 2]. Болезнь по-прежнему настолько коварна, что позволяет и сегодня, спустя почти 100 лет, согласиться с утверждением английского врача Hergick, высказанным им в 1919 г., о том, что «ни одна инфекция не убивает так быстро, как менингококковая».

Несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие глобальное снижение заболеваемости МИ, в том числе и в Российской Федерации (до 0,6 на 100 тыс. чел.), не исключена возможность возникновения новых вспышек, эпидемий и пандемий. Повсеместная циркуляция возбудителя в виде бессимптомного носительства, воздушно-капельный путь передачи инфекции, серогрупповое разнообразие возбудителя и колоссальные миграционные потоки лежат в основе периодической активизации эпидемического процесса МИ, несмотря на успешное применение мер специфической вакцинопрофилактики на национальном уровне последние несколько десятилетий [1].

В России, несмотря на спорадический характер заболеваемости МИ, реальная угроза заболевания продолжает сохраняться, поскольку 90% заболевших — это дети, а заболеваемость среди детского населения в 4–5 раз превышает соответствующие показатели взрослых. Общая заболеваемость МИ в нашей стране в 2016 г. составила 0,51 на 100 000 населения, тогда как среди детей от 0 до 14 лет она была существенно выше (2,16 на 100 000 детей до 14 лет), а у детей первого года жизни в отдельных регионах РФ заболеваемость составила 12–18 на 100 000 детей этого возраста [3].

Согласно данным официальной статистики по Красноярскому краю, среди заболевших генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) в 2016 г. основной удельный вес составляли дети до 17 лет (71%), среди которых 34% — это дети первого года жизни [4].

Многолетний средний показатель заболеваемости МИ в Красноярском крае, включая взрослое население, относительно стабильный и в среднем составляет 1,3 на 100 тыс. населения. В то же время у детей до 14 лет этот показатель в 4,4 раза выше и составляет в среднем в последние годы 5,5 на 100 тыс. населения (рис. 1).

Обращает на себя внимание нестабильность снижения заболеваемости МИ в регионе, что еще

раз подчеркивает актуальность проблемы в современных условиях. Так, если в 2006 г. показатель заболеваемости среди детского населения в крае составлял 10,9, то в 2007 г. он вырос до 16,4, а в 2008 г. составил 10,2 на 100 тыс., что в 2 и 1,5 раза выше, чем средний уровень по России. В последние годы показатель заболеваемости в крае снизился до среднего по стране, но все-таки несколько превышает общероссийские показатели (рис. 2).

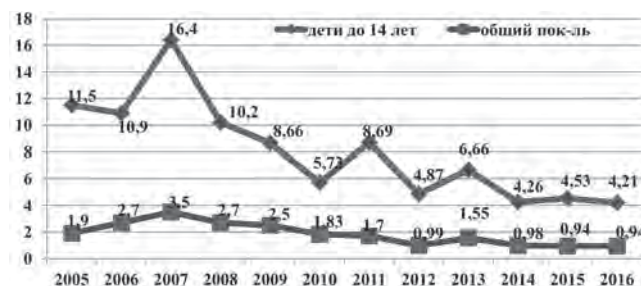


Рис. 1. Показатели заболеваемости МИ на территории г. Красноярска и Красноярского края в 2000–2016 гг.



Рис. 2. Показатели заболеваемости МИ среди детей до 14 лет в Красноярском крае и РФ

Показатель смертности от МИ в последние годы в Красноярском крае достаточно нестабильен: так, если в 2011 г. он снизился с 0,7 до 0,18 на 100 тыс. детского населения, то в 2013 г. увеличился более чем в 7 раз (1,41 на 100 тыс. детского населения) и только в 2016 г. вновь происходит его снижение до 0,1 (рис. 3).

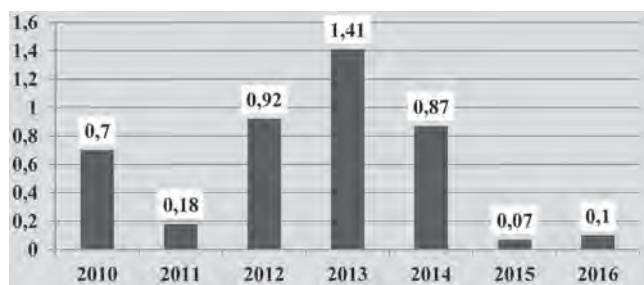


Рис. 3. Показатели смертности от ГФМИ на территории г. Красноярска и Красноярского края за период 2010–2016 гг.

Клинический полиморфизм ГФМИ, отсутствие патогномичных признаков в первые часы болезни определяют трудности ранней диагностики, что в ряде случаев является причиной поздней госпитализации, развития осложнений и неэффективности реанимационных мероприятий. В то же время, несмотря на непредсказуемость течения заболевания, знание клинко-эпидемиологических особенностей МИ на современном этапе позволяет своевременно диагностировать инфекцию, определить объем и тактику неотложных мероприятий, тем самым снизить риски развития неблагоприятного исхода.

Цель исследования — изучить клинко-эпидемиологические особенности и исходы генерализованных ГФМИ у детей г. Красноярска и Красноярского края с 2012 по 2016 г.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 57 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у-80) пациентов с ГФМИ, находившихся на лечении в инфекционном и реанимационных отделениях Краевой межрайонной детской клинической больницы №1 г. Красноярска и районных больницах края в 2012—2016 гг. У 12 пациентов заболевание закончилось летальным исходом, 45 были выписаны из стационара после проведения курса терапии. С целью изучения отдаленных исходов ГФМИ было проанализировано 45 медицинских карт амбулаторного больного (форма №025/у-04) — реконвалесцентов ГФМИ в 2012—2016 гг.

Диагноз МИ устанавливался на основании совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Этиологическая расшифровка ГФМИ устанавливались методами бактериологической, латекс-агглютинации и ПЦР-диагностики. В 38,6% случаев диагноз был установлен на основании патогномичных для ГФМИ клинических данных (острейшее начало заболевания, стойкая гипертермия, наличие характерной геморрагической сыпи. Динамическое наблюдение за больными проводилось на протяжении всего периода пребывания в стационаре. Клиническое наблюдение дополнялось общепринятыми лабораторными методами обследования.

По результатам исследования была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office 2007 Professional STATISTICA 6.1 осуществлялся статистический анализ.

Результаты и обсуждение

Анализируя возрастную структуру госпитализированных в стационар в течение последних пяти лет пациентов с ГФМИ, по-прежнему необходимо

отметить преобладание детей в возрасте от 1 до 3 лет, однако их удельный вес снизился почти в 2 раза (с 80% до 42%) по сравнению с предыдущим десятилетием [5, 6]. С 44% до 32% уменьшилось количество детей первого года жизни, при этом увеличился удельный вес детей 4—7 лет (с 8,7% до 14%) и 7—14 лет (с 7,2% до 12%) (рис. 4). Таким образом, говоря о возрастной структуре заболевших в г. Красноярске необходимо отметить некоторое «повзросление» МИ.

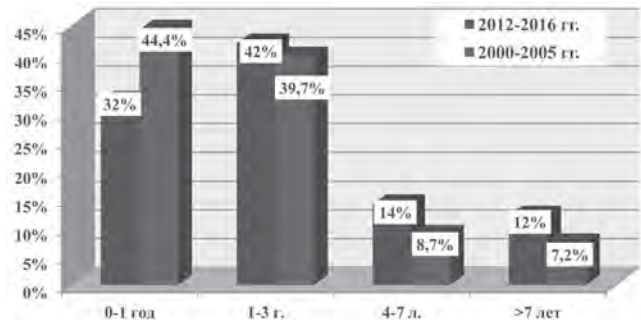


Рис. 4. Возрастная структура больных ГФМИ

По-прежнему прослеживается зимне-весенняя сезонность заболевания, поскольку в 68% случаев ГФМИ регистрировались именно в этот период.

Анализируя серогрупповую принадлежность штаммов менингококков, вызывающих ГФМИ, можно говорить о том, что в Красноярском крае, начиная с периода спорадической заболеваемости, и до настоящего времени лидирующим серотипом среди лабораторно подтвержденных случаев заболевания по-прежнему является менингококк группы В (63%), реже выделяется серотип С (28%), в 3% случаев — серотип А, обращает на себя внимание увеличение до 6% удельного веса редких серотипов W135, Y (рис. 5).

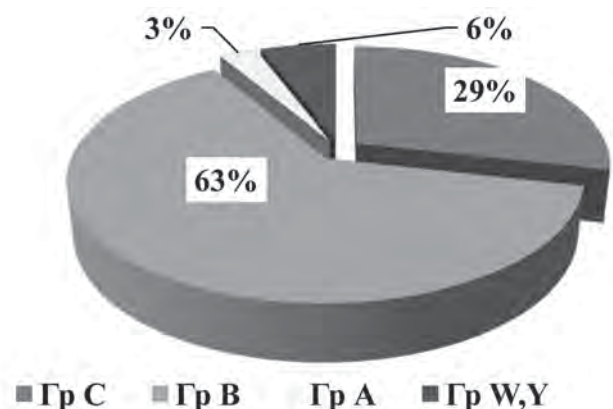


Рис. 5. Серогрупповой пейзаж N. meningitidis, вызывающих ГФМИ у наблюдаемых пациентов

Лидирующей клинической формой ГФМИ остается комбинированный вариант — сочетание менингококцемии с гнойным менингитом/менингоэнцефалитом (58%), регистрируемый во всех возрастных группах. Реже встречается «чистая» менингококцемия (33,3%) и гнойный менингит (8,8%). При этом, анализируя настоящий период, следует отметить тенденцию к снижению удельного веса сочетанных форм МИ (с 68% до 58%) при увеличении частоты «чистой» менингококцемии (с 17% до 33,3%) в сравнении с предыдущими годами (рис. 6).

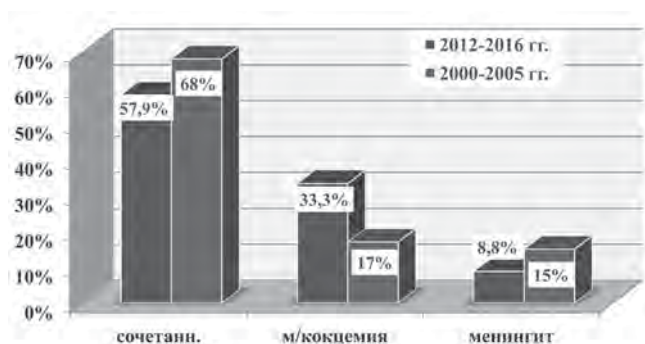


Рис. 6. Структура клинических форм ГФМИ

При анализе клинических особенностей ГФМИ установлено, что острый «классический» вариант развития болезни имел место у 90% больных. По-прежнему характерным является острейшее начало заболевания. Как правило, с первых часов болезни повышается температура до 39,5–40°C (72%), которая торпидна к назначению жаропонижающих средств, даже при снижении на 1–2°C через некоторое время она вновь достигает высоких цифр. Гипертермия сопровождается изменением поведения ребенка: нарушение сна, выраженное психомоторное возбуждение отмечено в 14% случаев, причем наиболее часто оно имело место у детей первого года жизни (38,9%). Однако в большинстве случаев у больных развивались вялость и адинамия (79%), которые у детей в возрасте 1–3 лет встречались в 100% случаев.

У 58% больных в начале заболевания появлялась рвота, которая в ряде случаев могла быть многократной. С первых часов болезни у половины пациентов (50,9%) отмечалась резкая гиперестезия ко всем видам раздражителей — дети становились чувствительными к громким звукам, свету, любым прикосновениям (попытка взять на руки, пеленание). У больных в возрасте до 1 года и 1–3 лет отмечался пронзительный «мозговой» крик либо монотонное постанывание в 58,6% и 38,4% случаев соответственно. Интенсивная головная боль диффузного распирающего характера, усиливаю-

щаяся при изменении положения тела, регистрировалась в 31,6% случаев, достоверно чаще у детей старше 3 лет (71,4%). На фоне дегидратирующей терапии через 2–3 дня головная боль уменьшалась и к 4–5-му дню болезни исчезала.

Патогномоничным симптомом менингококцемии и сочетанных вариантов ГФМИ является геморрагически-некротическая сыпь. У наблюдаемых нами больных сыпь, как правило, появлялась в первые сутки заболевания (96,5%), чаще в промежутке между 12 и 48 ч от начала болезни (36,8%), в первые 12 ч (24,5%), в 21% случаев высыпания появлялись в первые 5 ч заболевания. Раннее появление сыпи (в первые 5–8 ч), характерное для тяжелых гипертоксических форм МИ, отмечено преимущественно у детей первых 3 лет жизни (19%) и лишь у 1,7% детей в возрасте 4–7 лет. Сыпь располагалась на всех участках тела, но с большим постоянством на ногах и нижней части туловища (63%). При ГФМИ, сопровождающейся развитием септического шока (СШ) II–III степени, высыпания начинались с лица и верхней части туловища, а затем распространялись на конечности.

У большинства больных сыпь имела сочетанный характер, соединяя в себе элементы геморрагически-некротической и пятнисто-папулезной сыпи (49%). Для 38% детей была характерна типичная геморрагическая звездчатая сыпь с поверхностными или глубокими некрозами. В 13% случаев сыпь носила пятнисто-папулезный характер, и именно эти случаи представляли для врачей скорой помощи и участковых педиатров наибольшую трудность в распознавании МИ на догоспитальном этапе.

При этом особенностью современного периода является развитие у ряда наблюдаемых нами пациентов «атипичного» течения ГФМИ (5 случаев — 8,7%). В подобных случаях МИ развивалась подостро, когда на фоне стойкой гипертермии и отсутствия других патогномоничных признаков болезни через 13–14 ч с момента развития заболевания появлялась пятнистая сыпь, часто рассматриваемая медицинскими работниками как аллергическая реакция на жаропонижающие средства. Только на 3–4-е сутки заболевания на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки возникали классические геморрагически-некротические высыпания с одновременным развитием септического шока, что значительно затрудняло своевременную постановку диагноза.

По-прежнему наиболее частым осложнением ГФМИ является СШ, имеющий место у 60% наблюдаемых больных. Как и в предыдущие годы, преобладал СШ I степени (38%), реже регистрировался СШ II степени (27%), при этом удельный вес СШ III степени увеличился с 16% в 1991–2000 гг. до 35% в 2012–2016 гг. [6].

Экспертиза летальных исходов от ГФМИ позволила выявить ряд неблагоприятных факторов, которые должны заставить врача обратить особое внимание на данную категорию больных. Важнейшим фактором риска неблагоприятного исхода заболевания является возраст больного ребенка. В наших наблюдениях 58% (7 человек) от числа летальных исходов составили пациенты в возрасте 1–3 лет и 34% (4 человека) — дети первого года жизни. Следовательно, неблагоприятные исходы при ГФМИ по-прежнему наблюдаются у детей раннего возраста (92%).

Анализ показал, что в большинстве случаев (62%) родители обращались за медицинской помощью в первые 12 ч от начала заболевания, в 20% — на 2-е сутки болезни. Однако, несмотря на это, лишь 40% детей были госпитализированы при первом обращении, 50% — при повторном вызове скорой медицинской помощи, а в 10% случаев больные были госпитализированы после повторных вызовов и осмотров врачами скорой медицинской помощи или участковыми педиатрами.

Диагноз менингококковой инфекции на догоспитальном этапе в общей сложности был выставлен в 57% (7 чел.) анализируемых случаев, всем остальным больным (43%) выставлялись ошибочные диагнозы, чаще всего ОРВИ и кишечная инфекция.

Необходимо помнить, что чаще всего одновременно с симптомами менингококцемии (реже вслед за ее появлением) появляются признаки СШ, в ряде случаев шок может предшествовать высыпанию. Анализ 12 случаев летальных исходов больных с ГФМИ показал, что у 75% пациентов на догоспитальном этапе не только был установлен ошибочный диагноз (чаще всего «ОРВИ, гипертермический синдром»), но и имела место недооценка тяжести состояния и степени шока, что, в свою очередь, определяло назначение неадекватной неотложной помощи на догоспитальном этапе.

У всех умерших больных МИ сопровождалась развитием СШ III степени, в 50% случаев — отеком головного мозга со смещением мозговых структур и вклиниванием ствола мозга в большое затылочное отверстие. В подавляющем большинстве случаев (91%) смерть детей наступила в первые сутки заболевания, что свидетельствовало о молниеносном течении МИ, летальность при котором даже при своевременной диагностике и назначении адекватной тяжести медикаментозной терапии остается очень высокой [7].

Известно, что у реконвалесцентов, перенесших комбинированную форму МИ и чистого менингита, возможно развитие тяжелых резидуальных нарушений, приводящих пациентов к инвалидизации. Чаще всего регистрируются гипертензионно-гидроцефальный синдром, нейросенсорная тугоухость (3%),

лобно-мозжечковая атаксия (4,5%), резидуальная энцефалопатия (11,5%), симптоматическая эпилепсия (1,5%). При тяжелых вариантах менингококцемии могут развиваться глубокие некрозы, что формирует в дальнейшем кожные рубцы, ампутацию конечностей, что, в свою очередь, требует повторных пластических операций и протезирования [8].

В наших наблюдениях резидуальная энцефалопатия наблюдалась у 18% (8 чел.) больных, перенесших либо сочетанные варианты ГФМИ, либо чистый менингит. Энцефалопатия у таких пациентов в основном проявляется в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома — головная боль диффузного характера, периодические головокружения, снижение памяти, внимательности, быстрая утомляемость, а также задержка психического и моторного развития. Эти дети состоят на диспансерном учете и регулярно посещают невролога.

Нейросенсорная тугоухость в исходе ГФМИ была выявлена у 3 детей (7%), перенесших сочетанные формы заболевания в возрасте первых 3 лет. Одному ребенку был имплантирован кохлеарный аппарат.

Ампутация части стопы с сохранением пяточной кости за наблюдаемый период потребовалась в одном случае (1,7%) — 9-летнему мальчику, у которого ГФМИ протекала в форме изолированной тяжелой менингококцемии с развитием септического шока II степени, ДВС-синдрома и сухого некроза правой стопы.

Заключение

Эпидемическая ситуация по МИ в Красноярском крае в 2012–2016 гг. характеризуется признаками межэпидемического периода. Однако, несмотря на спорадический характер заболеваемости МИ, составляющей на 2016 г. 0,94 на 100 тысяч населения, у детей данный показатель в 4,5 раза превышает общепопуляционный (5,5). В группе повышенного риска по развитию ГФМИ по-прежнему находятся дети первых 3 лет жизни, на долю которых приходится 74% от общего числа заболевших детей до 14 лет. Отмечается некоторое «повзросление» МИ — в возрастной структуре уменьшилось количество детей первого года жизни (с 40% до 32%), при этом увеличился удельный вес детей 4–7 лет (с 7,5% до 14%) и 7–14 лет (с 7,9% до 12%) по сравнению с предыдущими десятилетиями. По-прежнему лидирующим серотипом среди лабораторно подтвержденных случаев является менингококк группы В (63%), при этом в последние годы отмечается рост заболеваний, вызванных менингококком группы С (29%) и W 135, Y (6%), характеризующихся крайней степенью тяжести и высокой летальностью. Прослеживается тенденция к снижению удельного веса сочетанных форм МИ при увеличении частоты «чистой» менингококцемии.

В последние годы отмечается «атипичное» течение ГФМИ, когда у детей на фоне стойкой гипертермии только на 3–4-е сутки заболевания появляются классические геморрагически-некротические высыпания, что значительно затрудняет своевременную постановку диагноза.

У реконвалесцентов, перенесших комбинированную форму МИ и «чистый» менингит, возможно развитие тяжелых резидуальных последствий, приводящих пациентов к инвалидизации: нейро-сенсорной тугоухости (7%), резидуальной энцефалопатии (18%), также возможно развитие глубоких некрозов, что в дальнейшем приводит к ампутациям конечностей и протезированию.

Снизить заболеваемость и смертность от ГФМИ, в том числе у детей раннего возраста, позволит использование поливалентных конъюгированных вакцин в потенциальных группах риска.

Литература

1. Ali A., Rabab Z J, Messonnier N. et al .Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. Pathog Glob Health. 2014 Jan; 108(1): 11 – 20.
2. Сафади, М.А. Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции: критическая оценка политики вакцинации / М.А. Сафади, Г. Макинтош // Педиатрическая фармакология. — 2012. — № 1. — С. 45–64.
3. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 2. — С. 15–20.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2016 году: Государственный доклад. — Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2017. — 274 с.
5. Менингококковая инфекция у детей: клиника, диагностика, лечение : учеб. пособие / Г.П. Мартынова [и др.]. — Красноярск: Изд-во КГМУ, 2009. — 214 с.

6. Менингококковая инфекция у детей: ошибки в диагностике и лечении, причины летальных исходов (сообщение 2) / Л.А. Гульман [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2008. — № 2. — С. 62–65.

7. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.

8. Приложение №1 к протоколу коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26.06.2014 №5.

References

1. Ali A., Rabab Z J, Messonnier N. et al .Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. Pathog Glob Health. 2014 Jan; 108(1): 11 – 20.
2. Safadi M.A. Jependemiologija i profilaktika meningokokkovej infekcii: kriticheskaja ocenka politiki vakcinacii / M.A. Safadi, E.D. G McIntosh // Pediatricheskaja farmakologija. — 2012. — № 1. — S. 45-64.
3. Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Koroleva M.A. Meningokokkovaya infektsiya i bakterialnye gnoynnye meningity v Rossiyskoy Federatsii: desyatiletnee epidemiologicheskoe nablyudenie// Epidem i infekts.bolezni. Aktualn. voprosy.-2013.- № 2.-s.15-20.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2016 году: Государственный доклад. Управление Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Krasnojarskomu kraju, 2017. 274 s.
5. Meningokokkovaya infekcija u detej: klinika, diagnostika, lechenie: ucheb. posobie / G.P. Martynova [i dr.]. — Krasnojarsk: izd-vo KGMU, 2009. — 214 s.
6. Meningokokkovaya infektsiya u detej: oshibki v diagnostike i lechenii, prichiny letal'nykh iskhodov (soobshchenie 2) / L.A. Gul'man, G.P. Martynova, T.S. Krivshich, I.A. Kutishcheva // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. — 2008. — № 2. — S. 62-65.
7. Meningokokkovaya infektsiya u detej. Rukovodstvo dlya vrachej / N.V. Skripchenko, A.A.Vilnits.-SPb.: Taktik-Studio.- 2015.-840s.
8. Prilozhenie №1 k protokolu Kollegii Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka ot 26.06.2014 №5.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: 8(391)224-32-95, e- mail: doc — martynova@yandex.ru

Кутищева Ирина Александровна — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-950-419-25-16, e- mail: iria24@mail.ru

Шпинева Полина Владимировна — студентка VI курса педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Душанина Марина Олеговна — студентка V курса педиатрического факультета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Белкина Анжелика Борисовна — заместитель главного врача по лечебной работе Краевой межрайонной детской клинической больницы №1; тел.: 8(391)224-33-05, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

Колодина Анна Алексеевна — главный врач Краевой межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-05, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

Бойцова Елизавета Борисовна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел: + 7-962-081-99-59, e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru

Алексеевко Анастасия Николаевна — врач-инфекционист Краевой межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: + 7-913-224-32-68.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМ АРТ, СОДЕРЖАЩИХ НИЗКИЕ ДОЗЫ ФОСФАЗИДА

Н.В. Сизова^{1,2}, И.О. Модестова¹, Ф.Ф. Шахова¹, Н.В. Коплевская³, О.А. Клиценко⁴, А.В. Кравченко⁵, О.Г. Юрин⁵, Д.А. Гусев¹

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Городская поликлиника № 95, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Evaluation of the efficacy and safety of the art regimens containing low doses phosphazid

N.V. Sizova^{1,2}, I.O. Modestova¹, F.F. Shakhova¹, N.V. Koplevskaya³, O.A. Klitsenko⁴, A.V. Kravchenko⁵, O.G. Yurin⁵, D.A. Gusev¹

¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

³City Polyclinic № 95, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁵Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

У 20 пациентов, получавших в составе схемы АРТ фосфазад в дозе 800 мг/сут, его суточная доза была снижена до 400 мг. У 19 из 20 пациентов снижение дозы было обусловлено развитием нежелательных явлений, связанных с терапией. После изменения суточной дозы фосфазида пациентов наблюдали в течение года. Снижение дозы фосфазида не привело к вирусологической неэффективности схемы АРТ и/или прогрессированию ВИЧ-инфекции. На фоне снижения дозы почти у всех пациентов наблюдали значительное улучшение самочувствия — уменьшение слабости, исчезновение тошноты и головной боли. Анализ лабораторных данных через 48 недель после изменения суточной дозы препарата также показал улучшение этих показателей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, фосфазад, иммунологическая, вирусологическая эффективность, нежелательные явления.

Abstract

In 20 patients, treated with regime of ART including phosphazid at a dose of 800 mg/day, his daily dose was reduced to 400 mg. In 19 of 20 patients the phosphazid' dose reduction was due to the development of adverse events related to therapy. After changing the phosphazid' daily dose the patients seen during the 1 year. Lowering the phosphazid' dose did not lead to virological failure of the regime of ART and/or progression of HIV-infection. On the background of lower doses in almost all patients observed a significant improvement in health- the reduction of weakness, disappearance of nausea and headaches. The analysis of laboratory data through 48 weeks after the change daily dose of the phosphazid also showed improvement in these indicators.

Key words: HIV-infection, ART, phosphazid, immunological, virological efficacy, adverse events.

Введение

Препарат фосфазад (ФАЗТ, торговое название «Никавир»®) с 1999 г. разрешен к применению на территории Российской Федерации, широко используется специалистами в клинической практике и до сих пор является единственным оригинальным отечественным препаратом для лечения ВИЧ-инфекции. ФАЗТ относится к классу нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ретровирусов и является аналогом пири-

мидинового нуклеозида 2'-дезоксиряда, тимидина, одного из компонентов ДНК.

По своей структуре фосфазад является фосфонатным производным зидовудина. После перорального приема ФАЗТ метаболизируется двумя путями одновременно: 1) одна его часть медленно гидролизруется в русле крови человека и в лейкоцитах непосредственно в АЗТ, который далее подвергается действию клеточных тимидинкиназы, тимидилаткиназы и неспецифической киназы,

последовательно метаболизируясь в дальнейшем путем фосфолирования с образованием моно-, ди- и трифосфатных соединений, конкурирующих, в свою очередь, с природным субстратом тимидин-трифосфатом за встраивание в цепи вирусной РНК-зависимой ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы), избирательно подавляя тем самым дальнейшую репликацию и рост вирусной ДНК; 2) другая часть ФАЗТ при попадании в клетку окисляется в азидотимидин-5'-фосфат, минуя таким образом первую стадию внутриклеточного фосфорилирования свободного АЗТ. Важным свойством ФАЗТ в первом варианте метаболического пути является его способность медленно дефосфорилироваться до АЗТ, при этом существенно улучшается фармакокинетический профиль азидотимидина по сравнению с пероральным приемом последнего, а значительное снижение $C_{\max}$ не приводит к уменьшению противовирусной активности но, напротив, уменьшает токсичность терапии. Указанные особенности фармакокинетики препарата позволяют пролонгировать интервалы между приемами лекарства, что, наряду с созданием пролекарственофовира — препарата Виреад®, — является ярким примером успеха и целесообразности направления создания депоформ известных антиретровирусных препаратов. В случае реализации второго альтернативного пути метаболизма ФАЗТ удастся существенным образом увеличить скорость замены природных нуклеозид-5'-трифосфосфатов на модифицированные нуклеозид-5'-трифосфаты, за счет чего лекарственный препарат становится более эффективным и позволяет добиваться хорошего клинического результата без увеличения доз, избегая таким образом возникновения побочных эффектов на фоне терапии. Поэтому применение ФАЗТ наиболее целесообразно в тех случаях, когда необходимо снизить токсическое действие антиретровирусной терапии. Конкурентная ингибирующая активность азидотимидинтрифосфата в отношении обратной транскриптазы ВИЧ примерно в 100 раз превосходит таковую для ДНК-полимеразы клеток человека. Таким образом, ФАЗТ не оказывает влияния на нормальный метаболизм организма человека. Препарат ФАЗТ выпускается в виде таблеток белого с желтым оттенком цвета, содержащих 200 мг или 400 мг действующего вещества [1, 2].

В течение последних 30 лет для лечения больных ВИЧ-инфекцией применяют антиретровирусную терапию (АРТ), которая позволяет не только сохранить жизнь пациентам, но и существенно повысить ее качество. В настоящее время рекомендуемые и альтернативные схемы АРТ первой линии включают не менее трех антиретровирусных препаратов, два из которых относятся к группе НИОТ. В российских и международных рекомендациях предпочтительные режимы АРТ содержат препараты из группы

НИОТ — тенофовир (ТДФ) или абакавир (АВС) в комбинации с эмтрицитабином (FTC) или ламивудином (ЗТС), поскольку эти сочетания препаратов присутствуют в виде фиксированных комбинаций, обладают минимальной токсичностью и кратностью приема 1 раз в сутки [3, 4]. В связи с тем, что АРТ назначают пациентам пожизненно, важным аргументом в выборе схемы первой линии является наличие сопутствующих заболеваний. Так, ограничением к применению ТДФ является нарушение функции почек (снижение скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин) и снижение минеральной плотности костной ткани, а АВС — наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и положительного результата теста на HLAB 5701 [5]. Присутствие в отечественных рекомендациях препарата фосфазад в схемах АРТ первой линии позволяет российским специалистам существенно расширить спектр терапевтических режимов и минимизировать вероятность развития нежелательных явлений (НЯ), обусловленных лечением [3].

Одной из наиболее важных задач АРТ является индивидуальный подбор схемы лечения, обладающей высокой терапевтической эффективностью, которая включает не только вирусологическую и иммунологическую эффективность режима терапии, но и хорошую и длительную безопасность лечения, не оказывающего влияния на качество жизни пациента. Терапевтическая эффективность схемы АРТ, наряду с удобством приема препаратов, способствует сохранению высокой приверженности пациентов лечению в течение длительного времени, и, таким образом, снижает риск развития устойчивости вируса к антиретровирусным препаратам [3,5].

В соответствии с инструкцией по применению препарата фосфазад его суточная дозировка может колебаться от 400 до 1200 мг. Как правило, пациентам назначают ФАЗТ в дозе 400 мг 2 раза в сутки или 200 мг 3 раза в сутки. Вместе с тем, при развитии НЯ, обусловленных приемом ФАЗТ, его суточная доза может быть снижена до 200 мг 2 раза в сутки [1, 2].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности режимов АРТ после снижения суточной дозы ФАЗТ с 800 мг до 400 мг у больных ВИЧ-инфекцией при развитии НЯ, обусловленных ФАЗТ, при вирусологической эффективности терапии.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте от 28 до 67 лет. Средний возраст составил $34,1 \pm 9,6$ лет, медиана 34,7 лет. 70% пациентов были моложе 40 лет. Среди больных было 14 женщин (70%) и 6 мужчин (30%). Путь инфицирования ВИЧ у 7 (35%) пациентов был половой, а у 13 (65%) — парентеральный при упо-

треблении психоактивных веществ. Длительность заболевания до назначения АРТ составляла от 3 до 8 лет. У 17 пациентов (85%) была установлена стадия вторичных заболеваний 4А, а у 3 больных (15%) — 4Б. На момент включения в исследования у всех больных отсутствовали клинические проявления вторичных заболеваний, т.е. имела место фаза ремиссии на фоне эффективной АРТ.

У 14 больных (70%) имело место сочетание ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов (у 9 человек — хронический гепатит С, у 3 — хронический гепатит В и у 2 человек — хронический гепатит смешанной этиологии (С + В)). Среди сопутствующих заболеваний у 2 пациентов был установлен диагноз гипертонической болезни, а у 4 — хронического гастрита.

До начала исследования пациенты получали АРТ в течение $3,4 \pm 1,3$ лет (от 1 до 6 лет, медиана 3 года). У 9 больных (45%) схема АРТ была первой назначенной схемой лечения, еще у 9 человек (45%) текущая схема АРТ была второй, а у 2 пациентов — 3 и 4 схемами АРТ соответственно. Таким образом, у 9 больных (45%) препарат ФАЗТ был частью впервые назначенной схемы АРТ (у 4 человек в комбинации с ингибиторами протеазы — ИП, а у 5 — с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы — ННИОТ). Остальные 11 пациентов уже получали 2 и более схемы АРТ, при этом до включения в исследование у всех больных изменяли схему лечения с заменой АЗТ на ФАЗТ вследствие развития НЯ. Из 11 больных у 7 пациентов (64%) АЗТ заменяли на ФАЗТ из-за развития анемии, у 2 — из-за гепатотоксичности, у 1 — липотрофии и 1 — тошноты. Последняя схема АРТ перед началом исследования у 1 больного включала ННИОТ, а у 10 — ИП (табл. 1).

На момент включения в исследование у всех 20 пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения тест-системой (у 16 — <40 копий/мл, у 4 — <150 копий/мл). Приверженность лечению у всех пациентов была хорошая.

У 19 из 20 пациентов (95%) основанием для снижения суточной дозы ФАЗТ было развитие НЯ, как правило, легкой степени выраженности. Лишь в 1 случае уменьшение суточной дозы ФАЗТ было обусловлено желанием пациента упростить схему лечения. У 7 из 19 больных (36,8%) имело место развитие анемии легкой степени выраженности (как единственного НЯ, так и в сочетании с другими НЯ). 13 пациентов (68,4%) предъявляли жалобы на тошноту и головную боль. У 3 больных (15%), страдавших, помимо ВИЧ-инфекции, хроническими вирусными гепатитами, регистрировали повышение уровней АлАТ 2–3 степени токсичности.

До начала исследования и через 48 недель после снижения суточной дозы ФАЗТ у пациентов оценивали клиническое состояние и лабораторные

показатели (параметры анализа периферической крови, биохимического анализа, количество CD4-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ) в соответствии с протоколами диспансерного наблюдения и лечения взрослых больных ВИЧ-инфекцией [3].

Таблица 1

Характеристика исследуемой группы на момент включения в исследование (n=20)

Параметры		n (%)
Пол	Мужчины	6 (30)
	Женщины	14 (70)
Возраст (годы)	Среднее	$34,1 \pm 9,6$
	Min-max	28-67
	Median	34,7
Длительность АРТ (годы)	Средняя	$3,4 \pm 1,3$
	Min-max	1,0 — 6,0
	Median	3,0
Количество схем АРТ	1 схема	9 (45%)
	2–4 схемы	11 (55%)
Схема АРТ: 2НИОТ +	ННИОТ	6 (30%)
	ИП	14 (70%)
CD4-лимфоциты (%)	Среднее	$26,6 \pm 9,0$
	Min-max	8-43
	Median	28
CD4-лимфоциты (клеток/мкл)	Среднее	396 ± 149
	Min-max	141 — 697
	Median	407
РНК ВИЧ (копий/мл)	$<40 — 150$	20 (100%)

Для анализа полученных в исследовании данных использовали программу STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Рассчитывали частотные характеристики качественных показателей и описательные статистики для количественных — средние значения, ошибки и среднеквадратические отклонения средних, минимумы, максимумы, медианы и квартили. Оценку динамики изучаемых показателей после 48 недель лечения выполняли с помощью критерия Знаков, критерия Вилкоксона и Фридмана.

Результаты и обсуждение

В результате снижения дозы ФАЗТ все пациенты отметили значительное улучшение самочувствия: уменьшение слабости, исчезновение тошноты и головной боли.

Среднее количество CD4-лимфоцитов увеличилось с 396 до 530 клеток/мкл (на 134 клетки/мкл, $p < 0,01$), а медиана — с 407 до 506 клеток/мкл (на 99 клеток/мкл). Если до начала исследования у 35% больных (7 человек) регистрировали количество CD4-лимфоцитов <350 клеток/мкл (median — 231

клетка/мкл), то спустя 48 недель — у 20% (5 человек, median — 282 клетки/мкл), что свидетельствует об иммунологической эффективности схемы АРТ, включающей сниженную суточную дозу ФАЗТ (рис. 1). У всех пациентов через 48 недель исследования уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения тест-системой — у 19 (95%) пациентов менее 20 копий/мл, у 1 — менее 50 копий/мл. Проведение статистического анализа с использованием критериев Знаков, Вилкоксона и Фридмана позволило обнаружить достоверное увеличение абсолютного количества CD4-лимфоцитов ($P<0,01$) и снижение уровня вирусной нагрузки ($P<0,05$) (рис. 2).

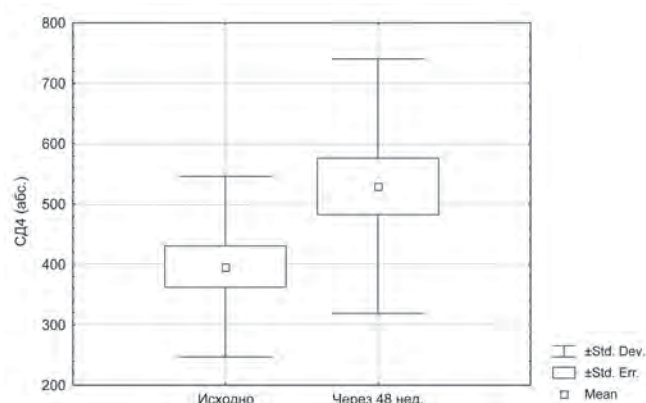


Рис. 1. Изменение количества CD4-лимфоцитов в процессе исследования

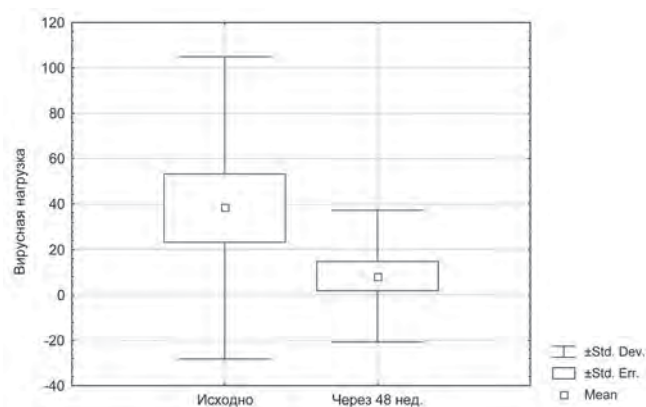


Рис. 2. Изменение уровня РНК ВИЧ в процессе исследования

В таблице 2 представлена динамика лабораторных показателей в процессе исследования. Через 48 недель после снижения дозы ФАЗТ не отмечено существенной динамики как средних показателей периферической крови, так и биохимических параметров. Вместе с тем, отмечено уменьшение доли больных с анемией (уровень $Hb < 120$ г/л) с 35% (7 пациентов) до 5% (1 больной, $p<0,05$) и некоторое снижение доли пациентов с повышенным уровнем АлАТ. Так, если до начала исследования уровни АлАТ превышали верхнюю границу нормальных значений у 8 больных (40%), то спустя 48 недель — у 6 пациентов (30%). Также зарегистрировано повышение медианы количества лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови (см. табл. 2). Содержание холестерина изменялось несущественно. Только у 1 больной (5%) 66 лет через 48 недель терапии было отмечено повышение уровня холестерина 1 степени токсичности.

У 7 из 20 больных (35%) снижение суточной дозы ФАЗТ было обусловлено наличием анемии легкой степени выраженности. Средний уровень гемоглобина был равен $110,6 \pm 5,2$ г/л (median — 1100 г/л). Среди пациентов с анемией все были женщины. У 6 женщин была установлена 4А стадия ВИЧ-инфекции, у 1 — 4Б стадия. У 3 женщин, помимо ВИЧ-инфекции, имели место хронические вирусные гепатиты. 5 из 7 пациенток (71,4%) принимали первую схему АРТ, а 2 — вторую схему лечения.

Через 48 недель после изменения схемы АРТ у всех больных с исходно сниженным содержанием гемоглобина отметили его увеличение (на 6–24 г/л), а среднее содержание Hb было равно $125 \pm 5,1$ г/л (median — 128 г/л). При использовании критериев Знаков, Вилкоксона и Фридмана увеличение уровня гемоглобина было достоверным ($P<0,05$). Лишь у 1 женщины в конце исследования сохранялась анемия легкой степени (Hb — 112 г/л; до начала исследования — 106 г/л).

В качестве группы контроля для 7 больных с анемией, развившейся на фоне ФАЗТ (вследствие чего суточная доза ФАЗТ была снижена в 2 раза), были выбраны 11 больных ВИЧ-инфекцией, у которых также имела место анемия на фоне ФАЗТ. Однако у этих пациентов ФАЗТ был заменен другим препаратом из класса НИОТ: у 3 из 11 пациентов ФАЗТ в схеме

Таблица 2

Изменение лабораторных показателей в процессе исследования

Показатели		До исследования	Через 12 месяцев
Гемоглобин, г/л	$M \pm \sigma$	$131,7 \pm 19,3$	$138,5 \pm 15,0$
	Min – max	104 – 168	112 – 168
	Median	134	135,5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$M \pm \sigma$	$3,6 \pm 0,5$	$3,7 \pm 0,4$
	Min – max	2,8 – 4,4	3,1 – 4,8
	Median	3,4	3,6

Показатели		До исследования	Через 12 месяцев
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$M \pm \sigma$	$203,3 \pm 76,8$	$207,6 \pm 70,0$
	Min – max	51 – 354	74 – 335
	Median	198	214,5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$M \pm \sigma$	$5,0 \pm 1,0$	$5,5 \pm 1,2$
	Min – max	3,0 – 7,0	3,3 – 7,6
	Median	4,65	5,70
Билирубин, мкмоль/л	$M \pm \sigma$	$13,7 \pm 9,4$	$17,1 \pm 9,4$
	Min – max	4,3 – 28,7	5,6 – 35,9
	Median	11,95	13,80
АЛАТ, ед/л	$M \pm \sigma$	$50,6 \pm 61,9$	$47,3 \pm 49,1$
	Min – max	5 – 270	11 – 209
	Median	25	29
Холестерин, ммоль/л	$M \pm \sigma$	$4,8 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,9$
	Min – max	3,2 – 6,0	3,2 – 7,5
	Median	4,90	4,95

АРТ был заменен абакавиром (АВС), у 3 — диданозином (ddI) и 4 — ставудином (d4T). Из 11 больных 7 были женщины (63,6%), средний возраст больных составил 40,4 года (табл. 3). У 8 из 13 пациентов была установлена стадия ВИЧ-инфекции 4А, у 1 — стадия 3 и у 2 — стадии 4Б и 4В. Среднее количество CD4-лимфоцитов у пациентов группы контроля на момент изменения схемы АРТ составляло $382,6 \pm 230,6$ клеток/мкл, у 45,5% больных (5 человек) уровень РНК ВИЧ был менее 20 копий/мл (см. табл. 3). У всех пациентов имела место анемия 1 степени токсичности, обусловленная лечением. Снижение уровня Hb у 2 больных отмечали через 1 месяц после начала АРТ, у 5 — через 2 месяца, а у 4 — через 3 месяца и позже. На момент изменения схемы АРТ средний уровень Hb был равен $102,9 \pm 6,9$ г/л (median — 104 г/л).

Таблица 3

Характеристики больных с анемией, получавших ФАЗТ

Показатели	Группа основная (n = 7)	Группа контроля (n = 11)
Женщины, n (%)	7 (100)	7 (63,6)
Возраст, средний (года)	34,7	40,4
Хронический гепатит, n (%)	3 (42,9)	6 (54,5)
CD4-лимфоциты (клеток/мкл)	$397,7 \pm 129,8$	$382,6 \pm 230,6$
Median	380	336
РНК ВИЧ < 20 копий/мл, n (%)	5 (71,4)	5 (45,5)
Hb при включении		
Среднее г/л	$110,6 \pm 5,2$	$102,9 \pm 6,9$
Min-max	104 – 118	85 – 110
Median	110	104
Hb через 48 недель		
Среднее г/л	$125,0 \pm 5,1$	$132,4 \pm 13,0$
Min-max	112 – 131	121 – 161
Median	128	126

Через 12 месяцев АРТ у всех больных группы контроля наблюдали прирост количества CD4+лимфоцитов и снижение уровня РНК ВИЧ, что свидетельствовало об эффективности лечения. Так, среднее количество CD4+лимфоцитов спустя 12 месяцев терапии составило $558,5 \pm 291,1$ клеток/мкл (median — 610 клеток/мкл). У 8 из 11 больных (72,7%) уровень РНК ВИЧ был менее 20 копий/мл, а у 3 пациентов — менее 200 копий/мл. В результате изменения схемы АРТ у всех больных группы сравнения отметили увеличение содержания гемоглобина крови. Через 12 месяцев после изменения схемы АРТ среднее содержание Hb крови составляло $132,4 \pm 13,0$ г/л (median — 126 г/л) и достоверно не отличалось от показателей основной группы (см. табл. 3) ($p > 0,05$). Таким образом, терапевтическая тактика при развитии анемии на фоне лечения ФАЗТ, основанная на снижении суточной дозы препарата, по эффективности была сопоставима с заменой ФАЗТ в схеме АРТ. При этом сохранение в составе схемы АРТ препарата (в данном случае ФАЗТ), к которому организм пациента полностью адаптировался, позволяет избежать развития новых НЯ. Так, из 8 пациентов группы контроля, которым ФАЗТ был заменен на ddI или d4T, у 4 имели место явления панкреатита.

В качестве примера эффективности тактики снижения суточной дозы ФАЗТ с целью купирования НЯ приводим клиническое наблюдение. Пациентка Г. 28 лет, диагноз ВИЧ-инфекции установлен в 2013 г. Заражение ВИЧ произошло половым путем. С 2015 г. стала предъявлять жалобы на слабость, частые ОРВИ. При осмотре отмечали появление орофарингиального кандидоза, снижение количества тромбоцитов. Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 4А, фаза прогрессирования в отсутствие АРТ: орофарингиальный кандидоз, тромбоцитопения.

Количество CD4+лимфоцитов — 589 клеток/мкл (27%), уровень РНК ВИЧ — 9414 копий/мл. Больной была назначена АРТ по схеме: ФАЗТ 400 мг 2 раза в день, ламивудин 150 мг 2 раза в день, лопинавир/ритонавир 200 мг/50 мг 2 таблетки 2 раза в день. На фоне лечения больная предъявляла жалобы на чувство слабости, тошноту. В анализе периферической крови была выявлена анемия легкой степени (уровень гемоглобина 104–108 г/л) и тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$). Количество CD4+лимфоцитов составляло 520 клеток/мкл, уровень РНК ВИЧ — менее 150 копий/мл. Через 48 недель лечения было принято решение о снижении дозы ФАЗТ до 400 мг/сут. Через 4 недели после снижения суточной дозы ФАЗТ самочувствие больной улучшилось, исчезли тошнота, слабость. Через 48 недель после изменения дозы ФАЗТ уровень гемоглобина увеличился до 127 г/л, тромбоцитов — до $111 \times 10^9/\text{л}$. Количество CD4+лимфоцитов составляло 772 клетки/мкл (28%), уровень РНК ВИЧ — менее 20 копий/мл.

Выводы

1. При развитии НЯ, обусловленных терапией ФАЗТ, возможно уменьшение дозы препарата с 800 мг/сут до 400 мг/сут без риска снижения вирусологической и иммунологической эффективности лечения, вне зависимости от класса третьего антиретровирусного препарата в составе схемы АРТ (ИП или ННИОТ).

2. Снижение дозы ФАЗТ до 400 мг/сут приводит к значительному улучшению клинических и гематологических проявлений НЯ, связанных с лечением.

3. При развитии анемии на фоне лечения ФАЗТ эффективность восстановления уровня гемоглобина при снижении в 2 раза суточной дозы пре-

парата была сопоставима с заменой ФАЗТ в схеме АРТ другим препаратом из группы ННИОТ.

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Никавир®. — М., 2010. — 3 с.
2. Кравченко, А.В. Фосфазид / А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. — 208 с.
3. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2016 / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 6, Приложение 1. — 112 с.
4. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>).
5. ВИЧ 2014/15 г. /под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М. 2014. — 924 с. www.hivbuch.de

References

1. Instruktziya po meditsinskomu primeneniyu preparata Nikavir®. -M.-2010.-3s.
2. Kravchenko A.V., Galegov G.A., Kanestri V.G. Phosphazid //M.: ID «MEDPRAKTIKA-M», 2017, 208 s.
3. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Yermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgildyan V.I., Kozyrina N.V., Buravtsova Ye.V., Narsiya R.S., Pokrovskaya A.V., Yefremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Khokhlova O.N., Voronin Ye.Ye., Afonina L.Yu., Vasileva I.A., Zimina V.N. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bolnykh VICH-infektsiy 2016. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. — 2016. — №6, Prilozhenie.-1-112 s.
4. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>).
5. VICH 2014/15 g. /pod red. K. Khoffman, Yu. K. Rokshtroh. — M. 2014. — 924 s. www.hivbuch.de

Авторский коллектив:

Сизова Наталия Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)407-83-35, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Могестова Ирина Олеговна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-940-48-11

Шахова Фанира Фатыховна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-981-834-45-37, e-mail: fani.shahova@yandex.ru

Коплевская Наталья Владимировна — заведующая отделением хронических вирусных инфекций Городской поликлиники № 95; тел.: 8(812)481-33-72, e-mail: nata.kaplevskaya.78@mail.ru

Клиценко Ольга Анатольевна — доцент Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: +7-921-326-72-01, e-mail: olk1@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н. профессор; тел.: +7-911-723-12-54, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Юрин Олег Геральдович — ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., тел.: +7-916-161-69-73, e-mail: oleg_gerald@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н. профессор; тел.: 8(812)2510853, e-mail: gusevden-70@mail.ru

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

З.А. Хохлова¹, О.А. Попова², К.И. Чуйкова³, В.Л. Якимов³, Ю.В. Минакова³, Е.И. Петрова³

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

² ООО «Газпром Трансгаз Томск» врачебный здравпункт «Кедровый» ЛПУМГ, Томск, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Infectious mononucleosis at children: features of the course of the disease depending on types of antiviral therapy

Z.A. Khokhlova¹, O.A. Popova², K.I. Chujkova³, V.L. Yakimov³, Yu.V. Minakova³, E.I. Petrova³

¹ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

² Gazprom Transgaz Tomsk LTd, medical health center «Kedrovyy» LPUMG, Tomsk, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Резюме

Цель: анализ динамики клинико-иммунологических показателей у детей с инфекционным мононуклеозом средней степени тяжести в острый период при лечении препаратами «Анаферон детский» и «Виферон» и в дальнейшем, в катамнезе, в течение 6 лет.

Материалы и методы: обследовано 187 детей. Было сформировано три группы: I группа (n=75) — пациенты, получавшие в острый период «Анаферон детский» и патогенетическую терапию, II группа (n=72) — «Виферон» и патогенетическую терапию, III группа (n=40) — только патогенетическую терапию.

Результаты: на фоне терапии «Анафероном детским» и «Вифероном» нормализация клинических симптомов и лабораторных показателей наступала быстрее по сравнению с группой детей, получавших только патогенетическую терапию. При наблюдении в катамнезе у всех детей был отмечен высокий показатель рецидивирующих заболеваний дыхательных путей вирусными инфекциями. Изменения в иммунологических показателях отмечались во всех трех группах на протяжении всего периода наблюдения.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, клиническая картина, иммунология, катамнез.

Введение

Актуальным для клинической практики является изучение инфекционного мононуклеоза (ИМ) как одного из наиболее распространенных заболеваний, возникающих вследствие заражения вирусами семейства Herpesviridae. Среди последних ведущее место в развитии данной патологии занимает вирус Эпштейна — Барр, при этом его доля в структуре респираторных инфекционных заболеваний неуклонно растет. Несмотря на то, что в

Abstract

Purpose: The article contains results of the comparative analysis of dynamics of immunological parameters in the clinical period at children with an infectious mononucleosis of moderate severity during the acute period at treatment by the drugs "Anaferon kids" and "Viferon" and further, in a catamnesis, within 6 years.

The materials and methods: In group of research was 187 children. Three groups were created: the I group (n=75) — the patients receiving during the acute period «Anaferon kids» and pathogenetic therapy, the II group (n=72) — «Viferon» and pathogenetic therapy, the III group (n=40) — only with pathogenetic therapy.

Results: Against the background of therapy with «Anaferon kids» and «Viferon» normalization of clinical symptoms and laboratory indicators came quicker in comparison with group of the children receiving only symptomatic therapy. At observation in a catamnesis, at all children the high rate of recurrent respiratory diseases was noted by viral infections. Changes in immunologic indicators became perceptible in all three groups throughout the entire period of observation.

Key words: infectious mononucleosis, clinical picture, immunology, catamnesis.

схемы лечения ИМ включены противовирусные и иммуномодулирующие препараты, в дальнейшем возможно развитие хронической формы заболевания и/или вторичного иммунодефицита.

Как и все герпес-вирусы, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) оказывает выраженное иммуносупрессорное действие [1, 2], вызывает нарушение иммунного ответа по клеточному и гуморальному типам, цитокинового статуса, факторов врожденной резистентности. ВЭБ обладает определенной

тропностью, избирательностью взаимодействия с клетками, что обуславливает заражение определенных типов клеток. Основными клетками-мишенями для ВЭБ являются В-лимфоциты [2–4]. Инфицированные вирусом В-клетки обладают способностью к неограниченной пролиферации и синтезируют большое количество гетерофильных антител. Вирус способен пожизненно персистировать в организме человека, что связано с индукцией иммунодефицитного состояния и интеграцией ДНК вируса в геном клеток [5–8]. Первичная ВЭБ-инфекция может протекать как бессимптомно, так и с клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза (ИМ) с развитием лихорадки, лимфоаденопатии, тонзиллита, гепато-спленомегалии и увеличением количества CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови [7, 8]. В дальнейшем, на протяжении всей жизни, наблюдается персистенция вируса в В-клетках памяти [5-8].

Исследованиями отечественных и зарубежных авторов установлено, что клиника хронической инфекции, вызванной ВЭБ, у взрослых характеризуется наличием длительных симптомов интоксикации, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, тонзиллита, аденоидита, у части больных — интерстициальной пневмонии, увеита, гепатита, патологии ЦНС [9,10]. Что же касается детей, то последствия ВЭБ-инфекции у них изучены недостаточно, и в доступной литературе имеются лишь единичные публикации [8,11].

Цель исследования — изучение клинко-иммунологических показателей у детей с острой формой инфекционного мононуклеоза при лечении препаратами «Анаферон детский» и «Виферон» и в дальнейшем в катамнезе в течение 6 лет.

Материалы и методы

Дизайн исследования включал подбор пациентов, формирование исследуемых групп, лечение и динамическое наблюдение.

Было выделено три группы наблюдения: I группу составили 75 детей, получавшие в острый период «Анаферон детский», патогенетическую и симптоматическую терапию, из них дети раннего возраста (от 1 года до 3 лет) составили 32 (42,6%), дошкольного (от 4 до 6 лет) — 21 (28%) и школьного возраста (от 7 до 14 лет) — 22 (29,3%). Во II группе состояло 72 пациента, получавших в острый период заболевания «Виферон», патогенетическую и симптоматическую терапию; из них в возрасте от 1 года до 3 лет — 29 (40,2%), в возрасте от 4 до 6 лет — 19 (26,3%) и от 7 до 14 лет — 24 (33,3%) ребенка. В III группу вошло 40 детей, получавших только патогенетическую и симптоматическую терапию. Эту группу составили 10 (25%) детей в возрасте от 1 года до 3 лет, 12 (30%) детей — от 4 до 6 лет и 18 (45%) — старше 7 лет.

В комплекс патогенетической терапии входило лечение антибактериальными и десенсибилизирующими препаратами; симптоматическое лечение: полоскание полости рта антисептическими растворами, орошение зева препаратом «Гексорал» и др., капли в носовые ходы — називин, альбуцид и другие. Пациенты не получали дополнительно стимуляторов интерферона и глюкокортикостероидов. Детям до 7 лет назначался «Виферон 1», старше 7 лет — «Виферон 2», два раза в день через 12 ч, в течение 10 дней. «Анаферон детский» назначался сублингвально по схеме: в первые сутки 8 таблеток (по 0,003): каждые 30 минут по 1 таблетке в течение 2 ч (5 таблеток), затем 3 таблетки до конца дня через равные промежутки времени, со второго дня — по 1 таблетке 3 раза в день. Курс лечения составлял 14 дней.

Дети всех 3 групп наблюдались в течение 6 лет. Для контроля лабораторных показателей было обследовано 20 практически здоровых детей. Во всех случаях было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: диагноз — инфекционный мононуклеоз средней степени тяжести, выставлялся на основании классификации инфекционного мононуклеоза по В.Н. Тимченко [12]; возраст больного — от 1 до 14 лет; положительные результаты теста в ПЦР на ДНК к ВЭБ; наличие IgM VCA (+) в сыворотке крови; полученный полноценный курс терапии препаратом «Анаферон детский» или «Виферон»; отсутствие хронических заболеваний; информированное согласие пациентов.

Критериями исключения из группы исследования стали пациенты с тяжелой и легкой формой ИМ; пациенты в возрасте до 1 года и старше 14 лет; наличие микст-инфекции; ВИЧ-инфекция; предшествующий прием противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, глюкокортикостероидов в течение последних 6 месяцев до поступления в стационар и в течение 6 лет с момента выписки; наличие других хронических соматических заболеваний и вирусных инфекций или описторхозной инвазии. Все пациенты в исследуемых группах наблюдались также через 1 и 6 месяцев после выписки. После 1-го года наблюдения и в дальнейшем количество обследуемых в группах начало сокращаться в связи с переездом на новое место жительства или присоединением других заболеваний (цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, описторхозной инвазии). Таким образом, через 1 год после выписки в I группе наблюдалось 62 ребенка, во II — 68, и в III — 35; через 3 года после выписки в I группе — 45 детей, во II — 40, в III — 28; через 6 лет после выписки в I группе — 32, во II — 30, в III — 22 ребенка.

Диагноз ИМ подтверждался серологически: методом ИФА (ELISA) с использованием тест-систем фирмы «Human» (Германия) определяли наличие специфических антител класса М (IgM) к капсидному антигену (VCA) ВЭБ и специфических антител класса G (IgG) к раннему (EA) и ядерному (NA-1) антигенам ВЭБ. Для выявления ДНК ВЭБ в слюне использовали метод ПЦР с применением набора реагентов фирмы «ДНК-технологии» (Москва). Всем больным в острый период, через 6 месяцев, через 1 год, 3 года и 6 лет после перенесенного заболевания в комплексе параклинического обследования проводили исследование общего и биохимического (билирубина, тимоловой пробы, активности трансаминаз) анализов крови, анализов мочи. Показатели клеточного и гуморального иммунитета определялись методом иммунофенотипирования мембранных антигенов кластеров дифференцировки лимфоцитов периферической крови: CD3+ (общие Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (Т-супрессоры), CD16+ (NK-клетки), CD20+ (В-лимфоциты). Концентрация иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1965 г.). Показатели иммунитета наблюдаемых детей сравнивались с нормами иммунологических показателей практически здоровых детей. Результаты исследований подвергались статистической обработке с помощью критерия Манна – Уитни. При нормальном распределении использовали методы параметрической статистики: t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты исследования обрабатывались с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

С первого дня поступления в стационар пациенты получали три разных вида терапии. При изучении клинической эффективности разных способов лечения оказалось, что в I группе пациентов температура нормализовалась на 1 день ($6,3 \pm 0,29$) раньше, чем во II группе ($7,4 \pm 0,1$) ($p < 0,05$) и на 4 дня раньше, чем в III группе пациентов ($10,5 \pm 0,6$) ($p < 0,05$). Симптомы интоксикации быстрее купировались у детей I и II групп по сравнению с III группой, что проявлялось улучшением самочувствия, аппетита, исчезновением бледности кожных покровов (рис. 1).

Статистически значимыми были сроки исчезновения симптомов адинамии: на 4 и на 3 дня раньше в I и во II группах ($7,6 \pm 0,51$ и $8,8 \pm 0,24$ день соответственно) по сравнению с III группой ($11,3 \pm 0,12$) ($p < 0,05$). Аппетит восстанавливался в среднем на 1 день раньше в I и во II группах детей, но разница

не была статистически достоверной для сравниваемых групп.

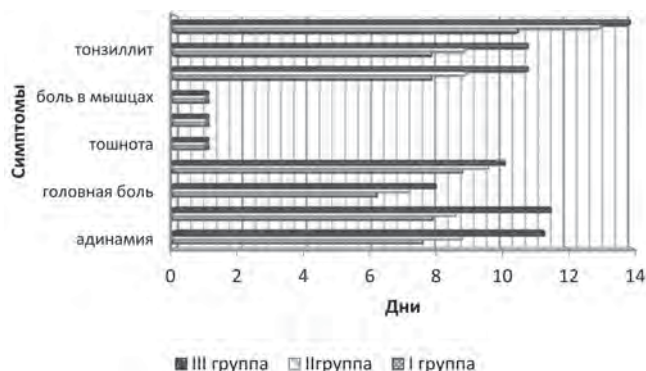


Рис. 1. Сроки исчезновения клинических проявлений в трех группах детей с инфекционным мононуклеозом средней степени тяжести при разных видах терапии (дни)

Уменьшение размеров шейной группы лимфоузлов происходило на 2,5 дня раньше в I группе ($10,5 \pm 0,14$) по сравнению со II ($13 \pm 0,10$) ($p < 0,05$) и на 3 дня — по сравнению с III группой ($13,5 \pm 0,24$) ($p < 0,05$) детей. Исчезновение симптомов тонзиллита отмечалось в I группе на 1 день раньше ($7,87 \pm 0,12$) по сравнению со II и на 3 дня раньше по сравнению с III группой ($8,9 \pm 0,12$ и $10,8 \pm 0,16$ день соответственно) ($p < 0,05$).

Гепатоспленомегалия отмечалась у всех пациентов при поступлении в стационар. Сокращение размеров печени наблюдалось в I группе на $9,5 \pm 0,37$ день, тогда как во II и III группах — на $10,4 \pm 0,1$ и $11,53 \pm 0,25$ ($p < 0,05$) дни соответственно. Сокращение размеров селезенки во всех 3 группах наступало на 5–7-й день лечения, но не было статистически значимым для сравниваемых групп.

Необходимо отметить, что динамика клинических симптомов внутри групп исследования не имела выраженных отличий в зависимости от возраста пациентов.

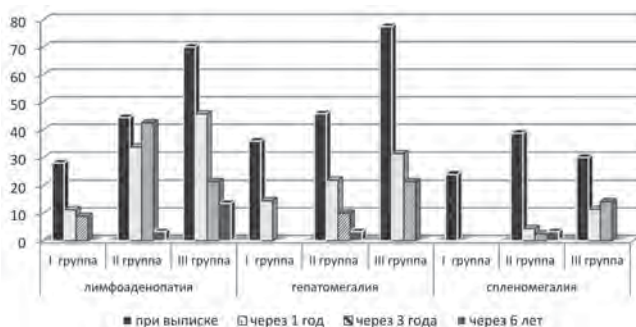


Рис. 2. Клинические симптомы у пациентов с перенесенным инфекционным мононуклеозом с различными видами терапии в катамнезе (%)

Как следует из рисунка 2, лимфоаденопатия регистрировалась у части детей во всех трех группах, как при выписке, так и после неё на протяжении 6 лет наблюдения. Гепатомегалия наблюдалась при выписке у ряда пациентов всех трех групп; наибольший процент больных с гепатомегалией отмечался в III группе наблюдения (89%) (см. рис. 2). Через 1 месяц после выписки из стационара симптом гепатомегалии сохранялся в I группе у 20%; во II группе — у 30%; а в III группе — у 66% обследуемых. К трем годам наблюдения гепатомегалия регистрировалась только у пациентов II (26%) и III (27%) групп. Спленомегалия через месяц после выписки из стационара определялась в I и II группах у 10% пациентов, а в III группе — у 14%. Через 1 год наблюдения в I группе пациентов симптома спленомегалии не наблюдалось, тогда как у пациентов II и III групп спленомегалия сохранялась до 3 лет наблюдения (в 4% и 8% случаев соответственно) (см. рис. 2).

При наблюдении в катамнезе у всех детей был отмечен достаточно высокий показатель рецидивирующих заболеваний дыхательных путей вирусными инфекциями. Так, частота возникновения ОРВИ в среднем составляла от 7 до 9 раз в год. По клиническим проявлениям ОРВИ носили затяжной характер, с выраженной интоксикацией, лимфопролиферативным и ринофарингиальным синдромами, часто с наслоением бактериальной инфекции.

В катамнезе во всех трех группах детей, независимо от возраста, помимо частых простудных заболеваний, регистрировались тонзиллит и проявления аллергии, при этом у детей в возрасте от 7 до 14 лет тонзиллит приобретал хронический характер у большего процента детей. В возрасте от 4 до 6 лет у одного ребенка из II и одного ребенка из III группы была зарегистрирована бронхиальная астма через 1 год после перенесенного острого ИМ. В III группе обследуемых у 1 ребенка в возрасте 3 лет и 1 ребенка в возрасте 8 лет был диагностирован пиелонефрит. Пиелонефрит и бронхиальная астма носили хроническое течение, регистрировались в течение всех 6 лет наблюдения.

При анализе биохимических показателей крови в группах лечения с применением «Анаферона детского» и «Виферона» и в группе только с патогенетической терапией статистически значимых различий выявлено не было ($p \geq 0,05$). При поступлении во всех трех группах отмечалось умеренное повышение АЛТ, АСТ и тимоловой пробы по сравнению с нормой ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$; $p_3 < 0,05$). Пациентов с желтушной формой и повышенным билирубином в обследуемых группах не было. При выписке повышенные значения АЛТ сохранялись в I группе у 6% детей, во II группе у 8%, в III группе у 14% пациентов; данное соотношение наблюдалось

и через 6 месяцев после выписки из стационара. Через 1 год после выписки во всех трех группах содержание АЛТ регистрировалось в пределах нормы. Показатели АСТ также были умеренно повышены при поступлении у детей всех трех групп, но выраженных различий в показателях разных групп не было обнаружено ($p \geq 0,05$). При выписке повышенные значения АСТ регистрировались чаще у реконвалесцентов III группы (37%) по сравнению с I (6%) и II (9%) группами детей. Нормализация показателей у всех детей наступала только через 1 год после выписки из стационара.

При анализе основных показателей периферической крови (рис. 3) установлено, что лейкоцитоз регистрировался до 1 года наблюдения во всех сравниваемых группах (I — у 32%, II — у 38% и III — у 34%). Через 3 года после выписки из стационара повышенное содержание лейкоцитов наблюдалось только у детей II (3%) и III (5%) групп, а через шесть лет лейкоцитоз продолжал регистрироваться у 2% детей III группы наблюдения. Относительный лимфоцитоз сохранялся у пациентов во всех трех группах до 1 года после выписки из стационара (I — у 14%, II — у 36% и III — у 28%), тогда как через 3 года лимфоцитоз определялся только у 8% детей III группы. Снижение показателей СОЭ было отмечено раньше в I и II группах по сравнению с III группой пациентов ($6,2 \pm 0,27$ день; $7,7 \pm 0,31$ день; $10,4 \pm 0,55$ день ($p < 0,05$) соответственно), однако нормализация СОЭ у всех детей наблюдалась только через 1 год после острого периода заболевания.

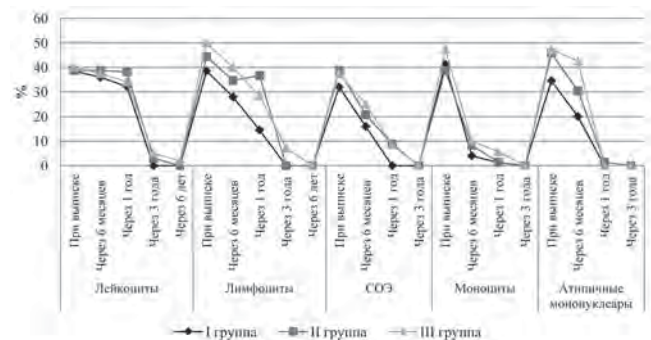


Рис. 3. Динамика показателей гемограммы у детей в течение 3 лет после острого периода болезни

Статистически значимым оказалось также более быстрое снижение числа атипичных мононуклеаров на фоне лечения с применением «Анаферона детского» по сравнению с группой получавших «Виферон» и группой только с патогенетической терапией ($7,2 \pm 0,29$, $7,5 \pm 0,27$ и $8,6 \pm 0,32$ дней соответственно ($p < 0,05$)). Во всех трех группах нормализация числа моноцитов и атипичных мононуклеаров крови происходила только через 1 год после выписки из стационара.

Большой интерес представляют изменения показателей ПЦР в слюне и специфических иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови к ВЭБ. При поступлении у всех детей регистрировались положительные результаты ПЦР и IgM к ВЭБ. Через 1 месяц после выписки анализ ПЦР в I группе оказался положительным у 32%, во II группе — у 35% и в III группе — у 49% наблюдаемых детей. Через 1 год после выписки из стационара положительный анализ ПЦР отмечался в I группе у 11%, во II — у 15% и в III — у 29%. Аналогичные изменения выявлены и при определении у обследуемых IgM к ВЭБ. На 3-й год наблюдения ДНК ВЭБ в ПЦР не выявлялась, а IgM наблюдались только во II и в III группах у 7% и у 12% детей соответственно. Через 6 лет после перенесенного заболевания во всех трех группах детей отмечались отрицательные результаты ПЦР и IgM, за исключением 4 (18%) детей III группы. Поздние IgG во всех трех группах стали регистрироваться через 1 месяц после выписки и наблюдались в течение 6 лет, статистически значимых различий в группах сравнения не установлено ($p \geq 0,05$).

С учетом возрастных особенностей иммунного статуса у детей, при анализе результатов показателей пациенты были распределены в возрастные подгруппы от 1 года до 6 лет и от 7 до 14 лет. В острый период ИМ при поступлении в стационар, во всех случаях определялся дисбаланс состояния Т-клеточного звена иммунитета.

При поступлении у всех пациентов отмечалось увеличение количества CD3+ клеток (табл.) по сравнению с показателями практически здоровых детей. В группе от 1 до 6 лет показатель нормализовался через 1 месяц от начала заболевания, и при дальнейшем наблюдении в течение 6 лет CD3+ клетки оставались в пределах нормы во всех 3 группах обследуемых. У детей в возрасте от 7 до 14 лет через 1 месяц после перенесенного заболевания отмечалось снижение количества

CD3+ клеток во всех трех группах, при этом статистически значимых различий между обследуемыми группами не было ($p \geq 0,05$). Нормализация количества CD3+ клеток во всех трех группах наблюдалась через 6 месяцев после выписки, и их содержание оставалось в пределах нормы в течение 6 лет наблюдения.

Количество CD4+ клеток (Т-хелперов) при поступлении у всех детей, независимо от возраста, было значительно снижено по сравнению с показателями практически здоровых детей ($p < 0,05$) (см. табл.). В группе от 1 до 6 лет только после 3 лет наблюдения отмечено повышение количества CD4+ клеток по сравнению с показателями практически здоровых детей, но статистических различий между группами также не было отмечено ($p \geq 0,05$). У детей в возрасте от 7 до 14 лет во всех трех группах нормализация показателей CD4+ клеток наступила через 1 год наблюдения. Через 3 и 6 лет после выписки регистрировалось умеренное повышение уровня CD4+ клеток по сравнению с показателями практически здоровых детей, при этом наиболее приближенным к норме оказалось количество CD4+ клеток в I и II группах, по сравнению с III группой обследуемых.

Уровень CD8+ клеток (Т-киллеры) при поступлении во всех трех группах, вне зависимости от возраста, был значительно повышен по сравнению с показателями практически здоровых детей ($p < 0,05$) (см. табл.). В возрасте от 1 до 6 лет через 6 месяцев после выписки регистрировалась нормализация уровня CD8+ клеток во всех трех группах. Через 1 год и в дальнейшем в течение всего периода наблюдения во всех трех группах обследуемых отмечалось снижение показателей CD8+ клеток по сравнению с данными практически здоровых детей, но статистически значимых межгрупповых отличий не выявлялось ($p \geq 0,05$). У детей в возрасте от 7 до 14 лет при выписке уровень CD8+ клеток также оставался повышенным. Нормализация по-

Таблица

Иммунологические показатели у детей с острым инфекционным мононуклеозом при поступлении ($M \pm m$)

Группы/показатели	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %	CD16+, %	CD20+, %	IgA, г/л	IGM, г/л	IgG, г/л
Группа от 1 года до 6 лет	67,5 $\pm$ 0,23*	20,3 $\pm$ 1,5*	42,8 $\pm$ 2,01*	24,9 $\pm$ 4,32*	16,4 $\pm$ 1,13*	0,9 $\pm$ 0,23	2,34 $\pm$ 0,07*	19,29 $\pm$ 0,15*
Контрольная группа, от 1 года до 6 лет	60,1 $\pm$ 2,10	35,64 $\pm$ 1,05	28,64 $\pm$ 0,96	15,27 $\pm$ 1,68	18,45 $\pm$ 1,26	1,3 $\pm$ 0,28	0,77 $\pm$ 0,09	14,96 $\pm$ 1,17
Группа от 7 до 14 лет	63,5 $\pm$ 1,23*	21,0 $\pm$ 2,32*	52,5 $\pm$ 0,34*	18,9 $\pm$ 1,56*	14,2 $\pm$ 1,4*	1,2 $\pm$ 0,1	2,12 $\pm$ 1,2*	17,9 $\pm$ 3,6*
Контрольная группа, от 7 до 14 лет	57,73 $\pm$ 2,10	45,64 $\pm$ 1,05	28,64 $\pm$ 0,96	12,27 $\pm$ 1,68	16,05 $\pm$ 1,32	1,0 $\pm$ 0,28	0,9 $\pm$ 0,09	10,20 $\pm$ 2,17

* — статистически значимые различия с показателями практически здоровых детей ($p < 0,05$).

казателя регистрировалась через 1 месяц после выписки в I группе ($27,75 \pm 1,46$), тогда как во II и III группах количество CD8+ клеток оставалось выше по сравнению с показателями практически здоровых детей ($30,35 \pm 2,39$ и $31,09 \pm 1,89$ соответственно) ($p < 0,05$). Через 1 год после перенесённого заболевания уровень CD8+ клеток у детей трех групп был в пределах возрастной нормы. При наблюдении от 3 до 6 лет после выписки вновь отмечалось некоторое снижение CD8+ клеток у всех обследуемых по сравнению с показателями практически здоровых детей ($p < 0,05$), однако статистически значимых различий между показателями в группах выявлено не было.

При поступлении количество CD20+ клеток (В-лимфоцитов) было снижено у всех обследуемых детей всех возрастов (см. табл.). В возрастной группе от 1 года до 6 лет при выписке из стационара уровень CD20+ клеток был повышен, через 1 месяц после выписки во всех обследуемых группах показатели стали близки к норме и сохранялись на нижних границах в течение всего периода наблюдения, но не отличались при межгрупповом сравнении ($p \geq 0,05$). В возрасте от 7 до 14 лет через 1 месяц показатели CD20+ клеток имели тенденцию к нормализации и сохранялись на этом уровне в течение всего периода наблюдения; статистических различий между группами сравнения не было.

Количество CD16+ клеток (натуральных киллеров) при поступлении у всех детей было значительно повышено по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,05$) (см. табл.). У пациентов в возрасте от 1 года до 6 лет через 1 месяц уровень CD16+ клеток оставался значительно повышенным во II и III группах ($22,45 \pm 1,86$ и $24,64 \pm 2,19$), а в I группе определялась нормализация показателей ($16,05 \pm 1,63$) ($p < 0,05$). Следует отметить, что через 6 месяцев наблюдалось снижение количества CD16+ клеток во всех трех группах, которое и сохранялось в течение 6 лет наблюдения. У детей от 7 до 14 лет показатели CD16+ клеток оставались повышенными в течение месяца после выписки во всех трех группах по сравнению с показателями здоровых детей ($p < 0,05$), тогда как через 6 месяцев также имело место снижение уровня CD16+ клеток во всех трех группах, которое сохранялось до 6 лет наблюдения, при этом статистических различий между показателями сравниваемых групп не было ($p \geq 0,05$).

У детей во всех группах сравнения и возрастных подгруппах при поступлении имело место повышение уровней IgG и IgM по сравнению со здоровыми детьми (см. табл.). В возрасте от 1 до 6 лет IgG нормализовались уже через 1 месяц после выписки и сохранялись в пределах возрастной нормы на протяжении всего периода наблюдения. Нормализация показателей IgM во всех трех груп-

пах происходила через 1 год наблюдения, статистически значимых различий между группами не наблюдалось. У детей в возрасте от 7 до 14 лет нормализация показателей IgG и IgM наступала уже через 1 месяц после перенесенного заболевания, и в дальнейшем они не отличались от показателей практически здоровых детей в течение 6 лет, статистически значимых отличий между сравниваемыми группами не было.

Таким образом, в острый период ИМ иммунологические изменения характеризуются повышением количества CD3+, CD8+, CD16+ и снижением CD4+, CD20+. Через 6 лет наблюдения в возрастной группе 1–6 лет регистрируется сниженный уровень CD8+, CD16+ и повышенный уровень CD4+. В группе детей 7–14 лет также отмечается снижение показателей CD8+, CD16+ и повышение CD4+, но отклонения от нормы менее выражены, чем в младшей возрастной группе. Снижение показателей IgM и IgG при поступлении отмечается у детей всех возрастов во всех трех группах, нормализация наблюдается через 1 месяц. Исключением является уровень IgM в младшей возрастной группе, показатели которого приходят в норму только через 1 год после перенесенного заболевания.

Выводы

1. У детей с острым инфекционным мононуклеозом при проведении терапии с применением «Анаферона детского» и «Виферона» отмечается более быстрое исчезновение ряда клинических симптомов и нормализация лабораторных показателей по сравнению с больными, получавшими только патогенетическую терапию, при этом наиболее эффективным в этот период оказалось лечение «Анафероном детским».

2. При наблюдении в течение 6 лет после выписки трех групп детей, получавших в острый период три разных вида терапии, оказалось, что более раннее исчезновение клинических проявлений (лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия), нормализация лабораторных показателей (гематологических показателей, уровня аминотрансфераз, негитивация ПЦР) выявляются у детей, получавших «Анаферон детский». При наблюдении в катамнезе в группе детей, получавших терапию «Анафероном детским», по сравнению с лечением «Вифероном» и только патогенетической терапией, несколько реже регистрировались острые вирусные инфекции с затяжным течением, а также и другие заболевания неинфекционной этиологии.

3. На фоне терапии «Анафероном детским» и «Вифероном» в течение первого года наблюдения динамика нормализации иммунологических показателей была более выражена, чем в группе детей только с патогенетической и симптоматической

терапией. В катамнезе от 1 года до 6 лет наблюдения изменения иммунологических показателей были схожи во всех трех группах исследования, однако наибольшие отклонения от показателей практически здоровых детей наблюдались в III группе.

4. Анализ разных видов терапии инфекционного мононуклеоза средней степени тяжести у детей позволяет сделать заключение о клинической эффективности и обоснованности включения в схемы лечения «Анаферона детского» и «Виферона».

Литература

1. Крамарев, С.А. Герпесвирусные инфекции у детей / С.А. Крамарев // *Medicus Amicus*. — 2003. — № 4. — С. 8–9. — <http://www.medicusamicus.com>
2. Блохина, Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний / Е.Б. Блохина // *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 65–70.
3. Железникова, Г.Ф. Апоптоз и иммунный ответ у детей с острым инфекционным мононуклеозом / Г.Ф. Железникова [и др.] // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2000. — № 4. — С. 87–94.
4. Уразова, О.И. Субпопуляционный состав и метаболизм лейкоцитов при инфекционном мононуклеозе у детей / О.И. Уразова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2004. — № 4. — С. 17–21.
5. Cohen J.I. Epstein — Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2000Aug; 343(7):481-92.
6. Neuhierl B., Feederle R., Hammerschmidt W., Delecluse H.J. Glycoprotein gp110 of Epstein — Barr virus determines viral tropism and efficiency of infection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2002Nov 12; 99(23):15036-41.
7. Леенман, Е.Е. О роли вируса Эпштейна — Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация in situ) исследование / Е.Е. Леенман [и др.] // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2003. — № 3. — С. 61–64.
8. Симованьян, Э.Н. Хроническая Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей / Э.Н. Симованьян, Л.П. Сизыкина, А.М. Сарычев // *Доктор.Ру*. — 2006. — № 2. — С. 34–42.
9. Гилева, Р.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, обусловленного вирусом Эпштейна — Барр / Р.А. Гилева [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 95, № 5. — С. 722–725.
10. Хохлова, З.А. Комплексная оценка специфического иммунного ответа к вирусу Эпштейна — Барр при инфекционном мононуклеозе / З.А. Хохлова [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. — 2016. — Т. 10, № 4. — С. 505–507.

11. Чуйкова, К.И. Совершенствование терапии инфекционного мононуклеоза у детей / К.И. Чуйкова, О.А. Попова // *Детские инфекции*. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 48–51.

12. Тимченко, В.Н. Инфекционные болезни у детей : учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов / В.Н. Тимченко, Л.В. Быстрыкова. — СПб.: СпецЛит, 2001. — С. 198–201.

References

1. Kramarev S.A. Gerpесvirusnye infektsii u detey // *Medicus Amicus*. — 2003. — № 4. — S. 8-9: <http://www.medicusamicus.com>
2. Blokhina E.B. Rol latentnoy infektsii, vyzvanoy virusom Epshteyna — Barr, v razvitii limfoproliferativnykh zabolevaniy // *Voprosy gematologii, onkologii i immunopatologii v pediatrii*. — 2003. — T. 2, № 3. — S. 65-70.
3. Zheleznikova G.F. Apoptoz i immunnyy otvet u detey s ostrym infektsionnym mononukleozom / Zheleznyakova G.F., Vasyakina L.I., Monakhova N.E i dr. // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. — 2000. — № 4. — S. 87-94.
4. Urazova O.I. Subpopulyatsionnyy sostav i metabolismm leykotsitov pri infektsionnom mononukleoze u detey/ Urazova O.I. i dr. // *Infektsionnye bolezni*. — 2004. — № 4. — S. 17-21.
5. Cohen J.I. Epstein — Barr virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2000Aug; 343(7):481-92.
6. Neuhierl B., Feederle R., Hammerschmidt W., Delecluse H.J. Glycoprotein gp110 of Epstein — Barr virus determines viral tropism and efficiency of infection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2002 Nov 12; 99(23):15036-41.
7. Leenman E.E. O roli virusa Epshteyna — Barr v patogeneze limfogranulematoza. Immunogistokhimicheskoe i molekulyarno-biologicheskoe (gibridizatsiya in situ) issledovanie / Leenman E.E., Afanas'ev B.V., Pozharisskiy K.M., Denisenko B.B. // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. — 2003. — № 3. — S. 61-64.
8. Simovan'yan E.N. Khronicheskaya Epshteyna — Barr virusnaya infektsiya u detey/ Simovan'yan E.N., Sizyakina L.P., Sarychev A.M. // *Doktor.Ru*. — 2006. — № 2. — S. 34-42.
9. Gileva R.A. Kliniko — laboratornaya kharakteristika infektsionnogo mononukleozа, obuslovlennogo virusom Epshteyna — Barr / Gileva R.A., Khokhlova Z. A., Chechet Yu.S., Arsenenko A.S. i dr. // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. — 2014 — T.10, № 4 — S. 505 — 507.
10. Khokhlova Z. A. Kompleksnaya otsenka spetsificheskogo immunnogo otveta k virusu Epshteyna — Barr pri infektsionnom mononukleoze / Khokhlova Z. A., Gileva R. A., Sereda T. V., Nikolaeva N. A. // *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. — 2016 — T.10, № 4 — S. 505 — 507.
11. Chuykova K.I. Sovershenstvovanie terapii infektsionnogo mononukleozа u detey / Chuykova K.I., Popova O.A. // *Detskie infektsii*. — 2012. — T. 11, № 4. — S. 48-51.
12. Timchenko V.N. Infektsionnye bolezni u detey: Ucheb-nik dlya pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh vuzov / Timchenko V.N., Bystryakova L.V. — SPb.: Spets.Lit., 2001. — S.198 -201.

Авторский коллектив:

Хохлова Зинаида Александровна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: 8(3843)45-48-73, 8(3843)72-35-41, e-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Попова Оксана Александровна — заведующая врачебным здравпунктом «Кедровый» Томского ЛПУМГ ООО «Газпром Трансгаз Томск»; тел.: 8(3822)27-35-13, + 7-913-872-05-30, e-mail: kolina-poa@yandex.ru

Чуйкова Кира Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: inffpk@mail.ru

Якимов Виктор Лаврентьевич — доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822) 41-98-28, e-mail: inffpk@mail.ru

Минакова Юлия Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822) 41-98-28, e-mail: inffpk@mail.ru

Петрова Екатерина Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: inffpk@mail.ru

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА А У ПАЦИЕНТОВ С МАРКЕРАМИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко^{1,2}, А.Д. Бушманова^{1,2}, А.А. Сухорук^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Clinico-laboratory characteristics of hepatitis A in patients with markers of hepatitis B virus

E.V. Esaulenko^{1,2}, A.D. Bushmanova^{1,2}, A.A. Sukhoruk^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: охарактеризовать современные тенденции клиники гепатита А у взрослых пациентов с маркерами вируса гепатита В.

Материалы и методы: обследовано 124 пациента с диагнозом гепатит А, госпитализированных в 2012–2015 гг. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. Диагноз гепатита А и хронического гепатита В устанавливали на основании клинико-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами лабораторного исследования. Были выделены две группы пациентов: 1 группа – пациенты с гепатитом А в виде моноинфекции ($n=85$), 2 группа – пациенты, у которых гепатит А протекал на фоне хронического гепатита В ($n=39$).

Результаты: анализ возрастной структуры выявил, что во второй группе пациенты были старше, чем в первой. Анализ гендерной структуры установил одинаковое соотношение женщин и мужчин (51,0 % и 49,0 % соответственно; $p > 0,05$) в 1 группе, тогда как во 2 группе выявлено преобладание женщин (64,0 % и 36,0 % соответственно; $p=0,001$). Для пациентов 2 группы были более характерны общая слабость, снижение аппетита и лихорадка. Кожный зуд чаще отмечался в первой группе. Сравнительный анализ двух вариантов гепатита А показал, что для моноинфекции более характерно легкое течение заболевания (47,0 % и 18,0 % соответственно; $p=0,001$). Тяжелая форма заболевания чаще развивалась у пациентов второй группы (28,0 % и 13,0 % соответственно; $p=0,02$). Длительность госпитализации пациентов и продолжительность желтушного периода были дольше при гепатите А на фоне хронического гепатита В вне зависимости от степени тяжести.

Заключение: современный гепатит А в трети случаев сочетается с хроническим гепатитом В у лиц старше 40 лет, характеризуется большей частотой встречаемости тяжелых желтушных форм с выраженным цитолитическим синдромом и требует длительной госпитализации, что сопровождается значительным экономическим ущербом.

Ключевые слова: гепатит А, хронический гепатит В, суперинфицирование, клиническая картина.

Abstract

Aim: To characterize the modern trends of the hepatitis A clinic in adults with markers of the hepatitis B virus.

Materials and methods: The study included 124 patients with hepatitis A, were hospitalized in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in the period from 2012 to 2015. Diagnosis of hepatitis A and chronic hepatitis B was established on the basis of clinical and epidemiological criteria, confirmed by the results of a laboratory study. Two groups of patients were identified: 1 group – patients with hepatitis A as a monoinfection ($n=85$), 2 group – patients who had hepatitis A on a background of chronic hepatitis B ($n=39$).

Results: An analysis of the age structure revealed that patients of the second group were older than the first. The analysis of gender structure established the same ratio of women and men (51,0 % and 49,0 %, respectively, $p > 0,05$) in the first group, in the second group the prevalence of women was found (64,0 % and 36,0 % respectively; $p=0,001$). General weakness, decreased appetite, and fever were more common for patients in the second group. Skin pruritus was more often in the first group. A comparative analysis of the two variants of hepatitis A showed that monoinfection of hepatitis A often occurs in mild form (47,0 % and 18,0 %, respectively, $p=0,001$). The severe form of the disease developed more often in patients of the second group (28,0 % and 13,0 %, respectively, $p=0,02$). Duration of hospitalization of patients and duration of icteric period was longer for hepatitis A on a background of chronic hepatitis B, regardless of the degree of severity.

Conclusion: Modern hepatitis A in a third of cases is combined with chronic hepatitis B in people older than 40 years, and characterized by a higher frequency of severe icteric forms with severe cytolytic syndrome and requires a long hospitalization, which is accompanied by significant economic damage.

Key words: hepatitis A, chronic hepatitis B, superinfection, clinical picture.

Введение

Начиная с 2000–2001 гг., сформировалась стойкая тенденция к снижению количества регистрируемых случаев гепатита А (ГА) на территории Российской Федерации (РФ), сохранившаяся по настоящее время. Показатель заболеваемости в последние 3 года составил 4,4–5,7 на 100 тыс. населения [1]. Однако в общей структуре острых вирусных гепатитов ГА по-прежнему занимает более 60% [1].

У взрослых заболевание обычно протекает в легкой или средней степени тяжести, редко приводя к летальным исходам, и составляет 0,39% в структуре смертности от острых вирусных гепатитов [2]. Фульминантное течение заболевания возможно, но наблюдается редко и требует безотлагательного проведения трансплантации печени [3–5].

Тяжелая форма заболевания при ГА, по данным литературы, встречается в 5–11% случаев [6, 7]. К факторам риска развития тяжелых форм заболевания относят как факторы, относящиеся к макроорганизму (пациенту), так и к вирусу гепатита А (ВГА, HAV). В литературе обсуждается влияние возраста, пола пациентов, а также наличия у них сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хронические заболевания печени, иммуносупрессия, беременность, злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами [8]. Среди характеристик, связанных с этиологическим агентом, широко обсуждается влияние генотипа/субгенотипа вируса на клиническое течение заболевания [9].

В литературе также опубликованы данные о влиянии интенсивности эпидемического процесса при ГА на частоту развития тяжелой формы заболевания. Доказано, что в период подъема заболеваемости число пациентов с тяжелым течением возрастает в 3 раза по сравнению с периодом спада заболеваемости [7, 10].

В свою очередь, суперинфекция ГА у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и хроническим гепатитом С (ХГС) может спровоцировать более тяжелое течение заболевания — вплоть до развития фульминантного гепатита (27,5–41,0%), возникновения холестатического и аутоиммунного компонентов в процессе развития заболевания [1, 5].

Сохранившаяся заболеваемость ГА, увеличение кумулятивного числа больных ХГВ и ХГС создают предпосылки для учащения случаев гепатитов смешанной этиологии, отличающихся по течению и исходу от моноинфекции, вызванной ВГА. ГА на фоне ХГВ (ГА + ХГВ) характеризуется пролонгированным течением с частым формированием стойких остаточных явлений, возможностью развития обострений и рецидивов [11, 12].

Современный уровень распространенности ГА и ХГВ, активное вовлечение в эпидемический процесс взрослых, отсутствие перекрестного иммунитета между ВГА и вирусом гепатита В (ВГВ, HBV) создают реальные предпосылки для развития смешанной инфекции ГА и ХГВ.

Цель исследования — охарактеризовать современные тенденции клиники гепатита А у взрослых пациентов с маркерами вируса гепатита В.

Материалы и методы

Проведено клинико-лабораторное обследование 124 пациентов в возрасте от 16 до 70 лет с диагнозом ГА, госпитализированных в 2012–2015 гг. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина. Включение пациентов в исследование проводили методом случайного отбора по мере их поступления в стационар.

Предварительный диагноз ГА устанавливали в соответствии с клинико-эпидемиологическими критериями и подтверждали результатами серологического исследования (наличие HAVIgM). Для выявления вирусных гепатитов иной этиологии всех пациентов обследовали на наличие маркеров других вирусов гепатита (HBsAg, HBsAb, HBcAb и HCVAb). У 18 пациентов проведено выделение ДНК ВГВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва).

Всем пациентам выполнено биохимическое исследование крови с оценкой уровня общего билирубина, активностей аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); определен протромбиновый индекс (ПТИ).

Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом степени выраженности интоксикации и синдрома желтухи с оценкой интенсивности желтушности кожных покровов и уровня билирубина [13].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием лицензионных пакетов программ MS EXCEL 2016 и SPSS Statistica 20.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна — Уитни и критерий χ^2 . Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате серологического обследования в сыворотке крови 39 пациентов были выявляе-

ны маркеры ВГВ (HBsAb и HBsAb < 10 МЕ/мл), что позволило подтвердить диагноз ХГВ, HBsAg-отрицательный [14–16]. У всех пациентов, обследованных методом ПЦР (n=18), в плазме крови была обнаружена ДНК ВГВ в низких концентрациях. Таким образом, в 32,0% случаев был выявлен ГА на фоне ХГВ. Полученные результаты значительно отличаются от данных зарубежных исследователей. Так, из 143 итальянских пациентов с ГА только у 13 (9,0%) были выявлены маркеры ВГВ [17]. В результате проведения большого ретроспективного исследования в Южной Корее, включавшего 713 пациентов с ГА, установлено, что частота встречаемости ХГВ среди них еще ниже — 4,6% [18].

В соответствии с целью исследования нами были выделены две группы пациентов:

- 1 группа — пациенты с ГА в виде моноинфекции (n=85);
- 2 группа — пациенты, у которых ГА протекал на фоне ХГВ (ГА + ХГВ) (n=39).

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с ГА и ГА + ХГВ представлена в таблице 1.

Анализ возрастной структуры выявил, что во 2 группе пациенты были старше, чем в 1 группе (p=0,0001), что сопоставимо с данными отечественной и зарубежной литературы [17–19].

Анализ гендерной структуры пациентов с ГА установил одинаковое соотношение женщин и мужчин (51,0% и 49,0% соответственно; p > 0,05), тогда как в группе пациентов с ГА + ХГВ выявля-

но преобладание женщин (64,0% и 36,0% соответственно; p=0,001).

По данным литературы известно, что для клинического течения ГА + ХГВ характерным является доминирование типичных форм болезни, часто среднетяжелое, реже легкое течение, выраженные биохимические изменения в виде значительного цитолиза и в меньшей степени — интенсивного внутрипеченочного холестаза или их комбинации [12, 17, 18, 20].

Клиническая картина ГА и ГА + ХГВ характеризовалась типичной симптоматикой (табл. 2). Частота встречаемости тошноты, рвоты, жидкого стула, изжоги и артралгии существенно не отличалась в обеих группах. Для пациентов с ГА + ХГВ были более характерны общая слабость, снижение аппетита и лихорадка, а кожный зуд чаще отмечался при ГА.

В результате проведенного исследования установлено, что ГА вне зависимости от наличия сопутствующего хронического вирусного заболевания печени чаще протекает в форме средней тяжести (40,0% и 54,0% соответственно), что описывается в отечественной и зарубежной литературе [10, 11, 19, 20, 21]. Однако сравнительный анализ двух вариантов ГА показал, что для моноинфекции более характерно легкое течение заболевания, чем для ГА + ХГВ (47,0% и 18,0% соответственно; p=0,001). Тяжелая форма заболевания чаще развивалась у пациентов с ГА + ХГВ (28,0% и 13,0% соответственно; p=0,02). Это подтверждают и результаты

Таблица 1

Сравнение клинических и эпидемиологических характеристик пациентов с ГА и ГА + ХГВ

Показатели	ГА (n=85)	ГА + ХГВ (n=39)	p
Средний возраст, лет	31,5±9,9	40,7±13,7	0,0001
Злоупотребление алкоголем	Нет	Нет	—
Употребление наркотиков	Нет	Нет	—
Общий билирубин при поступлении, мкмоль/л	122,1±65,3	151,2±80,5	0,03
Активность АлАТ при поступлении, Ед/л	2419,8±1976,7	2074,1±1198,4	> 0,05
Активность АсАт при поступлении, Ед/л	1311,9±1303,1	1266,7±994,0	> 0,05
ПТИ, %	82,1±13,2	77,3±15,5	> 0,05
Частота выявления HAV Ig M, %	100	100	—
Частота выявления HBsAg, %	0	0	—
Частота выявления HBsAb < 10 МЕ/мл, %	Не выполнялось	100	—
Частота выявления HBcAb, %	0	100	—
Степень тяжести			
Легкая, %	47	18	0,001
Средне-тяжелая, %	40	54	> 0,05
Тяжелая, %	13	28	0,02
Длительность желтухи, сутки	10,0±4,9	15,0±11,0	0,004
Длительность госпитализации, койко-дни	14,7±4,5	20,0±8,2	0,001

Таблица 2

Частота встречаемости клинических симптомов у пациентов с ГА и ГА + ХГВ

Симптомы	ГА, % (n = 85)	ГА + ХГВ, % (n = 39)	p
Общая слабость	66,4	100	0,001
Снижение аппетита	29,5	64,1	0,001
Лихорадка	59,8	82,1	0,002
Тошнота, рвота	46,7	56,4	> 0,05
Жидкий стул	4,9	10,3	> 0,05
Изжога	1,6	2,6	> 0,05
Артралгии	8,2	5,1	> 0,05
Кожный зуд	6,6	0	0,021

южнокорейского исследования, показавшие, что риск развития тяжелых форм при ГА + ХГВ в 2,3 раза выше, чем при моноинфицировании ВГА [18].

У всех пациентов 2 группы наблюдалась желтушная форма заболевания, тогда как в 1 группе у 3,5% пациентов ГА протекал в безжелтушной форме. При поступлении уровень общего билирубина у пациентов с ГА + ХГВ был достоверно выше ($151,2 \pm 80,5$ мкмоль/л и $122,1 \pm 65,3$ мкмоль/л; $p = 0,03$), а средняя продолжительность желтушного периода была длиннее ($15,0 \pm 11,0$ дней и $10,0 \pm 4,9$ дней соответственно; $p = 0,004$).

Известно, что суперинфицирование больных ХГВ другими гепатотропными вирусами, в частности ВГА, сопровождается высокой и длительной цитолитической активностью [17, 18, 20, 22]. При поступлении у пациентов обеих групп отмечалась выраженная цитолитическая активность с превышением нормальных значений в 36–57 раз (табл. 3). При анализе активности АЛАТ в зависимости от степени тяжести заболевания установлено, что у пациентов только с тяжелой формой ГА + ХГВ она была выше, чем при ГА ($2299,5 \pm 399,1$ Ед/л и $1447,5 \pm 257,0$ Ед/л соответственно; $p = 0,04$); при легкой и средне-тяжелой формах заболевания показатели не различались.

При динамическом контроле через 14 дней цитолитическая активность в обеих группах значительно снизилась, однако вне зависимости от сте-

пени тяжести заболевания активность АЛАТ у пациентов с ГА + ХГВ была достоверно выше.

Закономерно, что длительность госпитализации пациентов второй группы была больше, чем первой ($20,0 \pm 8,2$ и $14,7 \pm 4,5$ дня соответственно; $p = 0,001$). Анализ продолжительности пребывания в стационаре пациентов обеих групп зависимости от степени тяжести показал, что госпитализация пациентов с диагнозом ГА на фоне ХГВ дольше вне зависимости от степени тяжести.

Заключение

Несмотря на то, что ГА традиционно расценивался как легкое заболевание, поражающее преимущественно детей, современный ГА в трети случаев сочетается с ХГВ у лиц старше 40 лет, характеризуется большей частотой встречаемости тяжелых желтушных форм с выраженным цитолитическим синдромом и требует длительной госпитализации. Проведение профилактических мероприятий в отношении ГА, особенно среди лиц с хроническими вирусными заболеваниями печени, позволит снизить заболеваемость и частоту развития тяжелых форм.

Литература

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор. 10-й выпуск / Е.В. Эсауленко [и др.]. — СПб: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2016. — 152 с.

Таблица 3

Активность АЛАТ при поступлении и на 14-й день болезни в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести	Активность АЛАт					р
	При поступлении			На 14-й день болезни		
	ГА	ГА + ХГВ	р	ГА	ГА + ХГВ	
Легкая	2267,8±348,0	2222,0±341,0	0,31	164,1±17,0	610,0±103,5	0,0001
Средняя	2903,5±331,7	1943,8±288,7	0,06	193,7±19,4	772,1±197,1	0,0001
Тяжелая	1447,5±257,0	2299,5±399,1	0,04	162,3±20,2	726,1±291,1	0,035

2. ВОЗ: Гепатит А. Информационный бюллетень № 328. 2016. [дата обращения 03.07.2017]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>.
3. Эсауленко, Е.В. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук // Педиатр. — 2015. — Т. 3, № 6. — С. 98 — 103.
4. Максимов, С.Л. Особенности течения и исходы гепатита А у инфицированных HCV и ВИЧ / С.Л. Максимов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 6. — С. 21 — 24.
5. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence, Prognosis, and Outcomes. *J. Hepatology*. 2006 Dec;44(6): 1589 — 1597.
6. Зыкова, О.А. Характеристика гепатита А при водных вспышках и спорадических случаях заболевания / О.А. Зыкова, И.П. Баранова, О.А. Коннова // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 90 — 91.
7. Горчакова, О.В. Клинико-эпидемиологическое значение длительности вирусемии при гепатите А : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Горчакова. — СПб.: ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, 2007. — 15 с.
8. Цыкин, Д.Б. Изменение внутренних органов при нарко- и токсикоманиях / Д.Б. Цыкин [и др.] // Российский медицинский журнал. — 1991. — № 3. — С. 78 — 80.
9. Эсауленко, Е.В. 1А субгенотип вируса гепатита А и варианты клинического течения заболевания у взрослых / Е.В. Эсауленко [и др.] // Medline.ru. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 541 — 549.
10. Эсауленко, Е.В. Клиническое течение гепатита А в периоды различной интенсивности эпидемического процесса / Е.В. Эсауленко, О.В. Горчакова, М.Ю. Чернов // Медлайн-экспресс. — 2004. — № 10. — С. 42 — 44.
11. Кареткина, Г.Н. Вирусный гепатит А: современные особенности клиники, диагностики и профилактики / Г.Н. Кареткина // Лечащий врач. — 2010. — № 10. — С. 21 — 24.
12. Бондаренко, А.Л. Клинико-эпидемиологическая и иммунологическая характеристика гепатита А на фоне хронической инфекции гепатита В / А.Л. Бондаренко, В.Н. Устюжанинов, С.Л. Казаковцев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 6. — С. 15 — 18.
13. Инфекционные болезни: национальное руководство / Н.Д. Юсчук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1040 с.
14. 8,515. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370 — 398.
15. Сологуб, Т.В. Носительство HBSAG: состояние или болезнь? / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 5 — 10.
16. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Pisapia R, Onofrio M, Sagnelli C, Catuogno A, Scolastico C, Piccinino F, Filippini P. Clinical and virological improvement of hepatitis B virus-related or hepatitis C virus-related chronic hepatitis with concomitant hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis* 2006;42:1536 — 1543.
17. Joo II Kim, Yun Soo Kim, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Yeon Suk Kim, Yang Suh Ku, Duck Joo Choi, Ju Hyun Kim. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. *Korean J Hepatol* 2010;16:295 — 300.
18. Устюжанинов, В.Н. Клинико-иммуногенетическая характеристика микст-гепатита А+В : автореф. дисс. канд. мед. наук / В.Н. Устюжанинов. — Киров: Кировская ГМА, 2006. — 23 с.
19. Новак, К.Е. Клинико-лабораторные особенности течения завозного гепатита А / К.Е. Новак, А.Д. Бушманова // Материалы межрегионального форума специалистов с заседанием профильной комиссии по специальности «Инфекционные болезни» Министерства здравоохранения РФ «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России». — Краснодар: КТ «Буки-Веди», 2016. — С. 152 — 153.
20. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. *J Med Virol*. 2016 Jun;88(6):1003 — 1009.
21. Ahmadi A, Vasmehjani D, Javeshghani R. Hepatitis A infection in patients with chronic viral liver disease: a cross-sectional study in Jahrom, Iran. *Epidemiology and Infection*. 2015 Feb; 143(3): 534 — 539.

References

1. Viral hepatitis in the Russian Federation: an analytical review. 10th issue/ E.V. Esaulenko [i dr.]. — Spb: FBUN NIIEM them. Pasteur, 2016. — 152 p.
2. WHO: Hepatitis A. Information Bulletin No. 328. 2016. [cited 03.07.2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en/>.
3. Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. *Pediatr*. 2015; 6: 98-103 (in Russian).
4. Maksimov S.L. Kravchenko A.V., Kozhevnikova G.M., Maksimova R.F. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2003; 6: 21-4 (in Russian).
5. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, Hynan L, Lee WM, Fontana RJ. Fulminant Hepatitis A Virus Infection in the United States: Incidence, Prognosis, and Outcomes. *J. Hepatology*. 2006 Dec; 44(6): 1589-1597.
6. Zyкова O.A., Baranova I.P., Zyкова O.A., Konnova O.A. *Infekcionnye bolezni*. 2004; 1: 90-1 (in Russian).
7. Gorchakova O.V. *Kliniko-jepidemiologicheskoe znachenie dlitel'nosti virusemii pri gepatite A* [Clinical and epidemiological significance of the duration of viremia in hepatitis A] [Abstract]. SPb (Russia): PSPbGMU im. I. P. Pavlova; 2007. 15 p. (in Russian).
8. Cykin D.B., Lancova N.A., Shherba Ju. V., Velichko A.G., Esaulenko E.V., Cykina G.A., Tihomirov S.M. *Rossijskij medicinskij zhurnal*. 1991; 3: 78-80 (in Russian).
9. Esaulenko E.V., Gorchakova O.V., Mukomolov S.L., Zheleznova N.V., Sabadash N.V. *Medline.ru*. 2006; 1: 541-9 (in Russian).
10. Esaulenko E.V., Gorchakova O.V., Chernov M.Ju. *Medlajn-jekspress*. 2004; 10: 42-4 (in Russian).
11. Karetkina G.N. *Lechashhij vrach*. 2010; 10: 21-24 (in Russian).
12. Bondarenko A.L., Ustjuzhaninov V.N., Kazakovcev S.L. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2003; 6: 15-8 (in Russian).
13. N.D. Yuschuk [and others]. *Infectious Diseases: National Leadership: GEOTAR-Media*. Moscow; 2009 (in Russian).
14. Sanitarno-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2341-08 «Profilaktika virusnogo gepatita V» (Utverzhdeny Postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 fevralja 2008 g. №14) [Jelektronnyj resurs]// Konsul'tantPljus. URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (data obrashhenija 12.07.2017)
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017; 67: 370-398.
16. Sologub T.V., Esaulenko E.V., Romancov M.G., Folitar I.V., Maleev V.V. *Infekcionnye bolezni*. 2008; 6(3):5-10 (in Russian).
17. Sagnelli E, Coppola N, Pisaturo M, Pisapia R, Onofrio M, Sagnelli C, Catuogno A, Scolastico C, Piccinino F, Filippini P. Clinical and virological improvement of hepatitis B virus-related or hepatitis C virus-related chronic hepatitis

with concomitant hepatitis A virus infection. Clin Infect Dis 2006;42:1536-43.

18. Joo Il Kim, Yun Soo Kim, Young Kul Jung, Oh Sang Kwon, Yeon Suk Kim, Yang Suh Ku, Duck Joo Choi, Ju Hyun Kim. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. Korean J Hepatol 2010;16:295-300.

19. Ustjuzhaninov V.N. Kliniko-immunogeneticheskaja harakteristika mikst-gepatita A+V [Clinico-immunogenetic characteristics of mixed-hepatitis A + B] [thesis abstract]. Kirov (Russia): Kirovskaja GMA; 2006. 23p. (in Russian).

20. Novak K.E., Bushmanova A.D. Kliniko-laboratornye osobennosti techenija zavoznogo gepatita A [Clinical and laboratory features of the course of imported hepatitis A] Materialy mezhtsebnogo foruma specialistov s zasedaniem profil'noj

komissii po special'nosti "Infekcionnye bolezni" Ministerstva zdavoohranenija RF «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii juga Rossii» [Materials of the interregional forum of specialists with the meeting of the profile commission on the specialty "Infectious Diseases" of the Ministry of Health of the Russian Federation "Actual issues of infectious pathology in the south of Russia"]. Krasnodar; 2016. p. 152-153 (in Russian).

21. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. Med Virol. 2016 Jun; 88(6): 1003-1009.

22. Ahmadi A, Vasmehjani D, Javeshghani R. Hepatitis A infection in patients with chronic viral liver disease: a cross-sectional study in Jahrom, Iran. Epidemiology and Infection. 2015 Feb; 143(3): 534-539.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Бушманова Анастасия Дмитриевна — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-инфекционист отделения диагностики и профилактики вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)295-06-46, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

ФРАГМЕНТЫ, ГОМОЛОГИЧНЫЕ БЕЛКАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА, В БЕЛКАХ ВИРУСОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ОРЗ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С НИМИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКЕ

И.Н. Жилинская¹, А.Р. Прочуханова¹, А.В. Фадеев¹, Е.П. Харченко²

¹ Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Homology between segments of human hemostatic proteins and proteins of viruses which cause acute respiratory infections or diseases with similar symptoms

I.N. Zhilinskaya¹, A.R. Prochukhanova¹, A.V. Fadeev¹, E.P. Kharchenko²

¹ Science Research Institute of Unfluenza, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить в структуре белков исследуемых вирусов фрагменты, гомологичные фрагментам белков системы гемостаза человека, и оценить возможную роль белков системы гемостаза человека в репродукции исследуемых вирусов.

Материалы и методы: для сравнительного компьютерного анализа были использованы вирусы гриппа В (В/Астрахань/2/2017), коронавирусы (HCoV229E и SARS-Co), аденовирусы серотипа 1 (adenoid 71), кори (ICHINOSE-BA) и краснухи (Therien). Источником первичных структур белков анализируемых вирусов и 41 белка системы гемостаза человека служили общедоступные в Интернете базы данных www.ncbi.nlm.nih.gov и www.nextprot.org соответственно. Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков гемостаза осуществляли путем сравнения в них фрагментов длиной в 12 аминокислот, принимая родственными те из них, которые проявляли идентичность по ≥ 8 позициям.

Результаты: показано, что в структуре исследуемых вирусных белков обнаружены фрагменты, мимикрирующие ряд белков системы гемостаза, при этом значительная часть этих фрагментов гомологична факторам коагуляции крови (за исключением белков аденовируса). Следует отметить, что усиление вирулентности вируса (как в случае коронавируса SARS-Co) коррелирует с увеличением количества фрагментов, гомологичных белкам гемостаза.

Заключение: система гемостаза играет важную роль в репродукции исследуемых вирусов, что является новым аспектом их патогенеза и подтверждается данными литературы о взаимосвязи системы гемостаза с развитием воспалительных и иммунных реакций при вирусных инфекциях.

Ключевые слова: вирусные белки, белки гемостаза, первичная структура белков.

Abstract

Objectives: To identify homologous segments of human hemostatic and viral proteins and to assess the role of human hemostatic proteins in viral replication.

Materials and Methods: The following viruses were chosen for comparison: influenza B (B/Astrakhan/2/2017), coronaviruses (HCoV229E and SARS-Co), type 1 adenovirus (adenoid 71), measles (ICHINOSE-BA) and rubella (Therien). The primary structures of viral proteins and 41 human hemostatic proteins were obtained from open-access www.ncbi.nlm.nih.gov and www.nextprot.org databases, respectively. Sequence homology was determined by comparing 12-amino-acid segments. Those sequences identical in ≥ 8 positions were considered homologous.

Results: The analysis shows that viral proteins contain segments which mimic a number of human hemostatic proteins. Most of these segments, except those of adenovirus proteins, are homologous with coagulation factors. The increase in viral virulence, as in case of SARS-Co, correlates with an increased number of segments homologous with hemostatic proteins.

Conclusion: Hemostasis plays an important role in viral replication and pathogenesis. The conclusion is consistent with the literature data about the relationship of hemostasis and inflammatory response to viral infections.

Key words: viral proteins, hemostatic proteins, protein primary structure.

Введение

Клиническая картина заболеваний, вызываемых вирусами ОРЗ, а также вирусами кори и краснухи (заболевания, сходные по ряду клинических симптомов с ОРЗ), характеризуется нарушениями в системе гемостаза, что проявляется в изменении активности тромбоцитов и нарушениями процесса фибринолиза [1–7]. В последние годы получены данные о том, что эти вирусы, как и вирус гриппа А, способны поражать клетки эндотелия кровеносных сосудов человека [4, 7–12]. Последнее указывает на новый аспект патогенеза вирусов, вызывающих ОРЗ или заболевания, сходные с ними по симптоматике, что открывает новые подходы к лечению этих заболеваний и разработке новых противовирусных препаратов.

Цель исследования — показать наличие в структуре белков исследуемых вирусов фрагментов, гомологичных фрагментам белков системы гемостаза человека, и оценить возможную роль белков системы гемостаза человека и гомологичных им фрагментов вирусных белков в патогенезе исследуемых вирусов.

Задачи исследования

Провести сравнительный анализ первичной структуры белков исследуемых вирусов и белков системы гемостаза человека с целью выявления их гомологии по отдельным фрагментам.

Материалы и методы

Вирусы. Для сравнительного компьютерного анализа были использованы штаммы вирусов человека: коронавируса (HCoV229E и SARS-Co), аденовируса подгруппы С серотипа 1 (штамм adenoid 71), гриппа В (штамм В/Астрахань/2/2017), кори (штамм ICHINOSE-BA) и краснухи (штамм Therien). Выбор штаммов вирусов был обусловлен наличием в Интернете базы данных о первичной структуре белков вирусов ОРЗ и белков вирусов, вызывающих заболевания, сходные с ОРЗ по симптоматике.

Первичная структура гемагглютиниона вируса гриппа В/Астрахань/ 2/2017. Первичная структура гемагглютиниона определялась, исходя из нуклеотидной последовательности соответствующего гена, секвенированного в лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа.

Первичная структура белков системы гемостаза человека и белков исследуемых вирусов. Источником первичных структур белков анализированных вирусов и 41 белка гемостаза человека служили общедоступные в Интернете базы данных www.ncbi.nlm.nih.gov и www.nextprot.org соответственно. Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков гемостаза осуществляли путем сравнения в них фрагментов длиной в 12 аминокислот, принимая родственными те из них, которые проявляли идентичность по ≥ 8 позициям.

В статье используется международный код аминокислот: А — аланин, С — цистеин, D — аспарагиновая кислота, Е — глутаминовая кислота, F — фенилаланин, G — глицин, H — гистидин, I — изолейцин, K — лизин, L — лейцин, M — метионин, N — аспарагин, P — пролин, Q — глутамин, R — аргинин, S — серин, T — треонин, V — валин, W — триптофан, Y — тирозин.

Результаты и обсуждение

Результаты поиска гомологичных аминокислотных последовательностей в структуре белков исследуемых вирусов и белков гемостаза человека показали, что в структуре ряда белков исследуемых вирусов имеется множество последовательностей, мимикрирующих последовательности разных белков системы гемостаза.

В таблице 1 приведены данные сравнительного анализа первичной структуры гемагглютининов (НА) двух штаммов вируса гриппа В 1987 и 2017 гг. выделения, относящихся к Викторианской линии, с первичной структурой белков гемостаза.

Таблица 1

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и гемагглютиниона вирусов гриппа типа В

Белки гемостаза	Гемагглютинин вируса гриппа В/Виктория/02/1987	Гемагглютинин вируса гриппа В/Астрахань/2/2017
Тромбоспондин-1	SEDEHLLALERKLLKK (472-486)* :: : : : KTRGTLLALERKDHS (99-113)** LLALERK 7 идентичных aa LLALERK	SEDEHLLALERKLLKK (467-481) :: : : : KTRGTLLALERKDHS (99-113) LLALERK 7 идентичных aa LLALERK
Фибриноген γ -цепь	KILELDEKVVDDL (438-449) :: : : KIVNLLKEKVAQL (146-157)	

Белки гемостаза	Гемагглютинин вируса гриппа В/Виктория/02/1987	Гемагглютинин вируса гриппа В/Астрахань/2/2017
Фибриноген α-цепь	NK I T K N L N S L S E (408-419.) : : N R I N K L K N S L F E (83-94)	NK I T K N L N S L S E (403.- 414.) : : N R I N K L K N S L F E (83- 94)
Антитромбин III	S K V I K G S L P L I G E C L (295-311) : : R K V Y L L S L L L I G F C V (14-30)	S K V I K G S L P L I G ■ C L (290.- 305) : R K V Y L L S L L L I G ■ C V (14- 29)
Фактор Вилебранда		E D A P G G P Y K I G (136- 148) : E Y A P G E T V K I G (833- 845)
Фактор III	V W G F H S D N E A Q M (205-216) : : V W N Y H C W N E A W M (399-410)	
Рецептор эндотелия	A K L L K E K G F F G A (356.- 367) : Y K L L A E D W P F G A (160- 171)	K L L K E R G F F G A I (352.- 363.) ■ K L L A E D W P F G A E (161- 172)
Factor VIII	Q G E V N V T G V I P L (36-47) : : 7 Q A E V Y D T V V I T L (96-107) V P Y I C T E G E D Q I T V (192-205) : : G P Y I R A E V E D N I M V (1779-1792)	Q G E V N V T G V I P L (31.- 42.) Q A E V Y D T V V I T L (96- 107) V P Y I C T E G E D Q I T V (187-200) G P Y I R A E V E D N I M V (1779-1792)
Factor XII	K V D D L R A D T I S S (445-456) : K V P F L R V A T E S S (1562-1573) A G F L E G G W E G (369-378) : : A G F L E G G T D A (549-558)	K V D D L R A D T ■ S S (440-451) K V P F L R V A T ■ S S (1562-1573) A G F L E G G W E G (364- 373) : : A G F L E G G T D A (548-557)
Factor XIII	A G F L E G G 7 идентичных aa A G F L E G G V W G F H S D N E A Q M (205-216) : : : 7 V W N Y H C W N E A W M (370-38)	A G F L E G G 7 идентичных aa A G F L E G G

| — идентичные аминокислоты;
: — изофункциональные аминокислоты;
* — последовательность аминокислот фрагмента белка коронавируса;
** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Как видно из таблицы 1, в структуре НА вируса гриппа В/Виктория/02/1987 имеется 11 фрагментов, гомологичных белкам гемостаза, и 9 фрагментов — в структуре НА вируса гриппа В/Астрахань/2/2017, т.е. отсутствует два мимикрических фрагмента (факторы III и XIII), по сравнению с вирусом 1987 г. выделения. При этом в структуре НА этих вирусов фрагменты, мимикрирующие ряд белков гемостаза (см. табл. 1), сохранили консервативность последовательности их аминокислот, включая и последовательность из 7 идентичных аминокислот во фрагментах, мимикрирующих тромбоспондин-1 и фактор коагуляции XII. Представляло интерес сравнить распределение фрагментов, гомологичных белкам гемостаза в НА вирусов гриппа А и В, т.к. известно, что в структуре НА вирусов грип-

па типа А также имеются подобные мимикрические фрагменты [13]. В таблице 2 приведены данные сравнения распределения в НА вирусов гриппа А/Санкт-Петербург/ R1104/ 2016(H1N1) и В/Астрахань/2/ 2017 г. фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза.

Как видно из таблицы 2, в структуре НА вируса гриппа А имеются 6 фрагментов, гомологичных факторам коагуляции и 1 фрагмент — е-НО синтазе, в то время как в структуре НА вируса В имеются только 5 фрагментов к факторам коагуляции — 3 фрагмента к фактору VIII и по одному фрагменту к фактору коагуляции XII и фактору Вилебранда (FW).

Сравнение последовательностей, гомологичных белкам гемостаза, в структуре коронавирусов выявило следующее (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение распределения в НА вирусов гриппа А/Н1N1 pdm09 2016 г. выделения и В/Астрахань/2017 г. фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза

Белки гемостаза	Вирус гриппа А/Санкт-Петербург/R1104/2016(H1N1)	Вирус гриппа В/Астрахань/2/ 2017
Факторы коагуляции:		
У	НА-2;	
УIII	НА-1	НА-3
IX	НА-1	
X	НА-1	
XI	НА-1	
XII		НА-1
FW		НА-1
e-NO синтаза	НА-1	

Цифра напротив обозначения вирусного белка — количество выявленных гомологичных фрагментов.

Таблица 3

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и коронавирусов (HCov229E и SARS-Co)

Белки гемостаза	Белки коронавируса (HCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
	Репликаза (полипротеин)	
Фактор Вилебранда	LTGLL P SLLKL K (2854- 2865)* : : LPGLHNSLVK LK (448- 459)**	
Фактор коагуляции XI	EGAHVTGD NVGT (5684-5695) : : ESVT VTMD NVGT (626- 637)	GDITCVVIPS KK (1270-1281) 1) : GDITTVFTPS AK (33- 44) VENPDILRVY AN (4535-4546) 2) : : : : VES PKILRVYS G (436-447)
Фактор коагуляции V	EGAHVTGD NVGT (5684- 5695) : : E SVTVTMD NVGT (649- 660)	IAANTVIWDYKREAP A (6508- 6523) 3) : : : IAAEEV IWDYA PV I PA (331- 346)
Фактор коагуляции VIII		IAANTVIWDYKREAP A (6508- 6523) : : : IAAEEV IWDYAPV I PA (354- 369)
Тромбоспондин-1	EN A VANGSSPQ I (3652- 3664) 1): : : DN V VVNGSSPA I (243- 255) DSVVCYNKTYAG (4824- 4835) 2) : DSGPI YD KTYAG (1134-1145)	FVNLDNLRANNTKG (2498.- 2511) : : : : : : LTNLDNLHENNTHN (1195- 1208)
Фибриноген β-цепь	LLLALLAF FLSK (3597- 3608) LLLL LLCVFLVK (18- 29)	
Фибриноген γ-цепь		KGPKVKYLYF IKGLN (4198- 4209) : : : KGAKQSGLYFIKPL K (185- 196)
Дезинтегрин и металлопротеиназа с элементами тромбоспондина		LFDGRVEGQVDL (6551- 6562) : : LEDGRVEYR VA L (621- 632)

Белки гемостаза	Белки коронавируса (HCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
	Репликаза (полипротеин)	
Тромбомодулин		LDGISEQSLRLVD AM (570- 584) : : LI G ISI ASLCLVVA L (518- 532)
Ингибитор Z-зависимой протеазы		PPDEEEEDDAEC EEEEE (927- 942) : : : : : : APKEEEEDEQEASEEK (44- 59)
α-антиплазмин		VTI LDGISEQSL (567- 579) : : APDLRGISEQSL (362-33)
		GISEQSL 7 идентичных aa GISEQSL
e-NO синтаза	TALMEG SLPYS S (2646- 2657) : : AALMEMSGPYNS (588- 599)	
Гликопротеин тромбоцитов 1в α-цепь		SEI E PEPEPTPEEPV (989- 1003) : : : : : STTE PTPSPPTTSEPV (378- 392)
Рецептор эндотелиального С-белка	MLTG L LPSLL (2853- 2862) : MLTT LLPI LL (1- 10)	
Протеиназаактивируемый рецептор 1	SSNCNNFNVKKL (4775- 4786) SSNLNNS I Y KKL (412- 423)	
Поверхностный гликопротеин (S)		
e-NO синтаза	TDVLQENQKILA (784- 795) : : : TNVLQTVQRI LA (1121- 1132)	
Ингибитор активатора плазминогена	AMLSENFTSYGFS (513- 525) : : : PMTPENFTSCGF M (70- 82)	
α-2 макро-глобулин	GLVFLHTVLLPTQ (945- 956) : : : SL VLL LLV LLPTD (11- 22)	
Гликопротеин тромбоцитов 1в β-цепь		NGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA L (838-859) : : : : NNLTALPPGLLDA LPALRTAHL (65- 86)
Витамин-К-зависимый протеин S		TVSLLR STSQKSI (662-674) : : : AVSLVDSTSEK SQ (536- 548)
Мембранный белок (M)		
e-NO синтаза		TR PLMESELVIGA (129-141) : : : TYQLR ESELVFGA (162-174)
Нуклеопротеин (N)		
Кининоген-1	DDIMKAVAAALK (180- 192) : : : : KDLFKAVDAALK (33- 45)	

Белки гемостаза	Белки коронавируса (NCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
Неструктурный белок (NS 4a)		
Протромбин	T A W H C W L Y K T W D (109- 120) : T A A H C L L Y P P W D (403- 414)	
Неструктурный белок (NS 8в)		
Тромбомодулин		N C Q D P A G G A L I A R (47-59) : : R C Q C P A G A A L Q A D (264-276)

- | — идентичные аминокислоты;
: — изофункциональные аминокислоты;
* — последовательность аминокислот фрагмента белка коронавируса;
** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

В структуре белка-репликазы коронавируса NCov229E выявлено 10 фрагментов, гомологичных соответствующим белкам гемостаза, при этом обнаружено 2 фрагмента с очень высокой степенью гомологии с тромбоспондином-1 (почти 100%). В структуре белка-репликазы вируса SARS-Co выявлено 11 фрагментов, гомологичных к соответствующим белкам гемостаза. При сравнении двух исследуемых штаммов коронавирусов оказалось, что в структуре репликазы вируса SARS-Co появились 2 новых фрагмента, гомологичных фактору XI с более высокой степенью гомологии, по сравнению с вирусами NCov229E, причем фрагмент репликазы SARS-Co (6508-6523), высокогомологичный фактору XI, содержит 16, а не 12 аминокислот. Также в структуре репликазы SARS-Co выявлены еще 7 новых фрагментов (отсутствующих в структуре вируса NCov229E): 1 — гомологичный фактору VIII (гомология почти 100%) и 6 фрагментов, гомологичных фрагментам фибриногена (γ -цепь), дезинтегрина и металлопротеина, тромбомодулина, ингибитора Z-зависимой протеазы, гликопротеина тромбоцитов (1в α -цепь) и α -антиплазмина. Все эти фрагменты содержали до 16 высокогомологичных аминокислот. Необходимо отметить наличие во фрагменте репликазы,

гомологичном фрагменту α -антиплазмина, последовательность из 7 идентичных аминокислот, что говорит об очень высоком уровне гомологии этих фрагментов. Ряд фрагментов (6), присутствующих в вирусе NCov229E, не обнаружены в репликазе вируса SARS-Co (см. табл. 3).

Помимо репликазы, в структуре сравниваемых коронавирусов обнаружено 3 фрагмента в структуре поверхностного гликопротеина S, мимикрирующие фрагменты e-NO синтазы, ингибитора активатора пламиногена и α -2 макроглобулина (только у вируса NCov229E) и 2 фрагмента — мимикрирующие гликопротеин тромбоцитов и витамин-K-зависимый протеин S (только у вируса SARS-Co). В мембранном белке коронавирусов фрагмент, мимикрирующий e-NO синтазу, обнаружен только у вируса SARS-Co. В нуклеопротеине N мимикрический кининогену фрагмент содержит только вирус NCov229E. Неструктурные белки сравниваемых вирусов содержат по одному мимикрическому фрагменту: белок NS 4a вируса NCov229E мимикрирует протромбин, а белок NS 8в вируса SARS-Co мимикрирует тромбомодулин.

В таблице 4 приведены данные анализа по поиску гомологичных фрагментов в структуре аденовируса и белков гемостаза.

Таблица 4

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и аденовируса серотипа C

Белки гемостаза	Белки аденовируса
	Белок гексон
Ингибитор Z-зависимой протеазы	A E D E E E E D E D E E E E E E (146-161)* : : : : A P K E E E E D E Q E A S E E K (44-59)** E E E E D E идентичность 6 aa E E E E D E

Окончание таблицы 4

Белки гемостаза	Белки аденовируса	
	Белок гексон	
Гликопротеин тромбоцитов VI	S V L V P D E K G V P L	(259.- 270.)
	: :	
	S S L V P L E K P V T L	(35- 46)

- | — идентичные аминокислоты;
 : — изофункциональные аминокислоты;
 * — последовательность аминокислот фрагмента белка аденовируса;
 ** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Из таблицы 4 видно, что только в белке гексона этого вируса обнаружены 2 фрагмента, мимикрирующие ингибитор-Z-зависимой протеазы и гликопротеин тромбоцитов VI. При этом фрагмент, гомологичный ингибитору-Z-зависимой протеазы, состоял из 16 аминокислот с очень высокой сте-

пенью гомологии (учитывая изофункциональные аминокислоты) и включал в себя фрагмент из последовательности 6 идентичных аминокислот.

У вируса кори (ICHINOSE-BA) также выявлены фрагменты, гомологичные белкам гемостаза человека (табл. 5).

Таблица 5

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и вирусов кори и краснухи

Белки гемостаза	Белки вируса кори	Белки вируса краснухи
	Полимераза L	Полимераза (P90)
Фактор коагуляции VII	R Q R A N V S L E E L R (1262- 1275)* : : R R R A N A F L E E L R (58-69) **	
Фактор коагуляции VIII	I S T I P Y L Y L A A Y (749- 760) I S T I P S D N L A A G (905- 916)	A Q S L S V P A F L K A (479.- 489.) * : : A Q S G S V P Q F K K V (1741- 1751) **
Гликопротеин тромбоцитов 1в β-цепь		R R L G D D A M A R A A (21.- 32.) : : R R L R A R A R A R A A (176- 187)
Гликопротеин тромбоцитов IX	H Y S C S L T Y L R R G (1665- 1677) : : H C D C S L T Y L R L W (87- 99) C S L T Y L R 7 гомологичных aa C S L T Y L R	
Витамин-К-зависимый протеин C	R Q R A N V S L E E L R (1264- 125) : R K R A N S F L E E L R (40- 1)	
Фактор Вилебранда	Белок слияния (F) H K R F A G V V L A G A A L (110-123) : : : P A R F A G V L L A L A L I (3-16)	Оболочечный белок (E2)
Антитромбин Ш		A A A L T A V V L Q G Y (265.- 276.) : : : A A A S T A V V I A G R (414- 425)
Фактор коагуляции VIII	Фосфопротеин (P) Q N N E E G G D Y Y D D (297-308) : : : K N N E E A E D Y D D D (357- 368)	Капсидный белок (C)

Белки гемостаза	Белки вируса кори	Белки вируса краснухи
	Полимераза L	Полимераза (P90)
e-NO синтаза		S Q T P A P K P S R A P P (89.- 101) : : : : P A T P A P E P S R A P A (31- 43)
Гликопротеин тромбоцитов IX		A F L A G L L L A T V A (283- 294) : : A L L A G L L C A T T E (163- 174)
e-NO синтаза		Протеаза (P150) P A P P A P R P A R Y P (552.- 563.) : : P A T P A P E P S R A P (31- 42) T H E D F A A L S Q R W S A (1189.- 1200.) : T L E W F A A L G L R W Y A (319- 330)

| — идентичные аминокислоты;
: — изофункциональные аминокислоты;
* — последовательность аминокислот фрагмента белка кори и краснухи;
** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Так, в структуре полимеразы L имеются 4 фрагмента, мимикрирующие факторы коагуляции (VII и VIII), гликопротеины тромбоцитов (1в β-цепь и IX) и витамин-К-зависимый протеин C. Надо отметить, что во фрагменте полимеразы L, мимикрирующем гликопротеин тромбоцитов IX, обнаружена последовательность из 7 идентичных аминокислот. Имеются также фрагменты, гомологичные белкам гемостаза, и в белке слияния F (фактору Вилебранда), и в фосфопротеине P (фактору коагуляции VIII).

Фрагменты аминокислот, мимикрирующие белки гемостаза человека, обнаружены и в белках вируса краснухи (см. табл. 5). Так, в белке полимеразы P90 имеются 2 фрагмента, гомологичные фактору коагуляции VII и гликопротеину тромбоцитов 1в β-цепь. Кроме того, аналогичные фрагменты, мимикрирующие белки гемостаза, выявлены в оболочечном белке E2 (мимикрия антитромбина III), в капсидном белке С (мимикрия e-NO синтазы и гликопротеина IX) и в протеазе P150 (мимикрия e-NO синтазы). Причем в структуре протеазы P150 обнаружено 2 фрагмента, гомологичных e-NO синтазе.

Анализ данных сравнительного компьютерного анализа структуры белков исследуемых вирусов и белков системы гемостаза человека показал, что в структуре белков этих вирусов имеются фрагменты, гомологичные белкам гемостаза. При этом значительная часть фрагментов в вирусных белках была гомологична ряду факторов свертывания крови и локализовалась, как правило, в поверхностных белках вирусов или в их полимеразе.

Интересно отметить, что данные сравнительного анализа вирусных белков двух коронавирусов — высоковирулентного штамма SARS-Co и низковирулентного штамма HCoV229E — показали увеличение количества фрагментов, гомологичных белкам гемостаза, в высоковирулентном вирусе, что позволило предположить наличие взаимосвязи между усилением вирулентных свойств и увеличением в вирусных белках количества фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза. Аналогичное заключение было сделано и при анализе фрагментов белков вирусов гриппа типа А, мимикрирующих белки гемостаза [13]. Совокупность полученных данных дает основание сделать вывод о том, что система гемостаза играет важную роль в репродукции исследуемых вирусов, что является новым аспектом их патогенеза. Роль белков гемостаза в патогенезе этих вирусов неизвестна.

К настоящему времени стало очевидно, что система гемостаза является частью защитной системы хозяина, ограничивающей распространение разного рода возбудителей, включая вирусы, путем образования тромбов [14]. Кроме того, ряд белков системы гемостаза активно участвуют в регуляции воспалительного ответа — факторы коагуляции III, V, VII, VIII, XI, XII, XIII, активатор плазминогена, тромбин, калликреин и др. [14]. Известно об участии системы гемостаза и в регуляции иммунного ответа [14–17]: фиксация иммунных комплексов на поверхности тромбоцитов, активация системы комплемента; в тромбоцитах имеются факторы, активирующие Т- и В-клетки, дендритные клетки [14, 18]. В этой взаимосвязи иммунной и свертыв-

вающей систем организма участвует и сосудистая стенка. Например, эндотелий синтезирует ИЛ-1, и этот синтез усиливается под воздействием тромбина. В свою очередь, ИЛ-1 повышает продукцию тромбопластина и ингибитора активатора плазминогена и уменьшает активность тромбомодулина, что может привести к развитию ДВС-синдрома [19, 20]. В последние годы получены данные о том, что ингибирование тканевого фактора и фактора коагуляции VII снижало смертность от вируса Эбола [21, 22]. Кроме того, включение тканевого фактора в оболочку вируса простого герпеса способствовало увеличению репродукции вируса как в клетках эндотелия, так и в легких мышей [22]; взаимодействие фактора коагуляции X с аденовирусом 5-го серотипа усиливало инфекцию этого вируса в гепатоцитах, но усиливало и активацию факторов врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию [23, 24]; при инфицировании клонов мышей с протромбиновым вариантом фактора V вирусом гриппа A/H1N1 pdm09 наблюдалось ингибирование репродукции этого вируса в легких мышей через 48 ч после инфицирования [25]. Получены данные также и том, что факторы коагуляции активируют протеаз-активируемые рецепторы (PARs), которые модулируют иммунный ответ на вирусную инфекцию. Например, PAR1 рецептор участвует в регуляции TLR-3-зависимой экспрессии β -интерферона [26].

Рассматривая возможную новую роль фрагментов вирусных белков, гомологичных белкам системы гемостаза хозяина, нельзя обойти вниманием такой аспект патогенеза, как пути вторжения соответствующих гомологичных фрагментов белков вирусов в систему гемостаза: в составе самих их структурных белков либо после их выщепления при распаде белков. Патологическим состоянием, особенно инфекциям, свойственны нарушения выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада из-за дисбаланса между процессами синтеза и метаболизма. Поэтому вполне вероятно, что гомологичные белкам гемостаза фрагменты вирусных белков дезорганизуют систему гемостаза, высвобождаясь при протеолизе вирусных белков. В пользу такого механизма их действия могли бы свидетельствовать данные по осложнениям противогриппозной вакцинации. В частности, среди возможных проявлений как вирусной инфекции, так и вакцинации против нее может быть возникновение аутоиммунного заболевания, обусловленное мимикрией вирусом белков хозяина. Индукция иммунного ответа на вирус ведет к появлению в организме антител, способных распознавать и блокировать соответственно те белки хозяина, которые содержат гомологичные белкам вируса пептидные фрагменты. Подтверждением возможности такого варианта патогенеза

аутоиммунитета служат результаты вакцинации против пандемии гриппа 2009–2010 гг. Прививка вакциной Pandemrix (GlaxoSmithKline) обернулась резким возрастанием частоты нарколепсии у детей и подростков в разных странах. Сопоставление характеристик разных вакцин показало существование возможной связи возникновения нарколепсии с высоким содержанием в вакцине Pandemrix (GlaxoSmithKline) нуклеопротеина ВГ и образованием к нему антител, перекрестно реагирующих с рецептором гипокретина (орексина) 2. Как выяснилось, рецептор гипокретина 2 содержит в своей внеклеточной петле мотив, присутствующий и в составе нуклеопротеина [19].

Другой механизм патогенеза аутоиммунных процессов, казавшийся ранее гипотетичным, может быть обусловлен существованием в белках вирусов комплементарных белкам человека последовательностей. Они могут проявлять свое действие либо путем непосредственного связывания с соответствующими комплементарными фрагментами в белках человека, блокируя их функцию, либо через образование антиидиотипических антител, запускающих эффекторную иммунную реакцию против белка-мишени и содержащих его клеток (рис.), тем самым дополняя наши представления о том, что проявления нарушения гемостаза при вирусных инфекциях могут быть результатом сложных процессов, связанных с модуляцией врожденной и адаптивной иммунной системой хозяина.



Рис. Механизм патогенеза аутоиммунных процессов

Заключение

Наличие в вирусных белках исследуемых вирусов множества фрагментов, гомологичных белкам системы гемостаза, аргументирует возможность участия их в нарушении системы гемостаза человека и вовлеченность в различные механизмы патогенеза вирусных инфекций. Полученные данные также предполагают, что белки системы гемостаза могут быть новыми мишенями для терапии и в поисках противовирусных препаратов.

Литература

1. Myllylä G. Aggregation of human blood platelets by unrelated antigen-antibody reaction: sequence of reaction and role of complement. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1973,51:11-21.
2. Connolly JH, Hutchinson WM, Allen IV, Lyttle JA, Swallow MW, Dermott E, Thomsom D. Carotid artery thrombosis, encephalitis, myelitis and optic neuritis associated with rubella virus infections. *Brain.* 1975, 98(4):583-94.
3. Ren S. Role of a virus in hemorrhagic pancreatitis and the therapeutic effect of rhubarb. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1990,10(3):162-3, 133.
4. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* 2000, 84(2):319-24.
5. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJ, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio.* 2013, 4(4). pii: e00271-13.
6. Jin YY, Yu XN, Qu ZY, Zhang AA, Xing YL, Jiang LX, Shang L, Wang YC. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep.* 2014, 9(1):370-4.
7. Zhou W. Effect of adenovirus-mediated uPA gene transduction on the fibrinolytic activity of human umbilical vein endothelial cells. *Mol Med Rep.* 2014, 10(5):2701-5.
8. Geyer H, Bauer M, Neumann J, L dde A, Rennert P, Friedrich N, Claus C, Perelygina L, Mankertz A. Gene expression profiling of rubella virus infected primary endothelial cells of fetal and adult origin. *Virol J.* 2016,13:21
9. Perelygina L, Adebayo A, Metcalfe M, Icenogle J. Differences in Establishment of Persistence of Vaccine and Wild Type Rubella Viruses in Fetal Endothelial Cells. *PLoS One.* 2015, 10(7):e0133267
10. Cabirac G.F., Murray R.S., McLaughlin L.B., Skolnick D.M., Hogue B., Dorovini-Zis K., Didier P.J. In vitro interaction of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 1995, 380:79-88.
11. Tirumuru N, Pretto C.D., Castro Jorge L.A., Spindler K.R.. Mouse Adenovirus Type 1 Early Region 1A Effects on the Blood-Brain Barrier. *mSphere.* 2016, 1(2). pii: e00079-16
12. Abdullah H, Brankin B, Brady C, Cosby SL. Wild-type measles virus infection upregulates poliovirus receptor-related 4 and causes apoptosis in brain endothelial cells by induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013, 72(7):681-96.
13. Жилинская, И.Н. Детерминация гомологичных фрагментов в структуре белков вируса гриппа A/H1N1 pdm09 2009 и 2015 гг. выделения и белков системы гемостаза человека / И.Н. Жилинская [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология.* — 2017. — № 1. — С. 67 — 70.
14. Yan Yang , Hong Tang .Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia *Cell Mol Immunol.* 2016, 13(4): 432 — 442.
15. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014, 123(17):2605-13
16. Heutinck KM., ten Berge IJ., Hack CE. et al. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010, 47: 1943-55
17. Nhu QM., Shirey K., Teijaro JR. et al. Novel signaling interactions between proteinase-activated receptor 2 and Toll-like receptors in vitro and in vivo. *Mucosal Immunol.* 2010, 3(1):29-39.
18. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med.* 2010, 38:18-25
19. Лузина, Е.В. Клинико-патолого-анатомические сопоставления при гриппе A(H1N1) / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, М.А. Гончарова // *Клиническая медицина.* — 2011. — № 4. — С. 64 — 67.
20. Key NS., Vercellotti GM., Winkelmann JC. et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(18):7095-9.
21. Zhou B., Donnelly ME., Scholes DT et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* 2009, 83:10309-10313.
22. Geisbert TW., Young HA., Jahrling PB. et al. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003, 188(11):1618-29.
23. Sutherland MR., Ruf W., Prydzial EL. Tissue factor and glycoprotein C on herpes simplex virus type 1 are protease-activated receptor 2 cofactors that enhance infection. *Blood.* 2012, 119(15):3638-45.
24. Xu Z., Qiu Q., Tian J. et al. Coagulation factor X shields adenovirus type 5 from attack by natural antibodies and complement. *Nat Med.* 2013, 19(4) :452-7.
25. Doronin K., Flatt JW., Di Paolo NC. et al. Coagulation factor X activates innate immunity to human species C adenovirus. *Science.* 2012, 338(6108):795-8.
26. Schouten M., van der Sluijs KF., Roelofs JJ. et al. Factor V Leiden mutation does not affect coagulopathy or outcome in lethal H1N1 influenza. *Eur Respir J.* 2010, 36(6):1346-54.

References

1. Myllylä G. Aggregation of human blood platelets by unrelated antigen-antibody reaction: sequence of reaction and role of complement. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1973,51:11-21.
2. Connolly JH, Hutchinson WM, Allen IV, Lyttle JA, Swallow MW, Dermott E, Thomsom D. Carotid artery thrombosis, encephalitis, myelitis and optic neuritis associated with rubella virus infections. *Brain.* 1975, 98(4):583-94.
3. Ren S. Role of a virus in hemorrhagic pancreatitis and the therapeutic effect of rhubarb. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1990,10(3):162-3, 133.
4. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* 2000, 84(2):319-24.
5. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJ, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio.* 2013, 4(4). pii: e00271-13.
6. Jin YY, Yu XN, Qu ZY, Zhang AA, Xing YL, Jiang LX, Shang L, Wang YC. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep.* 2014, 9(1):370-4.
7. Zhou W. Effect of adenovirus-mediated uPA gene transduction on the fibrinolytic activity of human umbilical vein endothelial cells. *Mol Med Rep.* 2014, 10(5):2701-5.
8. Geyer H, Bauer M, Neumann J, L dde A, Rennert P, Friedrich N, Claus C, Perelygina L, Mankertz A. Gene expression profiling of rubella virus infected primary endothelial cells of fetal and adult origin. *Virol J.* 2016,13:21
9. Perelygina L, Adebayo A, Metcalfe M, Icenogle J. Differences in Establishment of Persistence of Vaccine and Wild Type Rubella Viruses in Fetal Endothelial Cells. *PLoS One.* 2015, 10(7):e0133267
10. Cabirac G.F., Murray R.S., McLaughlin L.B., Skolnick D.M., Hogue B., Dorovini-Zis K., Didier P.J. In vitro interaction

of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 1995, 380:79-88.

11. Tirumuru N, Pretto C.D., Castro Jorge L.A., Spindler K.R. Mouse Adenovirus Type 1 Early Region 1A Effects on the Blood-Brain Barrier. *mSphere.* 2016, 1(2). pii: e00079-16

12. Abdullah H, Brankin B, Brady C, Cosby SL. Wild-type measles virus infection upregulates poliovirus receptor-related 4 and causes apoptosis in brain endothelial cells by induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013, 72(7):681-96.

13. I.N. Zhilinskaya, A.V. Fadeev, A.A. Azarenok, A.P. Prochukhanova, E.P. Kharchenko. Identifying Protein Structure Homology of Influenza A(H1N1)pdm09 Strains Isolated in 2009 and 2016 with Hemostatic Proteins. *Thrombosis, hemostasis and reology*, 2017, 1:67-76

14. Yan Yang, Hong Tang. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol.* 2016, 13(4): 432–442.

15. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014, 123(17):2605-13

16. Heutinck KM., ten Berge IJ., Hack CE. et al. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010, 47: 1943-55

17. Nhu QM., Shirey K., Teijaro JR. et al. Novel signaling interactions between proteinase-activated receptor 2 and Toll-like receptors in vitro and in vivo. *Mucosal Immunol.* 2010, 3(1):29-39.

18. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med.* 2010, 38:18-25

19. Luzina E.V., Lareva N.V., Goncharova M.A., Clinical-pathologic-anatomical comparison under A(H1N1) influenza// *Clinical medicine.* — 2011. — №4. — С.64-67

20. Key NS., Vercellotti GM., Winkelmann JC. et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(18):7095-9.

21. Zhou B., Donnelly ME., Scholes DT et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* 2009, 83:10309-10313.

22. Geisbert TW., Young HA., Jahrling PB. et al. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003, 188(11):1618-29.

23. Sutherland MR., Ruf W., Prydzial EL. Tissue factor and glycoprotein C on herpes simplex virus type 1 are protease-activated receptor 2 cofactors that enhance infection. *Blood.* 2012, 119(15):3638-45.

24. Xu Z., Qiu Q., Tian J. et al. Coagulation factor X shields adenovirus type 5 from attack by natural antibodies and complement. *Nat Med.* 2013, 19(4):452-7.

25. Doronin K., Flatt JW., Di Paolo NC. et al. Coagulation factor X activates innate immunity to human species C adenovirus. *Science.* 2012, 338(6108):795-8.

26. Schouten M., van der Sluijs KF., Roelofs JJ. et al. Factor V Leiden mutation does not affect coagulopathy or outcome in lethal H1N1 influenza. *Eur Respir J.* 2010, 36(6):1346-54.

Авторский коллектив:

Жилинская Ирина Николаевна — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н., старший научный сотрудник; тел.: 8(812)499-15-71; e-mail: irina@influenza.spb.ru

Прочуханова Анна Ростиславовна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-24; e-mail: irina@influenza.spb.ru

Фадеев Артем Викторович — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: artem.fadeev@gmail.ru

Харченко Евгений Петрович — ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, д.б.н.; тел.: 8(812)552-70-31, e-mail: neuro.children@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА АНТИГЕННЫХ ТИПОВ РОТАВИРУСОВ ГРУППЫ А НА ТЕРРИТОРИИ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ В 2013–2016 ГГ.

Н.Б. Денисюк

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

The results of rotavirus group a antigene types monitoring in the Orenburg region during 2013 – 2016

N.B. Denisyuk

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: провести сравнительную оценку циркуляции различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в течение нескольких эпидемических сезонов.

Материалы и методы: представлены результаты генотипирования фекалий от 182 пациентов в возрасте до 5 лет с ротавирусной инфекцией. Использовались методики ИФА и ПЦР.

Результаты: в течение трех эпидемических сезонов в Оренбургской области циркулировали 10 генотипов ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4. Наибольшее многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А отмечено среди детей в возрасте до 2 лет. Генотип G4[P]8 был представлен как наиболее часто встречаемый во всех возрастных категориях. Выявлено 20 (11,0 %) образцов с одновременным сочетанием различных генотипов ротавирусов (Mixt) формы.

Заключение: выявлены доминирующие генотипические варианты ротавирусов в разные эпидемические сезоны и показано их региональное многообразие. Определена генотипическая характеристика в различных возрастных группах. Оценена активность циркуляции ротавирусов в регионе.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, заболеваемость, ротавирусы, генотипы, дети.

Abstract

The objective. To conduct a comparative assessment of circulation different genotypes of group A rotaviruses on the territory of the Orenburg region during several epidemic seasons.

Materials and methods. The article presents the findings of genotyping faeces of 182 patients with rotavirus infection. The patient's age was below 5 years. The methods of ELISA, PCR were used.

Results. 10 genotypes of group A rotaviruses circulated during 3 epidemic seasons in the Orenburg region, the dominant genotypes were G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4. The greatest variety of the circulating genotypes of group A rotaviruses were noted among children aged below two years. Genotype G4[P]8 was presented as the most frequently occurring in all age categories. 20 (11 %) of the samples with the simultaneous combination of different genotypes of rotaviruses (Mixt) form were revealed.

Conclusion. The dominant genotype variants were singled out and their regional variety were shown in the different epidemic seasons. The characteristic of rotavirus genotype among children in various age was defined. The activity of the circulation of rotaviruses in the region was evaluated.

Key words: rotavirus infection, morbidity, rotaviruses, genotypes, children.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) до настоящего времени являются одной из ведущих причин инфекционной заболеваемости и летальности у детей, что обуславливает актуальность проблемы. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 1 млрд диарейных заболеваний, около 5 млн детей умирают от кишечных инфекций и их осложнений, особенно высокие показатели летальности у детей первых лет жизни. Среди 1 – 1,2 млрд «диарейных заболеваний», регистрируемых ежегодно, на вирусные инфекции приходится от 49% до 67%, лидирующее место принадлежит ротавирусным гастроэнтеритам [1, 2]. Ротавирусная инфекция

сопровождается внутрибольничным инфицированием новорожденных и детей грудного возраста. От 20 до 50% случаев вирусного поражения желудочно-кишечного тракта в детских соматических стационарах и родильных домах связаны с внутрибольничным инфицированием [3, 4]. Рост заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ) при повсеместном ее распространении, вовлечение в эпидемический процесс детей раннего возраста и отсутствие специфического лечения свидетельствуют о высокой эпидемиологической и экономической значимости данной инфекции. В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 34 880 736 случаев инфекционных и паразитарных

заболеваний, что на 5,83% выше показателя 2015 г. [5]. В 2016 г. сохранилась позитивная тенденция снижения доли заболеваемости, регистрируемой у детей младших возрастных групп. Доля случаев РВИ у детей младше 12 месяцев на протяжении последних 5 лет снизилась с 26,3 до 22,1%, наряду с этим наблюдался рост экономической значимости острых кишечных инфекций [5].

В Оренбургской области в течение последних 15 лет отмечается тенденция к увеличению числа регистрируемых случаев ОКИ: в 2016 г. зарегистрировано более 10,6 тысяч случаев ОКИ, показатель заболеваемости составил 532,9 на 100 тысяч населения (2015 г. — 499,40; 2014 г. — 509,4), что выше уровня предыдущего года на 6,7% и 2014 г. на 4,6%. Доля ОКИ вирусной этиологии в 2016 г. составила 49,0% (2015 г. — 44,5%; 2014 г. — 40,5%), при этом на долю РВИ в 2016 г. приходилось 97,3% (2015 г. — 95,0%; 2014 г. — 96,1%). Наиболее поражаемым контингентом при РВИ являются дети до 14 лет, составляющие 97,7% от общего числа зарегистрированных случаев, причем определяют возрастную структуру дети до 1 года — 23,3%, и от 1 года до 2 лет — 50,7%. Высокие уровни заболеваемости ОКИ с превышением среднего показателя по области в 1,5 и более раз зарегистрированы на 6 административных территориях области [6].

С 2010 г. ВОЗ рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира [2, 7]. Применение ротавирусных вакцин должно быть частью комплексной стратегии борьбы с заболеваниями, сопровождающимися диареей. При внедрении ротавирусных вакцин рекомендуется осуществление эпидемиологического надзора и мониторинга за циркуляцией различных серотипов ротавирусов группы А в определенном регионе. Использование молекулярно-генетических методов диагностики позволило изучить генетическое многообразие серотипов ротавирусов, к настоящему времени доказано существование географических различий, установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов. В связи с этим в условиях прогнозируемого включения в календарь вакцинацию от РВИ представляет интерес оценка циркулирующих генотипов ротавирусов на протяжении нескольких эпидемических сезонов на определенной территории [8–10].

Цель исследования — провести оценку результатов сезонного мониторинга генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в течение нескольких эпидемических сезонов в период с 2013 по 2016 г.

Материалы и методы

На базе Оренбургской областной клинической инфекционной больницы (главный врач — В.Ф. Прусс) был проведен отбор образцов фекалий от пациентов с подтвержденной РВИ (182 образца), госпитализированных в течение трех последовательных эпидемических сезонов (зимние сезоны 2013–2014 гг., 2014–2015 гг., 2015–2016 гг.). В исследование были включены дети в возрасте до 5 лет, поступившие в стационар с диагнозом «Острый вирусный гастроэнтерит», из них в возрасте до 1 года — 58 человек, от 1 года до 2 лет — 78, старше 2 лет — 46. Забор фекалий для исследования проводился не позднее первых суток поступления в стационар, хранение и доставка материала в лабораторию осуществлялась с выполнением «холодовой цепи». Для обнаружения антигенов ротавирусов группы А в фекалиях больных на базе лаборатории инфекционного стационара применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем для выявления антигена ротавируса группы А «Ротавирус-антиген-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск), для проведения экспресс-диагностики использовалась иммунохроматографическая тест-система «Рота-Стик» (Novamed Ltd., Израиль). Молекулярно-генетическая идентификация штаммов ротавирусов группы А проводилась на базе лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (г. Москва, ведущий лабораторией д.м.н. А.Т. Подколзин). Для выявления и типирования возбудителей ОКИ применялась тест-система «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», набор реагентов для экстракции нуклеиновых кислот «АмплиСенс®Рибо-преп» в соответствии с инструкциями производителя.

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом в соответствии с положениями доказательной медицины, с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistika 10, Excel на базе операционной системы Windows XP. Определялось процентное выражение ряда данных (%), среднее арифметическое (М), стандартная ошибка среднего арифметического (m). Достоверность разности между показателями проводилась с использованием t-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для исследования были представлены 182 образца фекалий пациентов с подтвержденной РВИ, из них 71 образец (39%) сезона 2013–2014 гг., 57 образцов (31,3%) сезона 2014–2015 гг., 54 образца (29,7%) сезона 2015–2016 гг. Частота выявления

различных [P]G генотипов ротавирусов группы А представлена ниже (рис. 1–3). При исследовании 71 образца сезона 2013–2014 гг. в Оренбургской области циркулировали 8 генотипов ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4, среди Р-генотипов преимущественно регистрировались генотипы [P]8 – 76%, [P]4 – 9,9%, среди G генотипов преимущественно регистрировался G4 – 57,7%, G3 – 16,9% (см. рис. 1). При исследовании 57 образцов фекалий в эпидемический сезон 2014–2015 гг. в Оренбургской области циркулировали 4 основных генотипа ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G1[P]8. Среди Р-генотипов в 100% случаев регистрировался генотип [P]8, среди G генотипов преимущественно регистрировался G4 – 84,3%, G1 – 12,3% (см. рис. 2). При исследовании 54 образцов фекалий больных РВИ в эпидемический сезон 2015–2016 гг. частота выявления [P]G генотипов ротавирусов группы А была следующей: G4[P]8 – 53,7%; G2[P]4 – 11,1%; G1[P]8 – 7,4%; G3[P]9 – 1,85%, G9[P]8 – 1,85%; G12[P]8 – 3,7%; Mixt – 20,4%. Таким образом, в эпидемический сезон 2015–2016 гг. в Оренбургской области циркулировали 12 генотипических разновидностей ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G2[P]4, G1[P]8, среди Р-генотипов преимущественно регистрировались генотипы [P]8 – 79,6%, [P]4 – 11,1%, среди G генотипов преимущественно регистрировались G4 – 55,5%, G2 – 13% (см. рис. 3).

Полученные данные за три эпидемических сезона РВИ в Оренбургском регионе сопоставимы с результатами мониторинга за циркуляцией ротавируса группы А в Российской Федерации. По данным референс-центра, в период сезонного (2013–2014 гг.) подъема заболеваемости РВИ было проведено генотипирование образцов фекалий из 12 федеральных округов Российской Федерации (включая Оренбургскую область) в 377 образцах, распространенность на территории РФ субвидовых групп для ротавирусов группы А составила: G4[P]8 – 43,8%; G1[P]8 – 27,3%; G9[P]8 – 10,1%. G2[P]4 – 9,0%; G3[P]8 – 4,2%. В следующем сезоне (2014–2015 гг.) подъема заболеваемости РВИ было проведено изучение образцов фекалий из 11 регионов Российской Федерации (включая Оренбургскую область). Генотипирование проведено в 294 образцах, распределение [P]G-типов ротавирусов группы А было следующим: G4[P]8 – 61,6%; G1[P]8 – 22,5%; G9[P]8 – 7,1%. G2[P]4 – 3,1%; G3[P]8 – 2,0%. Отмечена выраженная географическая неоднородность в распределении различных генотипов ротавирусов в пределах каждого сезона, при которой генотип, имеющий максимальную распространенность в целом по стране, оказывался минорным на отдельных территориях [11].

Кроме того, было выявлено, что генотип ротавирусов G4[P]8, который является преобладающим на территории РФ, не является наиболее часто встречающимся в европейском регионе и странах Востока. По данным Европейской сети надзора за ротавирусами, в период 2011–2014 гг. в 14 странах Евросоюза, на территории которых проводился мониторинг антигенных типов ротавирусов, отмечалось доминирование G1[P]8 генотипа, составлявшего 40–42% от всех выявленных изолятов [12]. На территории Китая в 2012–2013 гг. отмечалось преобладание генотипа G9[P]8, в более ранние периоды – G3[P]8 [13, 14].

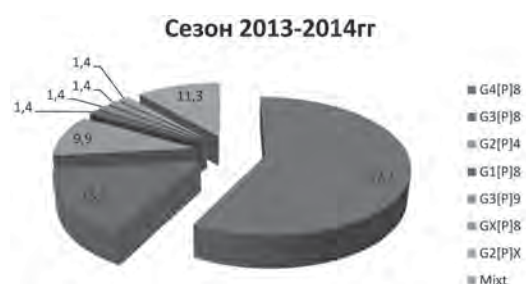


Рис. 1. Генотипическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих на территории Оренбургской области в эпидемический сезон 2013–2014 гг.

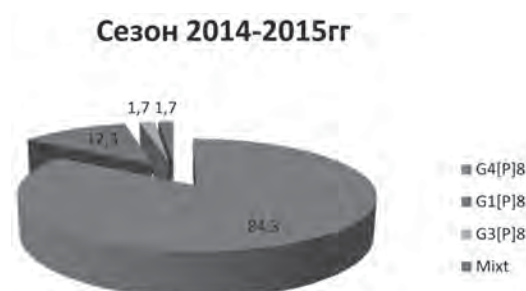


Рис. 2. Генотипическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих на территории Оренбургской области в эпидемический сезон 2014–2015 гг.



Рис. 3. Генотипическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих на территории Оренбургской области в эпидемический сезон 2015–2016 гг.

Сравнительная характеристика циркуляции определенных генотипов в различные эпидемические сезоны в Оренбургской области показала достоверное превалирование генотипа G4[P]8 во всех трех эпидемических сезонах ($p < 0,05$) и преимущество данного генотипа в каждом эпидемическом сезоне (табл. 1).

Следует отметить, что генотипическое разнообразие ротавирусов группы А в разных возрастных группах описано недостаточно. В таблице 2 представлены результаты оценки циркуляции различных генотипов ротавирусов группы А в зависимости от возраста ребенка.

Таблица 1

Частота встречаемости различных генотипов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в 2013–2016 гг.

Генотипы	Эпидемический сезон (годы)							
	2013–2014 (1 группа)		2014–2015 (2 группа)		2015–2016 (3 группа)		Всего	
	n = 71		n = 57		n = 54		n = 182	
	абс.	P±mp%	абс.	P±mp%	абс.	P±mp%	абс.	%
G4[P]8	41	22,5±3,09*	48	26,4±3,27**	29	15,8±2,70***	118	64,8
G3[P]8	11	6,0±1,76*	1	0,6±0,57	—	—	12	6,6
Mixt	8	4,3±1,50*	1	0,6±0,57	11	6,0±1,76***	20	10,9
G2[P]4	7	3,8±1,42*	—	—	6	3,3±1,32***	13	7,1
G1[P]8	1	0,6±0,57	7	3,8±1,42**	4	2,2±1,09	12	6,6
G3[P]9	1	0,6±0,57	—	—	1	0,6±0,57	2	1,1
GX[P]8	1	0,6±0,57	—	—	—	—	1	0,6
G2[P]X	1	0,6±0,57	—	—	—	—	1	0,6
G12[P]8	—	—	—	—	2	1,1±0,77	2	1,1
G9[P]8	—	—	—	—	1	0,6±0,57	1	0,6

* — достоверность показателей $p < 0,05$ внутри 1 группы между серотипом G4[P]8 и другими серотипами этого сезона;

** — достоверность показателей $p < 0,05$ внутри 2 группы между серотипом G4[P]8 и другими серотипами этого сезона;

*** — достоверность показателей $p < 0,05$ внутри 3 группы между серотипом G4[P]8 и другими серотипами этого сезона.

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов ротавирусов группы А в различных возрастных категориях у детей Оренбургской области в 2013–2016 гг.

Генотипы	Возраст детей						Всего n = 182	
	1 группа (до 1 года) n = 58		2 группа (1 – 2 года) n = 78		3 группа (старше 2 лет) n = 46			
	абс.	P±mp%	абс.	P±mp%	абс.	P±mp%	абс.	%
G4[P]8	35	19,2±2,92**	50	27,5±3,31*	33	18,1±2,85*	118	64,8
G3[P]8	5	2,7±1,20	5	2,7±1,20	2	1,1±0,77	12	6,6
Mixt	8	4,3±1,50**	8	4,3±1,50**	4	2,2±1,09**	20	10,9
G2[P]4	4	2,2±1,09	6	3,3±1,32	3	1,6±0,93	13	7,1
G1[P]8	3	1,6±0,93	7	3,9±1,42	2	1,1±0,77	12	6,6
G3[P]9	1	0,6±0,57	1	0,6±0,57	—	—	2	1,1
GX[P]8	—	—	—	—	1	0,6±0,57	1	0,6
G2[P]X	—	—	1	0,6±0,57	—	—	1	0,6
G12[P]8	1	0,6±0,57	—	—	1	0,6±0,57	2	1,1
G9[P]8	1	0,6±0,57	—	—	—	—	1	0,6

* — достоверность показателей $p < 0,05$ по серотипу G4[P]8 между 2 и 3 возрастными группами;

** — достоверность показателей $p < 0,05$ между серотипом G4[P]8 и Mixt серотипами в 1, 2, 3 возрастных группах.

Генотип G4[P]8 встречался во всех возрастных категориях и достоверно чаще ($p < 0,05$) был преобладающим внутри каждой возрастной группы. Из 10 генотипов ротавирусов группы А, циркулирующих в течение трех эпидемических сезонов, у детей в возрасте до 1 года регистрировались 8 (80%), при этом частота встречаемости генотипов в данной возрастной группе была следующей: G4[P]8 — 19,2%; Mixt — 4,3%; G2[P]4 — 2,2%; G3[P]8 — 2,7%; G1[P]8 — 1,6%; G3[P]9 — 0,6%; G9[P]8 — 0,6%; G12[P]8 — 0,6%. В возрастной категории от 1–2 лет из 10 генотипов ротавирусов группы А, циркулирующих в течение трех эпидемических сезонов, определялись 7 (70%), при этом частота встречаемости различных генотипов была следующей: G4[P]8 — 27,5%; Mixt — 4,3%; G1[P]8 — 3,9%; G2[P]4 — 3,3%; G3[P]8 — 2,7%; G3[P]9 — 0,6%; G2[P]X — 0,6%. В возрастной категории старше 2 лет из 10 генотипов ротавирусов группы А, циркулирующих в течение трех эпидемических сезонов, регистрировались 7 (70%), при этом соотношение генотипов было следующее: G4[P]8 — 18,1%; Mixt — 2,2%; G2[P]4 — 1,6%; G3[P]8 — 1,1%; G1[P]8 — 1,1%; G12[P]8 — 0,6%; GX[P]8 — 0,6%. Таким образом, наибольшее многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А отмечено у детей до 2 лет. Генотипы G1[P]8, G2[P]4, G3[P]8 достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировались у детей до 2 лет, у детей старшего возраста встречались лишь единичные случаи. Mixt-варианты с одинаковой частотой регистрировались у детей в возрасте до 1 года и от 1 до 2 лет, в 2 раза реже определялись у детей более старшего возраста.

В ходе работы были обнаружены образцы биологического материала (фекалии), полученные от одного пациента, с сочетанием нескольких генотипов ротавирусов 20 из 182 (11%) в течение 3 сезонов). Сочетанное выявление в образцах фекалий нескольких генотипов ротавирусов является потенциальным критерием активности эволюции ротавирусов группы А на определенной территории [11, 15]. Для США, Японии, ряда стран Европы, характеризующихся относительно умеренной активностью циркуляции ротавирусов среди детей младших возрастных групп, доля случаев сочетанного выявления в образцах нескольких генотипов ротавирусов колеблется в пределах 1–6%, а на территориях с высокой активностью она может достигать до 10–18% [15, 16]. В период 2006–2013 гг. для стран Евросоюза данный показатель суммарно составлял 7% [12]. В исследованиях по РФ для периода 2011–2015 гг. его величина составила 4,5% (50 из 1144 образцов) [11]. В наших исследованиях данный показатель в сезон 2013–2014 гг. был Mixt-8 (11,3%), в сезон 2014–2015 гг. — Mixt-1 (1,75%), а в сезон 2015–2016 гг. — Mixt-11 (20,4%). Его суммарная величи-

на для Оренбургской области составила 11%, что является подтверждением высокой активности циркуляции ротавируса группы А.

Выводы

1. Молекулярно-генетические исследования циркуляции ротавирусов группы А в Оренбургской области среди детей раннего возраста в разные эпидемические сезоны выявили их генетическое многообразие.

2. В течение последовательных трех эпидемических сезонов подъема заболеваемости РВИ (зимний сезон 2013–2014 гг. зимний сезон 2014–2015 гг., зимний сезон 2015–2016 гг.) циркулировали 10 основных генотипов ротавирусов группы А, при этом доминирующими генотипами были: G4[P]8, G3[P]8, G2[P]4.

3. Наибольшее многообразие циркулирующих генотипов ротавирусов группы А отмечено среди детей до 2 лет.

4. Высокую частоту встречаемости сочетанных форм различных генотипов на территории Оренбургской области можно считать критерием активности эволюции ротавирусов в данном регионе.

5. Результаты мониторинга циркулирующих серотипов ротавирусов группы А необходимо учитывать при решении вопроса о проведении вакцинации детей раннего возраста от ротавирусной инфекции.

Литература

1. WHO. World health statistics, 2010.-WHO.2010
2. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January, 2013. Weekly Epidemiological Record. №5. 88. P.49-64.
3. Кригер, Е.А. Внутрибольничная ротавирусная инфекция у детей / Е.А.Кригер, О.В. Самодова, С.Ю. Назаренко // Инфекционные болезни. — 2013. — № 11(3). — С. 62–65.
4. Литвинчук, О.А. Нозокомальные кишечные инфекции в инфекционных отделениях детских стационаров. Материалы II Международного конгресса по внутрибольничным инфекциям / О.А. Литвинчук [и др.] // Молекулярная диагностика. — 2014. — № 2 (12). — С. 413–415.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — С. 88–137.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Оренбургской области в 2016 году. Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — С. 138–203.
7. Rotavirus surveillance worldwide-2009. Weekly epidemiological record. 29 APRIL 2011, 86th year / 29 APRIL 2011, 86th annee №18.-2011.86.pp.173-176
8. Подколзин, А.Т. Позитивные и проблемные аспекты применения ротавирусных вакцин / А.Т. Подколзин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 1(68). — С. 80–89.
9. Рудакова, А.В. Оценка предотвращенных затрат на

терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — № 6(2). — С. 71–75.

10. Olga A. Veselova, Alexandr T. Podkolzin, Dmitriy N. Petukhov, Konstantin V. Kuleshov, German A. Shipulin. Rotavirus Group A Surveillance and Genotype Distribution in Russian Federation in Seasons 2012-2013. // International Journal of Clinical Medicine. 2014. 5. 407-413.

11. Зайцева, Е.В. Результаты мониторинга антигенных типов ротавирусов гр. А на территории Российской Федерации в период 2011–2015 гг. / Е.В. Зайцева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2016. — № 10. — С. 24–29.

12. EuroRotaNet: Annual report. 2014.

13. Zhang J., Liu H, Jia L, Payne DC, Hall AJ, Xu Z, Gao Z., Chang Z., Jiang B., Parashar UD, Meng L., Yu H, Duan Z. Active, population-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in Chinese children: Beijing Municipality and Gansu Province, China. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015 Jan; 34(1): 40-6. Doi: 10.1097/INF.0000000000000505. Erratum in: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015 Oct; 34(10):1137.

14. Liu N, Xu Z, Li D, Zhang G, Wang H, Duan ZJ. Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2014. Jul. 31; 32(35):4369-75. doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.018. Epub 2014 Jun 20. Review.

15. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, Jain V, Cunliffe NA, Nakagomi O, Kirkwood CD, Fischer TK, Parashar UD, Bresee J, Jiag B, Glass RI. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis.* 2005; 192 (Suppl 1):146-159. doi:10.1086/431499.

16. Esteban LE, Rota RP, Gentsch JR, Jiag B, Esona M, Glass RI., Glikman G, Castello AA. Molecular epidemiology of group A rotavirus in Buenos Aires, Argentina 2004-2007: reemergence of G2P[4] and emergence of G9P[8] strains. *J Med Virol.* 2010; 82:1083-1093. doi: 10.1002/jmv.21745.

References

1. WHO. World health statistics 2010.-WHO, 2010.

2. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper-January, 2013. WHO Wkly Epidemiol Rec. №5.-2013; 88; 49-64.

3. Kriger E.A., Samodova O.V., Nazarenko S. Ju. Infekcionnye bolezni. 2013; 11(3); 62-65 (in Russian).

4. Litvinchuk O.A., Konovalova T.A., Podkolzin A.T., Gorelov A.V., Shipulin G.A. Molekuljarnaja diagnostika. 2014; 2 (12); 413-415 (in Russian).

5. «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blago-

poluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu». Gosudarstvennyj doklad. M; Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. 2017; 88-137 (in Russian).

6. «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Orenburgskoj oblasti v 2016 godu». Gosudarstvennyj doklad. 2016; 138-203 (in Russian).

7. Rotavirus surveillance worldwide-2009. Weekly epidemiological record. 29 APRIL 2011, 86th year / 29 APRIL 2011, 86th annue №18.-2011. 86. pp. 173-176

8. Podkolzin A.T., Petuhov D.N., Veselova O.A., Konovalova T.A., Chernjanskaja O.P., Morozova N.S., Cherepanova E.A. *Epidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2013; 1(68); 80-89 (in Russian).

9. Rudakova A.V., Harit S.M., Uskov A.N., Lobzin Ju.V. *Zhurnal infektologii*. 2014; 6(2); 71-75 (in Russian).

10. Olga A. Veselova, Alexandr T. Podkolzin, Dmitriy N. Petukhov, Konstantin V. Kuleshov, German A. Shipulin. Rotavirus Group A Surveillance and Genotype Distribution in Russian Federation in Seasons 2012-2013. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014; 5; 407-413.

11. Zajceva E.V., Ol'neva T.A., Kuleshov K.V., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 10 (in Russian).

12. EuroRotaNet: Annual report. 2014.

13. Zhang J., Liu H, Jia L, Payne DC, Hall AJ, Xu Z, Gao Z., Chang Z., Jiang B., Parashar UD, Meng L., Yu H, Duan Z. Active, population-based surveillance for rotavirus gastroenteritis in Chinese children: Beijing Municipality and Gansu Province, China. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015 Jan; 34(1): 40-6. Doi: 10.1097/INF.0000000000000505. Erratum in: *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015 Oct; 34(10):1137.

14. Liu N, Xu Z, Li D, Zhang G, Wang H, Duan ZJ. Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2014 Jul 31; 32(35):4369-75. doi:10.1016/j.vaccine.2014.06.018. Epub 2014 Jun 20. Review.

15. Gentsch JR, Laird AR, Bielfelt B, Griffin DD, Banyai K, Ramachandran M, Jain V, Cunliffe NA, Nakagomi O, Kirkwood CD, Fischer TK, Parashar UD, Bresee J, Jiag B, Glass RI. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *J Infect Dis.* 2005; 192 (Suppl 1):146-159. doi:10.1086/431499.

16. Esteban LE, Rota RP, Gentsch JR, Jiag B, Esona M, Glass RI., Glikman G, Castello AA. Molecular epidemiology of group A rotavirus in Buenos Aires, Argentina 2004-2007: reemergence of G2P[4] and emergence of G9P[8] strains. *J Med Virol.* 2010; 82:1083-1093. doi: 10.1002/jmv.21745.

Автор:

Денисюк Нина Борисовна — доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-922-621-12-60, 8(3532)77-61-03, e-mail: orgma@esoo.ru

НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫЕ ЭНТЕРОВИРУСЫ, ОБУСЛОВИВШИЕ ПОДЪЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА РЯДЕ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ В 2016 Г.

Н.И. Романенкова¹, М.А. Бичурина¹, Л.Н. Голицына², Н.Р. Розаева¹, О.И. Канаева¹, И.В. Черкасская³, Л.П. Кириллова⁴, А.Ю. Батаева⁵, А.С. Барышникова⁶, Н.А. Новикова²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

³ Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области, Саратов, Россия

⁵ Управление Роспотребнадзора по Костромской области, Кострома, Россия

⁶ Центр гигиены и эпидемиологии в Костромской области, Кострома, Россия

Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016

N.I. Romanenkova¹, M.A. Bichurina¹, L.N. Golitsyna², N.R. Rozaeva¹, O.I. Kanaeva¹,

I.V. Cherkasskaya³, L.P. Kirillova⁴, A.Yu. Bataeva⁵, A.S. Baryshnikova⁶, N.A. Novikova²

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician

I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

³ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saratov Region, Saratov, Russia

⁴ Centre of Hygiene and Epidemiology in Saratov Region, Saratov, Russia

⁵ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Kostroma Region, Kostroma, Russia

⁶ Centre of Hygiene and Epidemiology in Kostroma Region, Kostroma, Russia

Резюме

Цель: характеристика особенностей заболеваемости и этиологического фактора энтеровирусной инфекции (ЭВИ) на ряде территорий России в 2016 г.

Материалы и методы: исследовано 2138 проб фекалий от больных ЭВИ. Выделение и идентификацию энтеровирусов проводили вирусологическим методом и путём частичного секвенирования области генома VP1. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Результаты: Эпидемические подъемы заболеваемости ЭВИ в 2016 г. были отмечены на ряде территорий России. В Саратовской области средний многолетний показатель заболеваемости ЭВИ был превышен в два раза. Показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом — 3,21 на 100 000 населения (77% от всех случаев ЭВИ) — был выше, чем на других территориях. В Костромской области показатель заболеваемости ЭВИ в 2016 г. был превышен в 11 раз по сравнению с предыдущим годом. На обеих территориях рост заболеваемости был связан с активным включением в циркуляцию энтеровируса ECHO30. Вирусы ECHO30 из Саратовской области принадлежали генотипу h и относились к двум филогенетическим группам, в одну из которых вошли также штаммы, изолированные от больных ЭВИ в Костромской области. В Мурманской и Ленинградской областях в 2016 г. заболевания протекали в основном в виде

Abstract

Aim: Characteristics of the peculiarities and the etiological factor of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016.

Materials and methods: We investigated 2138 samples from the patients with enterovirus infection. The isolation and identification of enteroviruses were conducted by the virological method and by partial sequencing of the genome region VP1. Phylogenetic trees were constructed according to the method of Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Results: Epidemic peaks of enterovirus infection were fixed on some territories of Russia. In Saratov region the morbidity index of enterovirus infection in 2016 was twice as high as the median morbidity index over previous years. The morbidity level of enterovirus meningitis — 3, 21 for 100000 of the population (77% from all the cases of enterovirus infection) was higher than on the other territories. In Kostroma region the morbidity index of enterovirus infection in 2016 was 11 times higher than the index of the previous year. On both territories the rise of morbidity depends on the active circulation of enterovirus ECHO30. Enteroviruses ECHO30 from Saratov region belonged to two phylogenetic groups of genotype h. To one of them belonged viruses ECHO30 from Kostroma region. In Murmansk and Leningrad regions in 2016 most cases of enterovirus infection were represented by hand, foot and mouth disease (HFMD). The grouped foci of infection were registered in some preschool institutions. The

вирусной экзантемы полости рта и конечностей, были зарегистрированы групповые очаги в детских дошкольных учреждениях. Этиологическим фактором оказались вирусы Коксаки А6, которые относились к разным генетическим вариантам.

Заключение: эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией с преобладанием различных клинических форм заболевания были обусловлены разными этиологическими факторами. На территориях, где превалировала клиника энтеровирусного менингита, в качестве этиологического агента были детектированы энтеровирусы ЕСНО 30, которые принадлежали к разным вариантам генотипа h. У больных с клиникой вирусной экзантемы полости рта и конечностей на территориях, где эта клиническая форма была ведущей, основным этиологическим фактором были вирусы Коксаки А6 разных генетических вариантов.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, циркуляция, детекция, идентификация, филогенетический анализ.

Введение

В постсертификационный период ликвидации полиомиелита надзор за энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) рассматривается как составляющая часть надзора за полиомиелитом. Непوليوмиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость. Сезонные подъемы заболеваемости, связанной с энтеровирусами (ЭВ), в России отмечаются в летне-осенний период, однако вспышки ЭВИ могут регистрироваться в течение всего года [1–5]. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [6]. Особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов [7–9] до настоящего времени ясны не полностью. Непوليوмиелитные энтеровирусы вызывают заболевания с широким спектром клинических проявлений: асептический менингит, энцефалит, паралич, геморрагический конъюнктивит, увеит, герпетическая ангина, экзантема полости рта и конечностей [1, 5, 6, 7, 9, 10]. Широкий спектр клинических форм ЭВИ свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток.

Энтеровирусный менингит (ЭВМ), возбудителями которого могут быть различные серотипы энтеровирусов, является наиболее частым из тяжелых и требующих госпитализации проявлений ЭВИ. Эпидемические подъемы ЭВМ неоднократно регистрировались на различных территориях РФ [7], в том числе на Северо-Западе РФ [2–4].

Экзантема полости рта и конечностей наиболее часто связана с энтеровирусами вида А: ЭВ71, Кок-

саки А6, А10 и А16 [9, 10]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [5], Юго-Восточной Азии и Северной Америке, наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая циркуляция вируса Коксаки А6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [11–13]. Ранее вирус Коксаки А6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа вируса Коксаки А6 [14].

Conclusion: Epidemic peaks of enterovirus infection with the prevalence of different clinical forms of the disease were provoked by different etiological factors. On territories where enterovirus meningitis prevailed strains of enterovirus ECHO30 belonging to different variants of genotype h were detected. In patients with clinical picture of HFMD from territories where this form was leading the etiological factor of infection was Coxsackievirus A6 of different genetic variants.

Key words: enterovirus infection, enteroviruses, circulation, detection, identification, phylogenetic analysis.

саки А6, А10 и А16 [9, 10]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [5], Юго-Восточной Азии и Северной Америке, наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая циркуляция вируса Коксаки А6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [11–13]. Ранее вирус Коксаки А6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа вируса Коксаки А6 [14].

Цель исследования — характеристика особенностей заболеваемости и этиологического фактора энтеровирусной инфекции на ряде территорий Российской Федерации в 2016 г.

Задачи исследования

1. Изучение клинических и эпидемиологических особенностей энтеровирусной инфекции на ряде территорий Российской Федерации.
2. Определение этиологического фактора энтеровирусной инфекции путем выделения и идентификация непوليوмиелитных энтеровирусов вирусологическими и молекулярными методами.
3. Анализ филогенетических связей непوليوмиелитных энтеровирусов, изолированных и идентифицированных у больных энтеровирусной инфекцией на разных территориях.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией проводили на основе сведений, полученных из формы № 2 государственной статистической отчетности.

В 2016 г. было исследовано 2138 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией с административных территорий РФ, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выделение неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [15] на культурах клеток RD и Her-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации микрометодом с использованием специфических диагностических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова.

Обнаружение РНК энтеровирусов в пробах фекалий и ликвора осуществляли методом ОТ-ПЦР с помощью диагностической тест-системы «АмплиСенс®Enterovirus-FL» производства ООО «ИнтерЛабСервис». Тип энтеровируса определяли путём частичного секвенирования области генома VP1 [16] в автоматическом режиме на генетическом анализаторе «GenomeLab™GeXP» (фирма «Beckman Coulter»). Выравнивание нуклеотидных последовательностей методом ClustalW и вычисление р-дистанций осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 5.2 [17]. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain (MCMC), включенным в пакет Beast v1.8.4 [18]. Группы последовательностей с апостериорной вероятностью узла менее 0,95 при анализе не учитывались.

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Санкт-Петербургский региональный центр по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами курирует 14 территорий Российской Федерации.

В 2016 г. из 2138 исследованных проб фекалий от больных ЭВИ, в том числе от больных ЭВМ, было изолировано 292 неполиомиелитных энтеровируса, процент выделения составил 13,7%. Из них 244 энтеровируса принадлежали к разным серотипам. С наибольшей частотой были изолированы ЭВ трех серотипов: ЭВ ЕСНО30 в 25,4% случаев, ЭВ Коксаки А разных серотипов — в 22,5% случаев, ЭВ Коксаки В1–6 в 20,5% случаев от общего числа изолированных энтеровирусов.

Энтеровирусы ЕСНО были обнаружены в 131 пробе от больных ЭВИ. Лидирующее положение занимал ЭВ ЕСНО30, на долю которого пришлось 47,4%, доля ЭВ ЕСНО 6 составила 18,3%, ЭВ ЕСНО 9 — 12,2%. Суммарная доля вирусов ЕСНО

других серотипов равнялась 22,1%. Кроме того, от больных ЭВИ было выделено 8 штаммов энтеровируса 71.

Эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. были отмечены на ряде территорий СПб РЦ (рис. 1).

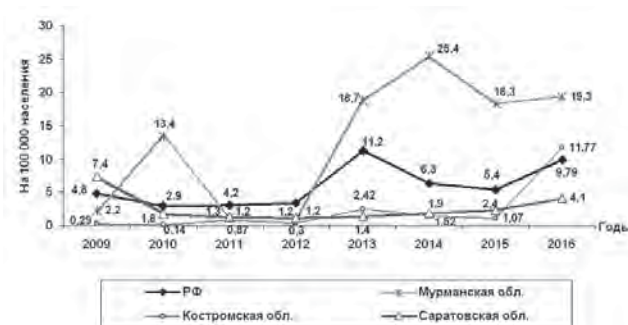


Рис. 1. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации в 2009 – 2016 гг.

В 2016 г. в Саратовской области был отмечен более интенсивный, чем в 2012 – 2015 гг., эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ, который продолжался с конца июня по сентябрь. Показатель заболеваемости энтеровирусной инфекцией на 88% превысил среднемноголетний показатель и составил 4,13 на 100 000 населения (см. рис. 1). Предыдущий эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ на данной территории, когда показатель заболеваемости достиг 7,4 на 100 000 населения, был зафиксирован в 2009 г. Оба эпидемических подъема были связаны с активным включением в циркуляцию среди населения энтеровируса серотипа ЕСНО 30.

Всего в Саратовской области в 2016 г. было зарегистрировано 103 случая заболевания энтеровирусной инфекцией. Заболеваемость энтеровирусным менингитом превысила среднемноголетний показатель на 60% и составила 3,21 на 100 000 населения, диагноз «Энтеровирусный менингит» был установлен 80 заболевшим. Наибольшее количество больных зарегистрировано в городах Саратов и Энгельс, что составило 80,6% от всех случаев ЭВИ. Среди больных ЭВИ подавляющее большинство составили дети (94,2%), наиболее высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован в возрастной группе 3–6 лет — 28,1 на 100 000 населения данной возрастной группы. Следует отметить, что имели место групповые случаи заболеваний ЭВИ. Было зарегистрировано три семейных очага энтеровирусной инфекции, из них два очага с двумя случаями заболевания и один очаг — с тремя случаями заболевания.

У всех 103 больных диагноз ЭВИ был подтвержден обнаружением РНК энтеровирусов в первич-

ном материале с помощью метода ПЦР. Этиологический агент был установлен у 45 больных с помощью вирусологического исследования. Неполиомиелитные энтеровирусы были изолированы и идентифицированы на культурах клеток. Большинство энтеровирусов принадлежали к серотипу ЕСНО30, эти вирусы были обнаружены у 29 больных (64,4%). Энтеровирус ЕСНО6 был выделен от одного больного так же, как ЭВ ЕСНО11, ЭВ Коксаки А 2, 4 и 9 — от 5 больных, энтеровирусы Коксаки В1—6 — от 4 больных.

Вирусологическое исследование проб сточной воды позволило выделить и идентифицировать неполиомиелитные энтеровирусы ЕСНО 30 из двух проб, энтеровирусы ЕСНО 3 — из одной пробы и вирусы Коксаки В1—6 — из 3 проб сточной воды.

В Костромской области в 2016 г. наблюдался эпидемический подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией, который начался в июле и продолжался до сентября, максимум случаев ЭВИ пришелся на июль — август. С 2006 по 2016 г. эпидемических подъемов заболеваемости ЭВИ на данной территории не было зафиксировано. Показатель заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. составил 11,77 на 100 000 населения (см. рис. 1), тогда как в 2015 г. он равнялся 1,07, а в 2014 г. — 1,52 на 100 000 населения. Показатель заболеваемости ЭВИ в 2016 г. был превышен в 11 раз по сравнению с показателем предыдущего года ($p \leq 0,05$). Всего в Костромской области в 2016 г. было зарегистрировано 77 случаев заболевания энтеровирусной инфекцией. Следует отметить, что только шести больным, пять из которых — дети до 14 лет, был поставлен диагноз «Энтеровирусный менингит». Большинство случаев заболевания были классифицированы клинически как энтеровирусная инфекция или острая респираторная вирусная инфекция с нейротоксикозом. В 9 случаях заболевание протекало в виде гастроэнтерита, в семи случаях в виде энтеровирусной лихорадки и в редких случаях — в миалгической и герпетической формах. Среди больных ЭВИ подавляющее большинство составили дети до 14 лет — 73 человека (96,1%), среди которых 32 ребенка (43,2%) оказались организованными детьми возрастной группы 3—6 лет.

В вирусологической лаборатории СПб РЦ было исследовано 55 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией из Костромской области. Из этих проб было выделено 35 неполиомиелитных энтеровирусов, то есть 63,6% проб были положительными. В 26 пробах из 55 (47,3%) были детектированы энтеровирусы ЕСНО30. При вирусологическом исследовании 26 проб сточной воды из двух проб были изолированы неполиомиелитные энтеровирусы ЕСНО30.

Установлены нуклеотидные последовательности семи штаммов вируса ЕСНО30, выделенных от

больных ЭВИ из Костромской области, и 18 штаммов — из Саратовской области, они были сравнены с последовательностями вируса ЕСНО30, представленными в международных базах данных и полученными при молекулярном мониторинге неполиомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации в 2007—2016 гг. [19, 20]. Все изученные вирусы ЕСНО30 принадлежали к генотипу h по классификации J. Bailly [21] и распределились по двум филогенетическим группам (рис. 2).

Штаммы из Костромской области и два штамма из Саратовской области вошли в большой кластер, образованный российскими штаммами эпидемического варианта ЕСНО30-h/2013RU1 [22]. Этот вариант, занесенный на территорию России, предположительно в 2010—2011 гг., стал причиной подъема заболеваемости ЭВИ во многих регионах страны в 2013 г., и его распространение продолжалось в 2014—2015 гг. [4, 20, 22]. В 2016 г. циркуляция ЕСНО30-h/2013RU1 была зафиксирована на территории 12 субъектов Центрального, Южного, Приволжского, Уральского и Сибирского федеральных округов [20]. Большинство штаммов, изолированных в 2016 г. в Саратовской области, сформировали отдельный монофилетический кластер. Гомология нуклеотидных последовательностей этих штаммов была высока — не менее 97,3%, что свидетельствует об их эпидемиологической связи. Штаммы этого генетического варианта вируса ЕСНО30 значительно отличались от эпидемического варианта ЕСНО30-h/2013RU1 и минорного варианта ЕСНО30-h/2013RU2, выявлявшегося в 2013 г. в Республике Чувашия и Санкт-Петербурге (гомология нуклеотидных последовательностей не превышала 94,9% и 95,9% соответственно). Зарубежные изоляты ЕСНО30, представленные в международных базах данных нуклеотидных последовательностей, также были генетически далеки от саратовских штаммов, самыми близкими (гомология 96,6—96,9%) были вирусы ЕСНО30, выделенные в 2011 и 2013 гг. от больных энтеровирусным менингитом в китайских провинциях Fujian и Zhejiang [23]. Результаты филогенетического анализа свидетельствуют о том, что данная группа штаммов сформировалась отдельно от других российских вариантов ЕСНО30-h/2013RU1 и ЕСНО30-h/2013RU2 вследствие отдельного заноса вируса ЕСНО30 генотипа h на территорию РФ в 2014—2015 гг.

В Мурманской области во время эпидемического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г. было зарегистрировано 143 случая ЭВИ, показатель заболеваемости составил 19,3 на 100 000 населения (см. рис. 1) и был выше аналогичного показателя 2015 г. на 3,7%. В предыдущие годы в Мурманской области также наблюдался высокий уровень заболеваемости ЭВИ.

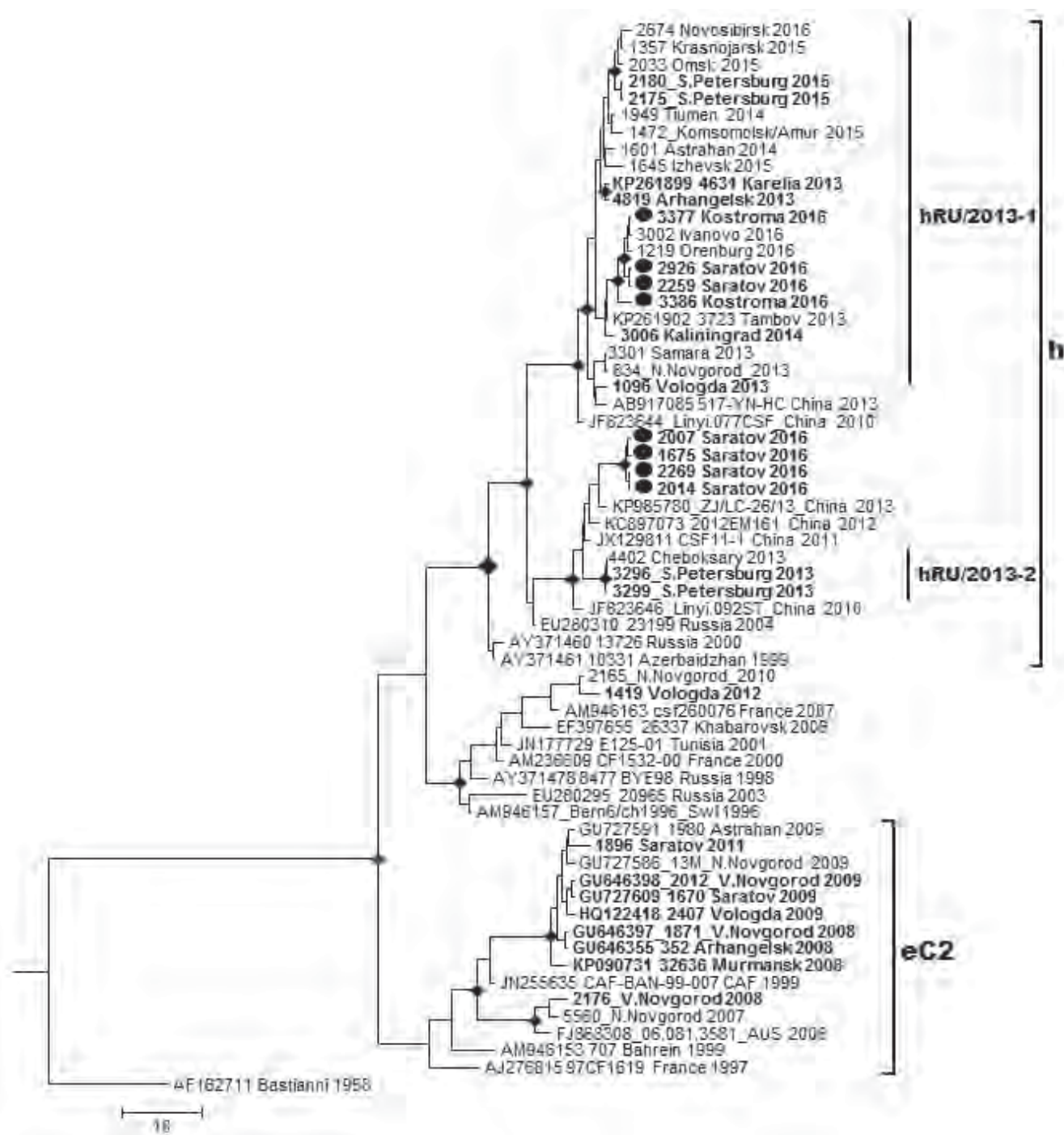


Рис. 2. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ECHO30 (● — отмечены штаммы, выделенные в Костромской и Саратовской областях в 2016 г. ♦ — отмечены узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95)

Предыдущий эпидемический подъем пришелся на 2010 г., когда показатель заболеваемости ЭВИ составил 13,4 на 100 000 населения.

Заболевания ЭВИ отмечались в 7 из 12 районов области. Было зарегистрировано 10 случаев энтеровирусного менингита, показатель заболеваемости составил 1,35 на 100 000 населения, в 2015 г. этот показатель равнялся 0,26. Удельный вес энтеровирусного менингита в структуре ЭВИ был равен 7% (в 2015 г. — 1,4%). Среди больных ЭВИ дети до 17 лет составили 92,3%. Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в возрастной группе 1—2 года — 355,2 на 100 000 детей данной возрастной группы. По нозологическим формам наибольший удельный вес составили герпетическая ангина (33%), вирусная экзантема полости рта и конечностей (24%) и вирусная экзантема в сочетании с герпетической ангиной (29%). В 2016 г. было зарегистрировано два групповых очага ЭВИ с контактно-бытовым путем передачи инфекции в детских дошкольных учреждениях, где общее число пострадавших составило 15 детей. У всех заболевших детей была отмечена легкая форма течения заболевания, в 11 случаях заболевание протекало в форме вирусной экзантемы полости рта и конечностей.

Вирусологическим методом были исследованы 164 пробы фекалий от больных и контактных. При этом было выделено 36 штаммов энтеровирусов, в том числе 6 вирусов Коксаки А4, 5 вирусов Коксаки А6 (в том числе в групповых очагах), 3 вируса Коксаки А10, 6 штаммов энтеровируса 71 и 16 штаммов энтеровируса Коксаки В4. В 2010—2011 гг. было установлено, что этиологическим фактором групповых заболеваний вирусной экзантемой полости рта и конечностей в Мурманской области были энтеровирусы серотипа Коксаки А16 [5]. В 2012—2015 гг. среди выделенных от больных энтеровирусов преобладали ЭВ Коксаки В1—6.

В Ленинградской области в 2016 г. было зарегистрировано 115 случаев энтеровирусной инфекции, в том числе 13 случаев (11,3%) энтеровирусного менингита. Большинство случаев ЭВИ (50,4%) клинически было представлено экзантемой полости рта и конечностей и герпетической ангиной. Показатель заболеваемости ЭВИ составил 6,73 на 100 000 населения, что в 1,8 раза выше среднегогодового уровня заболеваемости. При этом были зарегистрированы групповые случаи заболеваемости ЭВИ в двух дошкольных образовательных учреждениях, где пострадал 21 ребенок. Клинически заболевания протекали в большинстве случаев в виде вирусной экзантемы полости рта и конечностей. При исследовании проб от больных из очагов ЭВИ было идентифицировано 16 энтеровирусов Коксаки А 6. В 2012 г., когда в Ленинградской области были зарегистрированы групповые заболе-

вания экзантемой полости рта и конечностей, в 2 дошкольных учреждениях у 18 детей был обнаружен энтеровирус Коксаки А 16 [5].

Следует отметить, что, начиная с 2014 г., вирус Коксаки А6 доминирует среди ЭВ, выявляемых у больных экзантемными формами ЭВИ и герпетической ангиной в РФ, в том числе и при вспышечной заболеваемости. В 2016 г. его циркуляция была отмечена на территории 34 субъектов РФ [20, 24]. В предыдущих исследованиях была выявлена гетерогенность российских штаммов пандемического генотипа Коксаки А6 — дифференцировано 8 генетических вариантов: условно «1—8» [25].

При проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 16 штаммов вируса Коксаки А6, выделенных от больных из очагов энтеровирусной экзантемы в Ленинградской области, и 4 штаммов из очага ЭВИ в Мурманске было установлено, что вирусы Коксаки А6, идентифицированные на Северо-Западе России в 2016 г., были генетически неоднородны (рис. 3) и относились к двум генетическим вариантам: «5» и «6». Вирусы генетического варианта «5», выделенные в разных очагах ЭВИ в Ленинградской области, сформировали монофилетическую группу. Гомология нуклеотидных последовательностей внутри группы была не менее 98,9%, что свидетельствовало о близком родстве идентифицированных штаммов и возможной эпидемиологической связи данных очагов. Гомология 99,3—100% установлена с последовательностью штамма, идентифицированного в 2015 г. в Нижнем Новгороде. Самыми близкими (96,3—97,1%) среди зарубежных изолятов были вирусы Коксаки А6, выявленные в Швеции в 2014 г. [26]. Нуклеотидные последовательности вирусов из очага ЭВИ в Мурманске были полностью гомологичны, что свидетельствует о едином источнике инфекции. Генетически близкие вирусы были идентифицированы в 2014 и 2016 гг. в разных регионах России и в 2014 г. в Голландии. Установленные генетические отличия изученных штаммов говорят о том, что очаги ЭВИ в Ленинградской и Мурманской областях эпидемиологически не были связаны и являются следствием разных заносов вируса Коксаки А6.

Таким образом, на ряде административных территорий России в 2016 г. имели место эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией. Вместе с тем, течение эпидемического процесса на этих территориях имело существенные различия.

Самый высокий показатель заболеваемости ЭВИ был отмечен в Мурманской области (19,3 на 100 000 населения), где на долю энтеровирусного менингита пришлось только 7% от всех заболеваний ЭВИ. В большинстве случаев инфекция протекала в легкой форме и была представлена герпетической ангиной и вирусной экзантемой полости рта и конечностей.

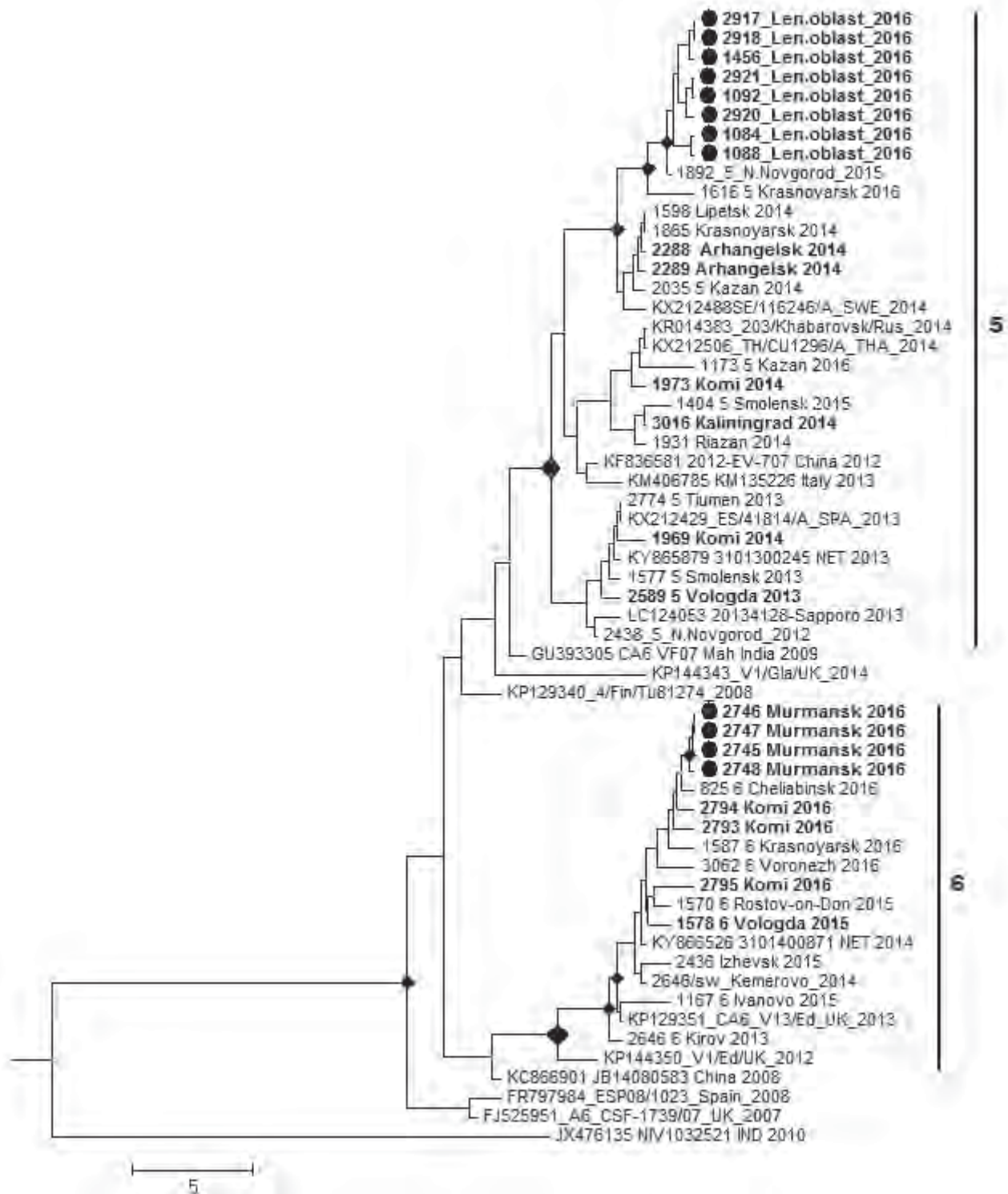


Рис. 3.

В Саратовской области суммарный показатель заболеваемости ЭВИ был самым низким — 4,13 на 100 000 населения, в то время как показатель заболеваемости энтеровирусным менингитом, который составил 77% от всех случаев заболевания ЭВИ, был наиболее высоким — 3,21 на 100 000 населения. При этом средний многолетний уровень заболеваемости ЭВИ в предыдущие несколько лет был превышен в 2 раза. Особенности сезонного подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Саратовской области в 2016 г. явились: раннее начало подъема заболеваемости (конец июня, первая половина июля), высокий удельный вес энтеровирусного менингита (77%), доминирование в циркуляции энтеровируса ЕСНО30 (64% от всех идентифицированных энтеровирусов). Предыдущий эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ, наблюдавшийся в 2009 г. также был обусловлен энтеровирусом серотипа ЕСНО30. При этом важно отметить, что вирусы ЕСНО30, циркулировавшие на территории Саратовской области в 2009 и 2016 гг. принадлежали к разным генотипам. В 2009 г. в Саратовской области, как и на других территориях СПб РЦ, активно циркулировали энтеровирусы ЕСНО30 генотипа Ес2 [3], который был широко распространен в России в 2008—2009 гг. и ранее идентифицировался в Европе и на других континентах. Эпидемический подъем 2016 г. был вызван энтеровирусом ЕСНО30 другого варианта генотипа h, штаммы которого ранее не были идентифицированы на территории РФ.

В Костромской области эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ в 2016 г. сопровождался значительным ростом показателя заболеваемости — в 11 раз по сравнению с показателями предыдущих лет, составив 11,77 на 100 000 населения ($p \leq 0,05$). Этот подъем заболеваемости ЭВИ, в отличие от Саратовской области, был обусловлен вариантом генотипа h энтеровируса ЕСНО30, который, начиная с 2013 г., циркулирует на большинстве территорий РФ [19].

Хотя на всех территориях в основном болели дети до 17 лет (от 92,3 до 96,1%), показатели заболеваемости ЭВИ среди детей разного возраста отличались. В Саратовской области самый высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован среди детей 3—6 лет (28,1 на 100 000 детей этой возрастной группы), у которых в подавляющем большинстве случаев протекало в форме энтеровирусного менингита. В Костромской области 43,2% среди заболевших были организованные дети возрастной группы 3—6 лет. Хотя диагноз ЭВИ был поставлен немногим больным, у большинства больных детей с другими диагнозами наблюдались неврологические нарушения. В Мурманской области, напротив, чаще болели дети возрастной группы 1—2 года, показатель заболеваемости со-

ставлял 355,2 на 100 000 детей этой возрастной группы. При этом клиническая картина инфекции характеризовалась главным образом вирусной экзантемой полости рта и конечностей.

Особенности циркуляции среди населения отдельных серотипов энтеровирусов на разных территориях также были разными. В Саратовской и Костромской областях доминировали энтеровирусы ЕСНО30 (64,4% и 47,3% соответственно). В Мурманской области более половины выделенных вирусов составили энтеровирус 71 и вирусы Коксаки А6 и 10.

Вероятным фактором распространения инфекции в Костромской области послужило купание в открытом водоеме [27], поскольку в воде из реки Волга была обнаружена РНК энтеровирусов, впоследствии присоединился контактно-бытовой путь передачи инфекции.

Наличие корреляции между серотипами энтеровирусов, изолированными из материала от больных ЭВИ и из проб сточной воды, подтверждают факт интенсивной циркуляции энтеровирусов ЕСНО30 в Саратовской и Костромской областях во время эпидемического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2016 г.

Полученными данными подтверждена неоспоримая важность эпидемиологического и вирусологического надзора за энтеровирусной инфекцией. Контроль циркуляции полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов в окружающей среде [27, 28], которая является отражением циркуляции этих вирусов среди населения, также является эффективным инструментом надзора, по данным ВОЗ. Систематический вирусологический надзор за больными энтеровирусной инфекцией и за объектами окружающей среды обеспечивает получение важных для Программы ликвидации полиомиелита данных о циркуляции полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов среди населения и в окружающей среде. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что только сочетание активного эпидемиологического и высококачественного вирусологического надзора гарантирует поддержание свободного от полиомиелита статуса территорий и позволяет определить серотипы неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующие в циркуляции среди населения на разных территориях в разные годы.

Выводы

1. В 2016 г. на ряде территорий Российской Федерации были зафиксированы эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией с преобладанием различных клинических форм заболевания на разных территориях.

2. Вирусологические и молекулярно-генетические исследования материала от больных ЭВИ с

территорий, где превалировала клиника энтеровирусного менингита, позволили идентифицировать в качестве этиологического агента энтеровирусы ЕСНО30.

3. У больных с клиникой вирусной экзантемы полости рта и конечностей на территориях, где эта клиническая форма была ведущей, в качестве основного этиологического фактора ЭВИ были идентифицированы энтеровирусы Коксаки А6.

4. Установлено, что энтеровирусы ЕСНО30, циркулировавшие в Саратовской и Костромской областях в 2016 г., принадлежали к разным вариантам генотипа h. Идентифицированные в том же году энтеровирусы Коксаки А6 у больных из групповых очагов в Мурманской и Ленинградской областях также принадлежали к разным генетическим вариантам, обусловленные ими заболевания ЭВИ явились следствием разных заносов вируса Коксаки А6 на Северо-Запад РФ.

Литература

1. Онищенко, Г.Г. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журн. микробиол. — 2009. — № 2. — С. 24–30.
2. Бичурина, М.А. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // Инфекция и Иммуитет. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.
3. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъёмов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Инфекция и Иммуитет. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 65–72.
4. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-западе России в 2013 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.
5. Бичурина, М.А. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки А16, на Северо-западе России / М.А. Бичурина [и др.] // Журн. микробиол. — 2014. — № 2. — С. 51–58.
6. Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
7. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.
8. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Журн. микробиол. — 2011. — № 6. — С. 32–36.
9. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 55 (8):1–20.
10. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
11. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg Infect Dis. 2009 Sep; 15(9):1485-88.
12. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. Emerg. Infect. Dis. 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.
13. He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. J. Clin. Microbiol. 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.
14. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.
15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. 157 p.
16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. Clin. Microbiol. 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.
17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. Mol. Biol. Evol. 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.
18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. Mol Biol Evol. 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.
19. Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на территории России в 2008–2011г. / Н.А. Новикова [и др.] // Журн. микробиол. — 2013. — № 1. — С. 75–78.
20. Голицына, Л.Н. Неполиомиелитные вирусы в Российской Федерации в 2016 году. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень / Л.Н. Голицына [и др.]. — Нижний Новгород, 2017. — <http://www.nniiem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf>.
21. Bailly JL, Mirand A, Henquell C, et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. Infect. Genet. Evol. 2009 Jul; 9 (4): 699-708.
22. Голицына, Л.Н. Молекулярная характеристика эпидемического варианта вируса ЕСНО30-2013 / Л.Н. Голицына [и др.] // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2014». — М., 2014. — Т. 1. — С. 416–417.
23. Yang XH, Yan YS, Weng YW Molecular epidemiology of Echovirus 30 in Fujian, China between 2001 and 2011. J. Med. Virol. 2013 Apr; 85 (4): 696-702.
24. Сапега, Е.Ю. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в Дальневосточном федеральном округе в 2016 году. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко. — Нижний Новгород, 2017. — <http://www.nniiem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf>.
25. Голицына, Л.Н. Вирус Коксаки А6 в Российской Федерации в 2014 году / Л.Н. Голицына [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2015. — № 28. — С. 12–20.
26. Puenpa J, Vonqunsawad S, Osterback R, et al. Molecular epidemiology and evolution of human coxsackievirus A6. J. Gen. Virol. 2016 Dec; 97 (12): 3225-31.

27. Новик, Е.С. Значимость водного фактора в возникновении вспышек энтеровирусной инфекции на территории Хабаровского края / Е.С. Новик [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 14. — С. 6—13.

28. Hovi T, Stenvik M, Partanen H, Kangas A. Poliovirus surveillance by examining sewage specimens. Quantitative recovery of virus after introduction into sewage at remote upstream location. *J. Epidemiol. Infect.* 2001 Aug; 127 (1): 101-6.

References

1. Onishchenko G.G., Novikova N.A., Efimov E.I., et al. *Jurnal microbiologii.* 2009; 2: 24-30 (in Russian).
2. Bichurina M.A., Panykh V.A., Novikova N.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2012; 2(4): 747-752 (in Russian).
3. Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2013; 3(2): 65-72 (in Russian).
4. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2014. 6(3): 84-91 (in Russian).
5. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. *Jurnal microbiologii.* 2014; 2: 51-58 (in Russian).
6. Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
7. Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(1): 16-21 (in Russian).
8. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Zhurnal mikrobiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).
9. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2006; 55 (8):1 — 20.
10. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J. Clin. Microbiol.* 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
11. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep; 15(9):1485-88.
12. Bracho MA, Gonza'lez-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.
13. He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J. Clin. Microbiol.* 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.
14. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c 2004. 157 p.

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.

18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.

19. Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. *Zhurnal mikrobiologii.* 2013; 1: 75—78 (in Russian).

20. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V. et al. Zabolevaemost, etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii. Information bulletin (Internet). Nizhny Novgorod; 2017. [cited 2017 Jun 6]; 4: 25-31. Available from: <http://www.nniiem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf> (in Russian).

21. Bailly JL, Mirand A, Henquell C, et al. Phylogeography of circulating populations of human echovirus 30 over 50 years: nucleotide polymorphism and signature of purifying selection in the VP1 capsid protein gene. *Infect. Genet. Evol.* 2009 Jul; 9 (4): 699-708.

22. Golitsyna L.N., Novikova N.A., Fomina S.G., et al. *Sbornik trudov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Molekulyarnaya diagnostika"* [The 8th Russia-wide scientific conference with international participation "Molecular Diagnostics 2014"]. Vol.1. Moscow; 2014. P. 416-17 (in Russian).

23. Yang XH, Yan YS, Weng YW. Molecular epidemiology of Echovirus 30 in Fujian, China between 2001 and 2011. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 696-702.

24. Sapega E.Y., Trotsenko O.E., Butakova L.V. Zabolevaemost, etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepolio) infektsii. Information bulletin (Internet). Nizhny Novgorod; 2017. [cited 2017 Jun 6]; 4: 25-31. Available from: <http://www.nniiem.ru/file/news/2017/byulleten-evi-n4-2017-sayt.pdf> (in Russian).

25. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Parfenova O.V., et al. *Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii.* 2015; 28: 12-20 (in Russian).

26. Puenpa J, Vongpunsawad S, Osterback R, et al. Molecular epidemiology and evolution of human coxsackievirus A6. *J. Gen. Virol.* 2016 Dec; 97 (12): 3225-31.

27. Novik E.S., Reznik V.I., Karavanskaya T.N. et al. *Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii.* 2009; 14: 6-13 (in Russian).

28. Hovi T, Stenvik M, Partanen H, Kangas A. Poliovirus surveillance by examining sewage specimens. Quantitative recovery of virus after introduction into sewage at remote upstream location. *J. Epidemiol. Infect.* 2001 Aug; 127 (1): 101—6.

Авторский коллектив:

Романenkova Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

Голицына Людмила Николаевна — ведущий научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Черкасская Ирина Валерьевна — главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Саратовской области; тел.: 8(8452)20-29-29, e-mail: Cherkasskaja_IV@64.rospotrebnadzor.ru

Кириллова Лидия Петровна — начальник вирусологического отделения микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Саратовской области; тел.: 8(8452)22-84-14, e-mail: fbuz@gigiena-saratov.ru

Батаева Анна Юрьевна — заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Костромской области, тел.: 8(4942)42-33-31, e-mail: central@44.rospotrebnadzor.ru

Барышникова Анастасия Сергеевна — врач-вирусолог отделения вирусологических исследований микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Костромской области; тел.: 8(4942)51-61-33, e-mail: central@fguz44.ru

Новикова Надежда Алексеевна — заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, д.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirc@rambler.ru

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АРТ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ГРАЖДАН ЛИВАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Ж.В. Мироненкова, М.Э. Муссави, А.Ф. Давлетьянова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

The main directions of ART in HIV-infected citizens of the Lebanese Republic

Zh.V. Mironenkova, M.A. Moussawi, A.F. Davletianova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией и обеспечения антиретровирусными лекарственными препаратами в арабских странах на примере Ливанской Республики.

Материалы и методы: исследования проводились за период с 2010 по 2016 г. Объектами явились Государственный реестр лекарственных средств, материалы статистической отчетности Центра по профилактике и борьбе со СПИД Ливанской Республики.

Результаты: в статье проведен анализ динамики заболеваемости граждан Ливанской Республики ВИЧ-инфекцией. Показаны: темп роста количества вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции относительно предыдущего периода; количество выявленных случаев по возрастным группам, полу, сексуальной ориентации, способу заражения. Дана характеристика системы обеспечения ВИЧ-инфицированных граждан антиретровирусными лекарственными препаратами. Указаны держатели регистрационных удостоверений данных лекарственных препаратов в России. Показаны возможности проведения наиболее экономичной антиретровирусной терапии.

Заключение: в Ливанской Республике имеются возможности проведения эффективной антиретровирусной терапии. Доступность лечения ВИЧ-инфицированных обеспечивается путем применения преимущественно генерических версий лекарственных препаратов, что позволяет сократить количество новых случаев ВИЧ-инфицирования и смертность от ВИЧ/СПИДа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, СПИД, Ливанская Республика.

Abstract

The purpose of the study is the morbidity analysis of HIV infection and procuring of antiretroviral medicines in the Arab countries on the example of the Lebanese Republic.

Materials and methods: The research was carried out for the period from 2010 to 2016. The objects were the State Register of Medicines, statistical reporting materials of the Center for AIDS Prevention and Control of the Lebanese Republic.

Results. The article analyzes the dynamics of the morbidity of citizens of the Lebanese Republic with HIV infection. The following is shown: the growth rate of the number of newly detected cases of HIV infection relative to the previous period; the number of cases identified by age group, sex, type of sexual orientation, method of infection. The characteristic of the system of procuring HIV-positive citizens with antiretroviral medicines is given. The holders of marketing authorization of these drugs in Russia are indicated. The possibilities of conducting the most cost-effective antiretroviral therapy are shown.

Conclusion. There are opportunities in the Lebanese Republic for effective antiretroviral therapy. The availability of HIV treatment is provided through the use of predominantly generic versions of medicines, which reduces the number of new HIV infections and deaths from HIV / AIDS.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, AIDS, the Lebanese Republic.

Введение

В Российской Федерации одной из актуальных проблем здравоохранения является ВИЧ-инфекция. Масштаб ее распространения, необходимость профилактики заболеваемости, экономические аспекты позволяют отнести эту проблему к одной из самых острых. Общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации на 31.12.2016 г. достигло 1 114 815 человек. Из них, по данным мониторинга

Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ», умерло по разным причинам 243 863 ВИЧ-инфицированных. Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах РФ. Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от всей популяции) была зарегистрирована в 30 наиболее крупных и экономически развитых регионах страны, где проживает 45,3% населения [1]. Безусловно, актуальным

является изучение опыта обеспечения данной категории граждан лекарственными препаратами на примере других стран. К примеру, в Ливанской Республике первый случай болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека, впервые был зарегистрирован в 1984 г., а в последующие годы также отмечался неуклонный рост числа заболевших граждан [2, 6, 7]. В этой связи особо актуальным является более детальный анализ динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Ливанской Республике и практики обеспечения данной категории граждан высокоэффективными лекарственными препаратами в необходимом объеме при оптимальных бюджетных затратах [3 – 5].

Цель исследования – анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией и обеспечения антиретровирусными лекарственными препаратами в арабских странах на примере Ливанской Республики.

Материалы и методы

Исследования проводились за период с 2010 по 2016 г. Объектами явились Государственный реестр лекарственных средств, материалы статистической отчетности Центра по профилактике и борьбе со СПИД Ливанской Республики.

Результаты и обсуждение

В 1989 г. Министерством общественного здоровья Ливанской Республики была создана Нацио-

нальная программа по борьбе со СПИД (синдром приобретенного иммунного дефицита) – NAR. На Центр по профилактике и борьбе со СПИД было возложено выполнение основных задач: ограничение распространения ВИЧ-инфекции, сбор статистических данных о вновь зарегистрированных случаях заболевания, координация действий с министерствами, средствами массовой информации, религиозными лидерами, специализированным агентством Организации Объединенных Наций и другими заинтересованными сторонами.

В 2016 г. распространённость ВИЧ среди населения в Ливанской Республике составила 0,1%. При этом Центром было зарегистрировано 108 новых случаев ВИЧ-инфицирования (табл. 1).

Нами было установлено, что темп роста количества вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции относительно предыдущего периода в среднем составил 103,29%.

Распределение ВИЧ-инфицированных по возрасту показало, что наибольшее количество выявленных случаев (в среднем 32,46%) было в возрастной группе от 30 до 49 лет, что свидетельствует о вовлечении в эпидемический процесс населения более старших возрастов (табл. 2).

Следует отметить, что в среднем 29,43% ВИЧ-инфицированных не сообщили о своем возрасте. Среди вновь зарегистрированных ВИЧ-инфицированных в Ливанской Республике преобладали мужчины – в среднем 90,83% (табл. 3).

Таблица 1

Динамика количества вновь зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Ливанской Республике

Показатели	Годы							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Количество вновь зарегистрированных случаев	93	109	97	119	109	113	108	107
Количество пациентов относительно предыдущего периода, %	100	117,20	89,0	122,68	91,60	103,67	95,57	103,29
Кумулятивное число	1346	1455	1552	1671	1780	1893	2001	—

Таблица 2

Распределение ВИЧ-инфицированных в Ливанской Республике по возрасту на момент выявления заболевания

Возрастной интервал	Число ВИЧ-инфицированных по годам							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
До 30 лет, %	18,00	28,00	27,80	30,70	27,60	31,80	43,00	29,56
От 30 до 49 лет, %	30,00	30,00	30,90	46,30	25,70	38,10	26,20	32,46
Старше 50 лет, %	17,00	9,00	3,10	9,00	7,30	8,00	6,50	8,55
Возраст не определен, %	35,00	33,00	38,20	14,00	39,40	22,10	24,30	29,43

Таблица 3

Структура ВИЧ-инфицированных по полу

Пол	Число ВИЧ-инфицированных по годам							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Мужской, %	89,00	93,00	94,80	88,00	91,70	85,80	93,50	90,83
Женский, %	11,00	7,00	5,20	12,00	8,30	14,20	6,50	9,17

Низкие показатели ВИЧ-инфицирования среди женщин способствовали ограничению распространения данного заболевания в Ливанской Республике.

При изучении возможности заражения ВИЧ-инфекцией во время недавнего посещения эндемичных районов было установлено, что лишь пятая часть больных недавно посещали данные районы (табл. 4).

В 2016 г. количество случаев ВИЧ-инфицирования во время посещения эндемичных районов было на 11,2% ниже относительно 2010 г., что предполагает более настороженное отношение населения к возможности заражения после проведения Центром по профилактике и борьбе со СПИД

бесед разъяснительного характера с населением. Значительное количество случаев инфицирования в 2010–2016 гг. было связано с местным распространением (в среднем 80,86%).

В ходе проводимого исследования было установлено, что по стадии заболевания в 2010–2016 гг. ВИЧ-инфицированные преобладали над больными в терминальной стадии ВИЧ-инфекции – с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) (табл. 5).

Далее нами были изучены наиболее распространенные пути заражения ВИЧ-инфекцией в Ливанской Республике (табл. 6).

В среднем за анализируемый период 70,56% граждан были заражены при незащищенном по-

Таблица 4

Распределение ВИЧ-инфицированных по возможности заражения во время посещения эндемичных районов

Недавнее посещение эндемичных районов	Годы							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Посещал, %	29,00	28,00	23,70	10,50	17,70	7,30	17,80	19,14
Не посещал, %	71,00	72,00	76,30	89,50	82,30	92,70	82,20	80,86

Таблица 5

Структура инфицированных по стадии заболевания (ВИЧ/СПИД)

Стадия заболевания	Годы							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
ВИЧ, %	42,00	33,00	51,50	60,50	38,30	63,70	32,80	45,97
СПИД, %	35,00	34,00	34,00	12,00	34,60	19,50	20,10	27,03
Не определена, %	23,00	33,00	14,50	27,50	27,10	16,80	47,10	27,00

Таблица 6

Распределение ВИЧ-инфицированных по основным факторам заражения в 2010–2016 гг.

Основной фактор заражения	Годы							Среднее значение
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Половой, %	76,30	51,00	55,70	90,10	68,30	81,40	71,20	70,56
Инъекционный, %	0,00	1,00	2,10	1,00	0,00	2,70	0,00	0,97
Гемотрансфузионный, %	0,00	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,29
Вертикальный, %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Не определен, %	23,70	47,00	42,20	8,90	30,70	15,90	28,80	28,18

ловом контакте с инфицированным человеком. Наибольшее количество случаев было зафиксировано в 2013 г. — 90,10%. В 2016 г. относительно 2010 г. количество впервые зарегистрированных случаев снизилось на 5,1%, а за последние 3 года (2014–2016 г.г.) — на 2,67% относительно 2010 г. Заражение, связанное с инъекционным способом употребления наркотиков и переливания крови, встречалось в Ливанской Республике редко — в среднем 1,26%. Вертикальный путь передачи заражения (от матери к ребенку) зарегистрирован не был.

По сексуальной ориентации в структуре ВИЧ-инфицированных преобладали лица с гомосексуальной ориентацией: в среднем за анализируемый период их число составило 35,45% (табл. 7).

В 2016 г. по сравнению с 2010 г. в общей структуре ВИЧ-инфицированных число лиц с гомосексуальной ориентацией увеличилось на 28,35%. В то же время на 14,25% снизилось число лиц с неопределенным статусом сексуальной ориентации. Значительное число в структуре ВИЧ-

инфицированных составили граждане Ливанской Республики, сексуальный статус которых не был определен из-за опасений стигмы и дискриминации, — в среднем 40,18%.

Далее нами было проведено исследование по лечению ВИЧ-инфицированных в Ливанской Республике. Для ливанских граждан и беженцев из Палестины, Сирии и некоторых других стран, зарегистрированных в Управлении Верховного комиссара ООН по делам беженцев (УВКБ), антиретровирусная терапия, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения, проводится бесплатно на уровне CD4-лимфоцитов ≤ 350 клеток/мм³.

Антиретровирусные лекарственные препараты больные получают в Центре по борьбе со СПИД. Министерство общественного здоровья Ливанской Республики представило Национальные рекомендации по лечению ВИЧ-инфицированного взрослого населения антиретровирусными препаратами в соответствии с перечнем зарегистрированных Министерством общественного здоровья Ливанской Республики (табл. 8).

Таблица 7

Структура ВИЧ-инфицированных по сексуальной ориентации

Сексуальная ориентация	Годы							Ср. знач.
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Гомосексуальная, %	19,35	22,00	43,30	44,60	36,70	34,50	47,70	35,45
Бисексуальная, %	16,10	0,90	0,00	0,00	1,80	0,00	1,90	2,96
Гетеросексуальная, %	20,40	27,50	13,40	30,20	22,90	15,00	20,50	21,41
Не определена, %	44,15	49,60	43,30	25,20	38,60	50,50	29,90	40,18

Таблица 8

Антиретровирусные препараты, зарегистрированные Министерством общественного здоровья Ливанской Республики (по состоянию на май 2015 г.)

АТХ-группа	Аббревиатура	Международное непатентованное наименование (МНН)		Торговое наименование	Держатель регистрационного удостоверения
		На латинском языке	На русском языке*		
J05AF	Нуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы				
J05AF01	ZDV	Zidovudinum	Зидовудин 1-12	Revodine Риводин	Hetero Labs Ltd, Индия
J05AF02	ddI	Didanosinum	Диданозин 3,13	Dinex Динекс	Cipla Ltd, Индия
J05AF05	3TC	Lamivudinum	Ламивудин 1, 3, 4, 6, 7, 10, 14-16, 18, 19	Lamivir Ламивир	Cipla Ltd, Индия
				Zeffix Зеффикс	Glaxo Operations UK Ltd, Великобритания
J05AF06	ABC	Abacavirum	Абакавир1-3, 6, 10, 20, 21	Abamune Абамун	Cipla Ltd, Индия
J05AF07	TDF	Tenofovirum	Тенофовир 1, 6, 7, 17, 22-24	Tenvor Тенвор	Cipla Ltd, Индия
				Viread Виреад	Gilead Sciences Ireland UC, Ирландия
J05AG	Ненуклеозиды – ингибиторы обратной транскриптазы				
J05AG03	EFV	Efavirenzum	Эфавиренз 6,21,25-27	Efavir Эфавир	Cipla Ltd, Индия
J05AE	Ингибиторы протеазы				
J05AE03	RTV	Ritonavirum	Ритонавир 17,28,29	Ritomune Ритомун	Cipla Ltd, Индия

Окончание таблицы 8

АТХ-группа	Аббревиатура	Международное непатентованное наименование (МНН)		Торговое наименование	Держатель регистрационного удостоверения
		На латинском языке	На русском языке*		
J05AX	Прочие противовирусные препараты				
J05AX08	RAL	Raltegravirum	Ралтегравир 27	Isentress Исен-тресс	Merck & Co Inc, США
J05AR	Комбинации противовирусных препаратов, активных в отношении ВИЧ				
J05AR01	AZT + 3TC	Zidovudinum + Lamivudinum	Зидовудин + Ламивудин 6, 10, 16, 21-23, 30-32	Duovir-D Дуовир-Д	Hetero Labs Ltd, Индия
J05AR03	TDF + FTC	Tenofovirum + Emtricitabinum	Тенофовир + Эмтрицитабин 3, 6, 21, 23, 24	Truvada Трувада (TVD)	Gilead Sciences Ireland UC, Ирландия
J05AR06	TDF + FTC + EFV	Tenofovirum + Emtricitabinum + Efavirenzum	Тенофовир + Эмтрици-табин + Эфавиренз 24	Viraday-V Виарадай-В	Cipla Ltd, Индия
J05AR10	LPV + RTV	Lopinavirum + Ritonavirum	Лопинавир + Ритонавир 29	Lopimune Лопимун Kaletra Калетра	Cipla Ltd, Индия Abbvie Deutschland GmbH & Co KG, Германия

*Рядом с МНН лекарственных препаратов на русском языке указаны цифрой держатели регистрационного удостоверения в России:

1. ООО «Технология лекарств», Россия;
2. Брайт Фармасьютикалс Оперейшн Сенте, Китай;
3. АК ОО «Ауробинде Фарма Лимитед», Индия;
4. ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия;
5. ЗАО «Брынцалов-А», Россия;
6. ОАО «Фармасинтез», Россия;
7. ООО «Диалогфарма», Россия;
8. ОАО «Верофарм», Россия;
9. ЗАО «Биофарма», Россия;
10. ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед, Великобритания;
11. ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия;
12. Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд, Индия;
13. Бристол-Майерс Сквибб Компани, США;
14. ООО «Атол», Россия;
15. Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль;
16. ООО «ВИАЛ», Россия;
17. Хетеро Драгс Лимитед, Индия;
18. ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия;
19. Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лтд, Великобритания;
20. ООО «ИРВИН 2», Россия;
21. Хетеро Лабс Лимитед, Индия;
22. ООО «Вириом», Россия;
23. ЗАО «Биокад», Россия;
24. Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания;
25. Эмкюр Фармасьютикалз Лтд, Индия;
26. ООО «АРС», Россия;
27. Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды;
28. Лок-Бета Фармасьютикалс (И) Пвт.Лтд, Индия;
29. ООО «ЭббВи», Россия;
30. ЗАО «Астрафарм», Россия;
31. ООО «Нанолек», Россия;
32. ОАО «Акрихин», Россия;
33. Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индия;
34. ООО «Джонсон&Джонсон», США.

Анализ ассортимента данных лекарственных препаратов показал, что в списке антиретровирусных препаратов наиболее широко представлена анатомо-терапевтическая химическая группа — нуклеозиды — ингибиторы обратной транскриптазы J05AF. Наибольшее количество антиретровирусных препаратов было произведено в Индии: 10 торговых наименований из 15. Далее нами было проведено ранжирование антиретровирусных препаратов по розничной цене

по возрастанию в пересчете на 1 г действующего вещества (табл. 9).

Установлено, что наиболее низкая розничная цена за 1 г действующего вещества была за ЛП «Дуовир-Д» (Hetero Labs Ltd, Индия); наиболее высокая — за ЛП «Трувада» (Gilead Sciences Ireland UC, Ирландия).

Далее нами была изучена схема ежедневного назначения отдельных лекарственных препаратов для взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (табл. 10).

Таблица 9

Ранжирование антиретровирусных лекарственных препаратов по розничной цене в пересчете на 1 г действующего вещества (по состоянию на май 2015 г.)

Ранг	Торговое наименование	Поставщик	Дозировка, количество в упаковке	Цена розничная в пересчете на 1 г действующего вещества, долл.
1.	Невимун	Unipharm S.A.L.	200 мг № 60	2,73
2.	Дуовир-Д	Benta Trading S.A.R.L.	150/ 300 мг № 60	3,44
3.	Эфавир	Benta Trading S.A.R.L.	600 мг № 30	6,06
4.	Ламивир	Unipharm S.A.L.	150 мг № 60	6,33
5.	Риводин	Benta Trading S.A.R.L.	300 мг № 60	6,90
6.	Динекс	Unipharm S.A.L.	100 мг № 60	9,28
7.	Абамун	Unipharm S.A.L.	300 мг № 60	9,89
8.	Виладель-В	Unipharm S.A.L.	300/200/600 мг № 30	10,30
9.	Риводин	Benta Trading S.A.R.L.	100 мг № 60	11,50
10.	Лопимун	Unipharm S.A.L.	200/50 мг № 60	12,07
11.	Тенвор	Unipharm S.A.L.	300 мг № 30	19,78
12.	Ритомун	Unipharm S.A.L.	100 мг № 60	20,62
13.	Зеффикс	Abela Fr res S.A.L.	100 мг № 28	26,79
14.	Исен-тресс	Droguerie de l'Union	400 мг № 60	31,29
15.	Калетра	Interpharma S.A.L.	200/50 мг № 60	35,93
16.	Виреад	Khalil Fattal & Fils S.A.L.	300 мг № 30	38,56
17.	Трувада	Khalil Fattal & Fils S.A.L.	300/200 мг № 30	40,67

Таблица 10

Схема ежедневного назначения отдельных лекарственных препаратов для взрослых пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию

Ранг	Торговое наименование	Страна — держатель регистрационного удостоверения	Схема назначения
1.	Невимун	Индия	3 таб. в день
2.	Ламивир	Индия	1 таб. 2 раза в день или 2 таб. 1 раз в день
3.	Лопимун	Индия	2 таб. 2 раза в день
4.	Дуовир-Д	Индия	1 таб. 2 раза в день
5.	Эфавир	Индия	1 таб. в день
6.	Динекс	Индия	4 таб. 1 раз в день
7.	Риводин	Индия	1 таб. (по 300 мг) 2 раза в день

Окончание таблицы 10

Ранг	Торговое наименование	Страна — держатель регистрационного удостоверения	Схема назначения
8.	Тенвор	Индия	1 таб. в день
9.	Абамун	Индия	1 таб. 2 раза в день или 2 таб. 1 раз в день
10.	Риводин	Индия	3 таб. (по 100 мг) 2 раза в день
11.	Зеффикс	Великобритания	3 таб. 1 раз в день
12.	Виерай-В	Индия	1 таб. в день
13.	Виреад	Ирландия	1 таб. в день
14.	Трувада	Ирландия	1 таб. в день
15.	Ритомун	Индия	6 таб. 2 раза в день
16.	Исентресс	США	1 таб. 2 раза в день
17.	Калетра	Германия	2 таб. 2 раза в день

Дифференцированный подход к выбору режима лечения зависит от доступности препарата и наличия необходимых дозировок, предполагаемой эффективности, противопоказаний и возможных осложнений антиретровирусной терапии и влияет на показатели выживаемости, качества жизни больных. При этом необходимо учитывать и объем финансовых затрат. Поэтому далее нами с учетом наличия тех или иных лекарственных препаратов в Ливанской Республике было проведено ранжирование по объемам финансовых затрат на лекарственное обеспечение ВИЧ-инфицированных

больных, лечение которых проводится с учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (табл. 11).

Схематично представлен рекомендуемый начальный режим антиретровирусной терапии: 2 НИОТ + ННИОТ.

Расчет полугодовой стоимости предпочтительного и альтернативного режима АРВТ 1-й линии в Ливанской Республике (по состоянию на май 2015 г.) показал, что более экономичным является лечение генерическими лекарственными препаратами индийского производства по сравнению с ле-

Таблица 11

Ранжирование полугодовой стоимости антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее ее не получавших (по состоянию на май 2015 г.)

Ранг по стоимости	Аббревиатура	Режим лечения (по торговым наименованиям)	Полугодовая стоимость	
			Долл.	Руб.
Предпочтительный режим 1-й линии				
1.	TDF + 3TC + EFV	Тенвор (Индия) + Ламивир (Индия) + Эфавир (Индия)	1638,60	82487,10
2.	TDF + FTC + EFV	а/ Вирадай-В1 (Индия)	1650,00	83061,00
3.		б/ Трувада2 (Ирландия) + Эфавир (Индия)	3484,80	175424,80
Альтернативный режим 1-й линии				
1.	ddI + 3TC + NVP	Динекс (Индия) + Ламивир (Индия) + Невимун (Индия)	1019,70	51331,70
2.	ddI + 3TC + EFV	Динекс (Индия) + Ламивир (Индия) + Эфавир (Индия)	1296,00	65240,60
3.	ZDV + 3TC + EFV	Риводин (Индия) + Ламивир (Индия) + Эфавир (Индия)	1357,80	68351,70
4.	TDF + 3TC + NVP	Тенвор (Индия) + Ламивир (Индия) + Невимун (Индия)	1362,30	68578,20
5.	ABC + 3TC + EFV	Абамун (Индия) + Ламивир (Индия) + Эфавир (Индия)	1641,60	82638,10
6.	TDF + FTC + NVP	Трувада2 (Ирландия) + Невимун (Индия)	3208,50	161515,90

¹ — комбинированный ЛП (TDF + FTC + EFV);

² — комбинированный ЛП (TDF + FTC, TVD).

чением оригинальными препаратами, к примеру, ирландского производства. В предпочтительном режиме 1-й линии наиболее экономичным оказался режим Тенвор + Ламивир + Эфавир (Cipla Ltd, Индия). В альтернативном режиме 1-й линии — Динекс + Ламивир + Невимун (Cipla Ltd, Индия). При использовании в обоих режимах ЛП Трувада (Gilead Sciences Ireland UC, Ирландия), представляющего собой комбинацию двух действующих веществ — Тенофовир + Эмтрицитабин, происходило значительное удорожание режима лечения ВИЧ-инфицированных.

Заключение

В Ливанской Республике имеются возможности для проведения эффективной антиретровирусной терапии. Доступность лечения ВИЧ-инфицированных обеспечивается путем применения преимущественно генерических версий лекарственных препаратов. Это позволяет сократить количество новых случаев ВИЧ-инфицирования и смертность от ВИЧ/СПИДа.

Литература

1. Государственное казенное учреждение здравоохранения Пермского края «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» — <http://aids-centr.perm.ru>. Дата обращения — 01.04.2017 г.
2. El-Sayyed N., Kabbash IA., El-Gueniedy M. Risk behaviours for HIV/AIDS infection among men who have sex with men in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J.* — 2008. — 14(4): 905–15.
3. Guide Pratique des Médicaments, DOROSZ // 38 ème édition, Maloine. — 2014.
4. Martindale. The Complete Drug Reference // Pharmaceutical Press. — 38th edition. — 2014.

5. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV // Publications WHO Regional Office for Europe. — Geneva. 2015. — P. 78.

6. Mumtaz G, Hilmi N, McFarland W, Kaplan RL, Akala FA, Semini I, et al. Are HIV epidemics among men who have sex with men emerging in the Middle East and North Africa: a systematic review and data synthesis? *PLoS Med.* 2011; 8(8):e1000444.

7. Wagner GJ., Tohme J., Hoover M., Frost S., Ober A., Khouri D., et al. HIV prevalence and demographic determinants of unprotected anal sex and HIV testing among men who have sex with men in Beirut, Lebanon. — *Arch Sex Behav.* 2014; 43(4):779–88.

References

1. Gosudarstvennoe kazennoe uchrezhdenie zdoravooxraneniya Permskogo kraya «Permskiy kraevoy centr po profilaktike i bor'be so SPID i infekcionnymi zabolevaniyami» — <http://aids-centr.perm.ru>. Date of the application — 01.04.2017.
2. El-Sayyed N., Kabbash IA., El-Gueniedy M. Risk behaviours for HIV/AIDS infection among men who have sex with men in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J.* — 2008. — 14(4): 905–15.
3. Guide Pratique des Médicaments, DOROSZ // 38 ème édition, Maloine. — 2014.
4. Martindale. The Complete Drug Reference // Pharmaceutical Press. — 38th edition. — 2014.
5. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV // Publications WHO Regional Office for Europe. — Geneva. 2015. — P. 78.
6. Mumtaz G, Hilmi N, McFarland W, Kaplan RL, Akala FA, Semini I, et al. Are HIV epidemics among men who have sex with men emerging in the Middle East and North Africa: a systematic review and data synthesis? *PLoS Med.* 2011; 8(8):e1000444.
7. Wagner GJ., Tohme J., Hoover M., Frost S., Ober A., Khouri D., et al. HIV prevalence and demographic determinants of unprotected anal sex and HIV testing among men who have sex with men in Beirut, Lebanon. — *Arch Sex Behav.* 2014; 43(4):779–88.

Авторский коллектив:

Мироненкова Жанна Викторовна — профессор кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения Башкирского государственного медицинского университета, д.фарм.н., доцент; тел.: +7-906-373-41-53, e-mail: dsv90@yandex.ru

Муссави Мохаммад Эль — аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +961-71-664-464, e-mail: mohamad_mousawi@icloud.com

Давлетьянова Айгуль Фигаритовна — аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-985-166-49-29, e-mail: davletova88@yandex.ru

ОСЛОЖНЕНИЯ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.И. Зрячкин, Т.Н. Бучкова, Г.И. Чеботарева

Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Россия

Complications of chickenpox (literature review)

N.I. Zryachkin, T.N. Buchkova, G.I. Chebotareva

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

Резюме

В обзоре представлены данные российских и зарубежных авторов о широко распространенных и часто диагностируемых, а также редких клинических формах осложнений VZV-инфекции. Приводятся данные о частоте и структуре осложнений. Выделяются группы риска осложненного течения ветряной оспы. Учитывая впервые представленные в литературе сведения, предлагается классификация осложнений ветряной оспы.

Приведены данные по значительному снижению частоты развития осложнений, показателей заболеваемости, смертности, экономических потерь в странах, внедривших массовую иммунопрофилактику ветряной оспы.

Ключевые слова: ветряная оспа, осложнения, дети.

Abstract

The review presents the data of Russian and foreign authors about the widespread and often under-diagnosed, as well as rare clinical forms of complications of VZV infection. Provides data on the frequency and structure of complications. There are groups risk of complications during varicella. Given the information first presented in the literature information classification of complications of chickenpox. The data on significant reduction in the frequency of complications, morbidity, mortality, economic losses in countries that have implemented mass immunization against varicella.

Key words: varicella, complications, children.

Введение

Ветряная оспа — антропонозная высококонтагиозная вирусная инфекция, сопровождающаяся лихорадочной реакцией, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации и характерной макулопапулезной и везикулезной сыпью [1].

Ветряная оспа является заболеванием, вызываемым вирусом Varicella Zoster (VZV). Это крупный фильтрующий вирус (от 210 до 250 мкм), который принадлежит к семейству альфа-герпес-вирусов и вызывает два различных заболевания: ветряную оспу и опоясывающий герпес [1].

Впервые ветряная оспа была описана в середине XVI в. в Италии врачами V. Vidius и F. Ingrassia. Длительное время ветряная оспа не признавалась самостоятельным заболеванием и считалась разновидностью натуральной оспы. После того как в 1911 г. в содержимом ветряночных пузырьков был обнаружен возбудитель ветряной оспы, заболевание стали считать отдельной нозологической формой [2].

Первые сведения о клинической связи ветряной оспы и опоясывающего герпеса появились более 100 лет назад. Еще в 1888 г. венгерский врач J. Vokey предположил, что ветряная оспа и опоясывающий герпес — инфекционные болезни, вызываемые одним и тем же вирусом [3].

После первичной инфекции в детстве может формироваться пожизненное латентное носительство. Вирус находится в дорзальных ганглиях спинного мозга, где остается дремлющим до момента, когда ослабление контроля со стороны клеточного звена иммунной системы приводит к реактивации вируса: опоясывающий герпес — это клиническая манифестация реактивации VZV, частота его развития 60 — 70 на 100 тыс. переболевших [4].

Ветряной оспой повсеместно болеют дети, она нередко встречается и у взрослых [5]. В 1954 — 2008 гг. показатель на 100 тыс. детского населения колебался от 318,4 до 775,0 [6]. В 2015 г. зарегистрировано 819 299 случаев ветряной оспы, показатель составил 560,82 на 100 тыс. детского населения. Заболеваемость ветряной оспой в течение последнего десятилетия составляет 20 — 25% всех инфекционных болезней (без гриппа и ОРВИ). В 2015 г. 94% от числа заболевших приходилось на детское население, 55,7% случаев заболеваний зарегистрировано в возрастной группе 3 — 6 лет; нередко ветряной оспой заболевают дети раннего возраста и даже новорожденные, около 10% составляют лица 15 лет и старше [7]. В январе 2016 г. отмечался рост заболеваемости до 84,10 на 100 тыс. населения (в 2015 г. — 76,02) [7, 8].

Роль ветряной оспы как причины летальных исходов в развитых странах часто недооценивают. Вы-

явлено расширение клинического полиморфизма ветряной оспы и нарастание доли крайне тяжелых и летальных форм. В 3 раза чаще и более стали регистрироваться осложненные формы болезни [9].

Тотальная циркуляция вирусов ветряной оспы в популяции людей, очевидная их связь с такими заболеваниями, как опоясывающий герпес, полирадикулоневрит, менингоэнцефалит и др., выдвигают эту проблему в число наиболее актуальных на современном этапе [10].

Экономический ущерб от заболеваемости ветряной оспой, по экспертным оценкам, в 2006–2007 гг. составил в России 4,5–6 млрд руб. [11], а в 2015 г. — 11,2 млрд руб. Ветряная оспа в течение последнего десятилетия занимает 2–3-е место по величине экономического ущерба от инфекционных заболеваний с высоким уровнем заболеваемости [7].

Несмотря на эпидемическое неблагополучие и нарастание доли тяжелых и осложненных форм болезни, в клинической практике ветряная оспа расценивается как легко протекающая «малая детская инфекция». Отсутствует настороженность врачей по раннему выявлению осложнений. При отсутствии плановой вакцинации в Национальной программе иммунизации отсутствует и экстренная иммунизация по контакту в детских образовательных учреждениях, а в некоторых случаях дети с легкими формами посещают детские учреждения, что усиливает интенсивность эпидемического процесса [9].

Группы риска осложненного течения ветряной оспы

Все чаще стали встречаться сведения о внутриутробной передаче VZV с возникновением клиники врожденной инфекции, поэтому стало очевидным, что ветряную оспу можно относить к легким заболеваниям лишь условно; другие выдвигают эту проблему в число наиболее актуальных на современном этапе [12].

Ветряная оспа, развившаяся во время беременности, может привести к врожденной или неонатальной ветряной оспе новорожденного. Синдром врожденной ветряной оспы — следствие материнской инфекции, перенесенной во время беременности. При инфицировании VZV между 13-й и 20-й неделями беременности риск врожденной ветряной оспы составляет 2%. При синдроме врожденной ветряной оспы регистрируют: гипоплазию конечностей, гипотрофию, микроцефалию и другие неврологические нарушения [13]. Также существует риск мертворождения, спонтанного аборта, преждевременных родов, недоношенности. У новорожденных с врожденной ветряной оспой имеется риск ранней реактивации вируса (опоясывающий герпес) [14].

Неонатальная ветряная оспа поражает новорожденных при инфицировании матери на поздних сроках беременности (за 14 дней до родов). Заболевание

протекает особенно тяжело, если мать была инфицирована в течение 5 дней перед родами — в этом случае защитные антитела не успевают сформироваться, пройти через плаценту и защитить плод. Летальность может составить 30%. Эта ситуация также опасна и для роженицы — выше риск осложнений, в частности пневмонии и летального исхода [13].

Ветряная оспа наиболее опасна для недоношенных и маловесных детей со стойкими иммунологическими дефектами. У новорожденных ветряная оспа протекает преимущественно в тяжелой форме и с высоким риском развития вторичных осложнений [15]. Стали отмечаться формы врожденной и неонатальной ветряной оспы с летальным исходом [9].

Ветряная оспа может протекать более тяжело у пациентов с иммунодефицитом, индуцированным фоновым заболеванием или лекарственной терапией. Несмотря на то, что клиническая симптоматика заболевания у больных с нарушениями иммунной системы схожа с манифестными проявлениями ветряной оспы у исходно здоровых лиц, симптомы заболевания выражены ярче: инкубационный период короче, лихорадка выше, высыпания распространяются более интенсивно и быстро, элементы более рельефны и часто формируются на ладонной поверхности кисти, подошвах стоп, заживление высыпаний протекает дольше, удлинняя дискомфорт. Осложнения регистрируются чаще, риск летального исхода выше [16].

Другие группы пациентов, у которых заболевание протекает более тяжело, включают в себя лиц со СПИД [17], принимающих системные кортикостероиды [18] (например, в терапии бронхиальной астмы) или получающих иммуносупрессивные препараты перед пересадкой органов или после нее [19].

Заболевание является наиболее опасным у больных с поврежденным клеточным звеном иммунной системы. Наиболее предрасположенными группами являются дети с онкологическими заболеваниями, лейкозами. Иммунный ответ у больного раком или лейкозом нарушен не только вследствие основного заболевания, но также из-за противоопухолевой терапии — химиотерапии и лучевой терапии [17].

Генерализованные поражения с вовлечением практически любого органа (легкие, печень, мозг, сердце, почки) наблюдаются часто не только у лиц с врожденными формами иммунодефицита и получающих иммуносупрессивную терапию при онкогематологических заболеваниях, но и у получающих глюкокортикостероидные препараты при хроническом гломерулонефрите и ревматоидном артрите. В этих группах такое течение может наблюдаться в 30% случаев и давать летальность до 10–12% [16].

В одном из исследований в США было выявлено, что пациенты в возрасте 20 лет и старше составили всего 2% случаев ветряной оспы, в то вре-

мя как на их долю пришлось 11,6% энцефалитов и 27,6% летальных исходов [20].

Пневмония регистрируется у взрослых в 25 раз чаще, чем у детей: 1 случай на 400 заболевших [21, 22].

У взрослых пациентов с VZV инфекцией, находящихся на лечении в Infectious Diseases Unit, Rashid Hospital Dubai, UAE наблюдались следующие осложнения: тромбоцитопения (42,1%), пневмония, вызванная VZV (28,4%), бактериальное инфицирование кожи (25,4%) [23].

Частота энцефалитов у взрослых близка к 2 случаям на 100 тыс. населения [24].

З.А. Хохловой и др. [25] описан случай генерализованной формы ветряной оспы тяжелой степени, осложнившейся вирусно-бактериальной двусторонней пневмонией, с поражением внутренних органов: множественные кровоизлияния и некрозы почек, печени, селезенки, септическими осложнениями и летальным исходом у больного 29 лет.

По данным Т.И. Илунинной и др. [26], осложненное течение наблюдалось у 51,0% взрослых пациентов; преобладали гнойно-септические осложнения: пустулез (44,0%), лимфаденит (5,0%), тяжелым осложнением была двусторонняя вирусная пневмония.

Осложнения ветряной оспы

Ветряная оспа, ошибочно принимаемая за относительно легко протекающую инфекцию, может стать причиной серьезных осложнений и даже летального исхода, в том числе у ранее здоровых лиц [27, 28].

До введения в США универсальной массовой вакцинации в 1990 г. ветряная оспа являлась причиной приблизительно 10 000 госпитализаций и 100 летальных исходов в год, в 43,0% случаев — у преимущественно здоровых детей младше 15 лет [29, 30].

По оценке ВОЗ, ежегодно 4,2 млн тяжелых и осложненных случаев ветряной оспы приводят к госпитализации, а 4200 случаев — к летальному исходу во всем мире [31].

В России доля госпитализированных в 2013 г. составила 1,5% от общего числа заболевших ветряной оспой (798 752). По возрасту они распределялись следующим образом: дети первого года жизни — 24,5%, дети от 1 года до 3 лет — 29,5%, дошкольники — 32,7%, школьники — 13,3%. Среди причин госпитализации на первом месте оказались осложнения ветряной оспы — 40,4%; тяжелая форма (высокая лихорадка, нейротоксикоз) — 28,3%; возраст до 1 года — 24,2%; эпидемические показания — 7,1%. Более 5,0% стационарных больных требовали длительной госпитализации, в основном это дети первых 3 лет жизни [32].

Количество госпитализаций, связанных с ветряной оспой, у детей до 17 лет в странах Европы, составило на 100 тыс. населения: Германия — 14, Франция — 28, Италия — 22,6, Греция — 15,3 [28, 33, 34, 35].

Независимо от количества высыпаний и тяжести инфекционного процесса, в начале заболевания, частота осложнений ветряной оспы у детей составляет, по данным различных авторов, 0,3 — 0,5% [28].

В педиатрическом центре во Франции с апреля 1987 г. по декабрь 2002 г. зарегистрировано 343 осложнения ветряной оспы у детей в возрасте до 2 лет. Основные осложнения: со стороны желудочно-кишечного тракта (75), нервной системы (68), бронхолегочной системы (52), а также инфекции кожи и мягких тканей (52). Суперинфекция мягких тканей у 2 детей, получавших короткий курс кортикостероидов, привела к развитию тяжелого целлюлита, вызванного пиогенным стрептококком [37].

В Германии в 1998 г. зарегистрировано 119 осложнений ветряной оспы. Наиболее частыми осложнениями были неврологические, которые были зафиксированы у 73 детей (61,3%); церебеллит был ведущим диагнозом (65,8%), далее следовали энцефалит (30,1%), менингит (2,7%) и центральный лицевой паралич (1,4%) [38].

Структура осложнений ветряной оспы в 2002 г. в Германии изменилась: превалировала бактериальная суперинфекция — 44,9%, пневмония — 18,8%, воспаление среднего уха — 15,9%, острые неврологические нарушения — 2,5%, прочие осложнения — 17,9% [27].

По данным немецких публикаций, неврологические осложнения в Германии в 2007 г. встречались с частотой 49 на 100 000 случаев [28].

Среди 335 детей с ветряной оспой, госпитализированных в Швеции, развились следующие осложнения: кожные инфекции — 22%, инфекции мягких тканей — 3%, инвазивные инфекции — 12%, дисфункция ЦНС — 25%, дегидратация — 12%, сильная боль — 5%, коагулопатия — 6%, кератоконъюнктивит — 4%, пневмонит — 2%, врожденная инфекция VZV — 1%, гепатит — 1%, нефропатия — 1%, другие осложнения — 6% [39].

В результате изучения структуры осложнений VZV-инфекции в Белграде с 2001 по 2008 г. у 474 госпитализированных пациентов (4,85% всех зарегистрированных случаев ветряной оспы в Белграде с 2001 по 2008 г.) осложнения наблюдались в 67,7% случаев и включали пневмонию, вызванную VZV (41,38%), бактериальную инфекцию кожи (8,4%), бактериальную респираторную инфекцию (4,4%), вирусный менингит (2,31%), энцефалит (1,9%), тромбоцитопению (0,4%). Более одного осложнения наблюдалось у 2,3% пациентов, среди которых были сепсис, миоперикардит, геморрагии в сетчатку. По данным того же исследования, у взрослых наиболее частым осложнением была пневмония (62%), сопровождающаяся бактериальным инфицированием кожи (2,9%), бактериальная респираторная инфекция (2,2%). Пневмония наблюдалась чаще у взрослых, чем у детей, в соотношении 7:1. В то же время

нейроинфекции (6:1) и бактериальная инфекция кожи (4:1) чаще наблюдались у детей [40].

С 1 июня 2001 г. и по 30 декабря 2003 г. в Саудовской Аравии среди всех случаев ветряной оспы 78 (2%) пациентам потребовалась госпитализация, у 58 (1,5%) пациентов развились осложнения. Инфекции кожи и мягких тканей являлись наиболее распространенным осложнением (34%), затем пневмония (28%), бактериемия (10%), энцефалит (7%) и некротизирующий фасциит (7%). Осложнения наблюдались реже у детей (36/2984 — 1,2%) по сравнению со взрослыми (14/818 — 1,7%). Пневмония и госпитализации были более распространены у взрослых по сравнению с детьми. Общий коэффициент смертности составил 0,05%; умерли 2 пациента в возрасте 2 месяцев и 1 в 28 лет [41].

О структуре осложнений дают представление данные Великобритании и Ирландии, где за год выявлено 144 случая (частота 0,82 на 100 000 детского населения): 40 детей имели септический или токсический шок, 30 — пневмонию, 26 — атаксию, 25 — энцефалит, 7 — некротизирующий фасциит, 8 — ДВС-синдром, 8 — фульминантную ветряную оспу. 52 (46%) ребенка имели дополнительные бактериальные инфекции. Умерло 5 детей, 40% были выписаны с остаточными проявлениями (чаще с атаксией и кожными рубцами) [36].

По данным ретроспективного исследования, 296 случаев VZV-инфекции в период с 2003 по 2006 г. в Нидерландах выявили следующие осложнения: бактериальная суперинфекция кожи (28%), фебрильные судороги (7%), пневмонии (7%), гастроэнтерит (7%), дегидратация (19%) [42].

В Бельгии с ноября 2011 г. по октябрь 2012 г. среди госпитализированных с осложнениями ветряной оспы 65% детей имели более 1 осложнения: 49% имели бактериальные суперинфекции, 10% — неврологические осложнения [43].

По данным Л.М. Илуниной и др. [26] и Ю.В. Лобзина и др. [44], при осложненном течении ветряной оспы в 76% случаев отмечается отягощенный преморбидный фон в виде осложненного течения беременности и родов и развития гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Среди осложнений ветряной оспы выделяют специфические: неврологические и не неврологические, которые обусловлены самим вирусом VZV, и неспецифические, обусловленные бактериальной суперинфекцией.

В структуре осложнений преобладают бактериальные инфекции кожи, подкожной клетчатки и мягких тканей; следующими по частоте осложнениями у детей являются отиты и респираторные поражения: пневмония и бронхиты, затем — поражение ЦНС [45].

Бактериальные суперинфекции преимущественно стрептококковой или стафилококковой этиологии (гнойные поражения кожи, целлюлиты,

абсцессы, артриты, остеомиелиты, бактериальный сепсис) [26] выявляются, по данным различных авторов, у 38 — 75% госпитализированных детей с ветряной оспой [32, 36].

Серьезной проблемой этого заболевания в последние годы является увеличение частоты инвазивных инфекций мягких тканей (гангренозная форма ветряной оспы, некротизирующий фасциит), обусловленных наложением β-гемолитических стрептококков группы А. Ранним признаком вторичной бактериальной инфекции служит гиперемия основания свежих везикул. Повторный подъем температуры тела через 3 — 4 дня после сыпи тоже может оказаться предвестником вторичной бактериальной инфекции. Некоторые осложнения ветряной оспы опосредуются бактериальными токсинами (например, синдром токсического шока) [9, 46].

Из респираторных проявлений чаще наблюдаются острый стенозирующий ларингит и ларинготрахеобронхит [47]. По данным Е.А. Калачева и др. [48], в материале из носоглотки обнаружены *Streptococcus pneumoniae* в качестве моноинфекции в 46,9% случаев, *Staphylococcus aureus* — в 8,1% и *Streptococcus pyogenes* — в 12,8% случаев. В 32,2% случаев имела место сочетанная флора.

Ветряночные пневмонии у детей встречаются редко (до 0,8%), однако диагностируются у 25% больных с иммунодефицитом. Воспаление протекает в виде двустороннего интерстициального процесса с развитием в тяжелых случаях отека легких и дыхательной недостаточности 3 степени. Ветряночная пневмония — тяжелое осложнение, с которым связана большая часть летальных исходов у взрослых и больных из групп риска, но пневмония может осложнять течение инфекции у маленьких детей. Симптомы поражения органов дыхания (кашель, одышка, цианоз, кровохарканье, боль, усиливающаяся при дыхании) обычно возникают спустя 1 — 6 дней после появления сыпи. Ветряночная пневмония у беременных может привести к преждевременным родам [49].

В структуре специфических осложнений ветряной оспы у детей преобладают поражения нервной системы, составляя до 58 — 61%. Неврологические осложнения характерны для детей старшего возраста, тогда как наложение бактериальной инфекции наблюдается чаще у больных до 4 лет [50].

По данным Е.Ю. Скрипченко [51], установлено, что 97,7% неврологических осложнений связано с поражением центральной нервной системы, 2,3% — периферической нервной системы.

При анализе сроков развития неврологических осложнений при ветряной оспе у детей было выявлено, что в 57,6% случаев осложнения развивались в течение первых 7 дней от начала заболевания, у 39,4% пациентов — на второй неделе, реже — на третьей неделе и позже [52].

Для ветряночного энцефалита характерно развитие периваскулярных воспалительно-инfiltrативных изменений с очагами перивенозной демиелинизации и возникновение иммунопатологических реакций в миелиновых волокнах. Такого же рода изменения возникают в спинном мозге. В большинстве случаев эти изменения обратимы. В тканях мозга вирус вызывает перивенозную демиелинизацию, как и при постинфекционных энцефалитах другой этиологии [53].

Поражение ЦНС при ветряной оспе протекает, как правило, тяжело. Самым частым неврологическим осложнением при ветряной оспе у детей является энцефалит, составляющий 75% среди других неврологических синдромов, возникающий с 4-х по 6-е сутки от развития сыпи и в 76% случаев встречается у детей в возрасте до 7 лет. Заболевание в 83,6% случаев характеризуется развитием церебеллярной (мозжечковой) формы с атаксическими нарушениями и рефлекторными пирамидными расстройствами, исходом в выздоровление в 100% случаев и значительно реже (у 16,4% больных) — церебральной формой энцефалита с развитием нарушения уровня сознания и судорог, с исходом в эпилепсию в 60% случаев [44, 54, 55, 56].

При мозжечковой и церебральной форме энцефалита вновь повышалась температура до фебрильных цифр, появлялись общемозговые симптомы (головная боль, рвота), возможно кратковременное нарушение сознания и развитие менингеального синдрома. У больных с церебеллитом отмечалось нарушение походки, дизартрия, атаксия, при церебральной форме — генерализованные тонико-клонические судороги. Клиническая симптоматика регрессировала в течение 2—3 недель, неврологические нарушения имели обратимый характер [47].

Изменения при проведении МРТ головного мозга при ветряночных энцефалитах обнаруживаются в 36% случаев, имеют локализацию в зависимости от клинической формы заболевания (при церебеллярной — в мозжечке, при церебральной — в коре и субкортикальных отделах) и полностью регрессируют у 92% больных в течение 3—6 месяцев после терапии. Установлено, что изменения акустических стволовых и соматосенсорных вызванных потенциалов выявляются при ветряночном энцефалите вне зависимости от формы, дополняют клинко-лучевую картину и характеризуются увеличением времени центрального проведения по проводникам глубокой чувствительности на уровне стволовых структур при церебеллярной форме в 92% случаев, а также изменениями показателей функциональной активности полушарий головного мозга при церебральной — в 84% случаев [44, 54].

По данным И.А. Ратьевой и др. [57], за последние 5 лет в Астраханской области отмечалось 9 случаев ветряной оспы у детей с развитием ветряночного

энцефалита. Диагноз «Ветряночный энцефалит» был поставлен только при поступлении в стационар. Несмотря на типичное течение ветряночного энцефалита, имеет место поздняя диагностика, неверная трактовка клинических признаков, что оказывает влияние на тяжесть и длительность заболевания.

При осложненном течении ветряной оспы наличие микст-герпесной инфекции регистрируется достоверно чаще, составляя 69%, чем при неосложненном течении (38%), являясь фактором, оказывающим неблагоприятное влияние на течение заболевания. У 10—20% реконвалесцентов в дальнейшем сохраняются остаточные явления в виде судорог, отставания в развитии, нарушения поведения [44].

Благоприятное течение ветряной оспы без неврологических осложнений сопровождается выраженным ответом провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β ($418,6 \pm 49,9$ пг/мл) и ИЛ-8 ($477,7 \pm 80,2$ пг/мл), а также ИФН- α ($57,3 \pm 11,74$ пг/мл), при умеренной продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тогда как низкая продукция этих цитокинов сопряжена с развитием неврологических осложнений [44].

В ходе исследований, проведенных в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней г. Санкт-Петербурга, разработан способ прогнозирования развития неврологических осложнений у детей при ветряной оспе, включающий оценку клинических проявлений острого периода заболевания, расчет лейкоцитарного индекса интоксикации, диагностику микст-герпетической инфекции и определение снижения порога судорожной активности при ЭЭГ-исследовании, а также последующий расчет линейно-классификационных функций [44].

Значительно реже наблюдается менингоэнцефалит [56]; энцефалит, сопровождающийся деменцией [59]; поперечный миелит [60]; постгерпетическая нейропатия [61]; асептический менингит [55]; синдром Рамсея [44]; синдром Гийена — Барре [44]; спинальная гемипараплегия; синдром Бруун — Секара [62]; парез лицевого нерва; рубцевание лицевого нерва [63]; неврит зрительного нерва [64]; ангиопатия сосудов головного мозга; внутричерепная аневризма [65].

Поперечный миелит характеризуется острым началом через 5—7 дней после высыпаний. На фоне лихорадки отмечаются симптомы раздражения корешков и оболочек спинного мозга: выраженные боли и парестезии по ходу нервов. Характерно развитие нижнего спастического парапареза с высоким пирамидным тонусом в нижних конечностях, гиперрефлексией с клонусами коленных чашечек и стоп. Одновременно нарушается чувствительность ниже уровня поражения по проводниковому типу, вплоть до полной анестезии. Обратное развитие неврологических симптомов при миелите наблюдается в течение нескольких месяцев [60].

Крайне редко ветряная оспа осложняется тяжелым геморрагическим энцефалитом, сходным с вызываемым вирусом герпеса; последствия аналогичны таковым при герпетическом энцефалите [16, 32].

В последние годы и среди взрослых заболевших ветряной оспой отмечен рост тяжелых неврологических осложнений [66]. Летальность при ветряночном энцефалите составляет от 5% до 25%, наиболее высока у детей до 5 лет и у взрослых [67].

К специфическим осложнениям относятся кардиальные (миокардит, перикардит, эндокардит) [68] и офтальмологические осложнения (конъюнктивит, кератит, увеит, оптикомиелит, некроз сетчатки) [55, 63, 64]. Оптикомиелит развивается остро, обусловлен невритом зрительных нервов. Клинически выражается быстрым, но обратимым в дальнейшем снижением остроты зрения [64].

Встречаются сообщения об особенно редких осложнениях VZV-инфекции.

В. Samyn et al. [69] сообщают о случае церебрального тромбофлебита у ребенка 6 лет через 3 недели после ветряной оспы. МРТ выявил тромбоз продольного синуса и фронтальную гематому, а при лабораторном исследовании наблюдалась сероконверсия VZV и снижение содержания свободного протеина-S в крови и его активности, что приводит к транзиторной гиперкоагуляции и может быть причиной различных патологических состояний.

Установлено, что молниеносная пурпура является более частым осложнением ветряной оспы, чем венозный тромбоз [69, 70, 71].

Н. Matsumoto et al. [72] описали случай сакрального менингоорадикулита (Elsberg Syndrome), вызванного VZV с одновременным поражением дерматомы, задержкой мочеиспускания и запором. В результате диагностики с помощью ЯМРТ был выявлен отек корешка сакрального нерва. У этого же пациента отмечалась спонтанно возникшая гематомезия и геморрагический шок в связи с язвой прямой кишки.

Описаны следующие редкие осложнения: инфаркт селезенки [73], острый аппендицит [74], острая задержка мочи [75], серповидно-клеточная анемия [76], артрит небактериального генеза [77], остеонекроз костей лицевого черепа и спонтанный перелом нижней челюсти на фоне VZV инфекции тройничного нерва [78].

По мнению J.H. Kang et al. [79], VZV-инфекция значительно повышает риск развития рассеянного склероза в течение одного года после перенесенного заболевания, а по данным G. Ordonez et al. [80], VZV-инфекция достоверно ассоциируется с развитием рассеянного склероза.

Учитывая представленные в литературе данные о различных осложнениях ветряной оспы, мы предлагаем следующую классификацию.

Специфические осложнения:

Неврологические:

- поражение центральной нервной системы:
 - церебеллит (мозжечковая форма);
 - энцефалит (церебральная форма);
 - геморрагический энцефалит;
 - менингит серозный;
 - менингоэнцефалит;
 - церебральный тромбофлебит;
- поражение периферической нервной системы:
 - оптикомиелит (неврит зрительного нерва);
 - парез лицевого нерва;
 - миелит поперечный (полиомиелитический синдром);
 - постгерпетическая нейропатия;
 - спинальная гемипараплегия;
 - синдром Броун — Секара;
 - сакральный менингоорадикулит.

Не неврологические:

- острый фарингит;
- острый ларингит;
- варицеллезный круп;
- пневмония;
- миокардит;
- эндокардит;
- перикардит;
- конъюнктивит;
- кератит;
- увеит;
- некроз сетчатки;
- тромбоцитопения;
- молниеносная пурпура;
- серповидно-клеточная анемия;
- инфаркт селезенки;
- геморрагический нефрит;
- венозный тромбоз;
- артрит небактериального генеза.

Неспецифические осложнения:

- со стороны кожи (в результате суперинфекции):
 - импетиго;
 - абсцесс;
 - флегмона;
 - буллезная стрептодермия;
 - рожа;
- со стороны подкожной клетчатки и глубоких тканей:
 - целлюлиты;
 - гангренозная форма;
 - некротизирующий фасциит;
- со стороны опорно-двигательного аппарата:
 - артриты;
 - остеомиелиты;
- со стороны глаз:
 - гнойный конъюнктивит;
 - гнойный кератит;

- гнойный панофтальмит;
- со стороны уха:
 - гнойное воспаление среднего уха;
- со стороны полости рта:
 - гнойный стоматит;
 - гнойный (язвенный) гингивит;
 - гнойный паротит;
- со стороны внутренних органов:
 - ложный круп (за счет бактериальной суперинфекции);
 - ларинготрахеобронхит;
 - септикопиемия.

Летальность при первичной ветряной оспе составляет 2–3 случая на 100 000 заболевших, причем наименьшая летальность у детей 1–4 и 5–9 лет (примерно 1 летальный исход на 100 000 случаев). По сравнению с данными возрастными группами риск смерти у грудных детей повышен в 4 раза, а у взрослых — в 25 раз.

Летальность при нелеченой первичной инфекции с нарушениями иммунитета у детей достигает 7–14%, а у взрослых приближается к 50%. Из-за увеличения охвата вакцинацией частота осложнений от ветряной оспы за последние годы снизилась. Ожидается также снижение летальности, однако эти данные пока не опубликованы [81].

Зарегистрировано 13 случаев смерти детей с ветряной оспой в Англии, Шотландии и Уэльсе в 2006–2007 гг. от сепсиса, вызванного стрептококками группы А и золотистым стафилококком [82].

Смертность в Германии в 1990–1999 гг. составила 7,1 случаев на миллион населения [83]. В 2003–2004 гг. показатель летальности составил 0,4 на 100 000 заболевших в год [84].

В довакцинальный период в среднем 25 человек в год умирали в Англии от ветряной оспы. Общая летальность была 9,22 случаев на 100 000 заболевших. Взрослые составили около 81% умерших и 19% от числа заболевших [85, 86].

Описан случай смерти непривитой ранее здоровой девочки 15 лет, у которой развилась пневмония, осложненная острым респираторным дистресс-синдромом, панцитопения, полиорганная дисфункция, септический шок [87].

Длительность диспансерного наблюдения, кратность осмотров, объем и направленность специального обследования детей с ветряной оспой определяются наличием осложнений, их характером и тяжестью и включают, наряду с инструментальными методами, проведение вирусологического и иммунологического исследования крови на VZV через 1–3 месяца после выписки из стационара для решения вопроса о необходимости проведения повторных курсов противовирусной и иммунокорректирующей терапии. Изучение клинико-лабораторных особенностей ветряной оспы у детей, уточнение причин развития осложнений, а также совершенствование

терапевтической тактики позволили снизить летальность при ветряночных энцефалитах с 1,9% до 0%, а также предупредить развитие неврологических осложнений при ветряной оспе на 12% [44].

Таким образом, актуальность проблемы ветряной оспы очевидна, что требует внедрения в практику здравоохранения России эффективного средства профилактики этого заболевания — иммунизации. Именно тяжесть течения ветряной оспы, особенно в зрелом возрасте, наличие неврологических осложнений являются основным аргументом в пользу проведения иммунопрофилактики [7]. Кроме того, очень значителен экономический ущерб от заболеваемости ветряной оспы.

В некоторых субъектах России (г. Москва, Свердловская область) вакцинация против ветряной оспы введена в региональные календари профилактических прививок, что позволило существенно снизить заболеваемость этой инфекцией на данных территориях. В последнее десятилетие выявлена тенденция «повзросления» инфекции, которая проявляется в увеличении удельного веса взрослых среди заболевших, ростом интенсивных показателей заболеваемости взрослого населения, а также регистрацией эпидемических вспышек инфекции в коллективах взрослых лиц. С 2014 г. в календарь прививок по эпидемическим показателям Российской Федерации включена вакцинация против ветряной оспы детей и взрослых из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, ранее не привитых и не болевших ветряной оспой, что должно способствовать снижению заболеваемости и очаговости инфекции [7].

Массовая иммунизация против ветряной оспы, по опыту других стран, исключит потребность в госпитализации и предупредит развитие тяжелых осложнений [32].

Массовая вакцинация в США с 1990 г. сократила к 2005 г. заболеваемость на 57–90% в зависимости от охвата, госпитализацию — на 75–88%, смертность — на 74% (а у детей 1–4 лет — на 92%), прямые медицинские расходы — на 74% [88]. В Канаде массовая вакцинация привела к сокращению госпитализации по поводу ветряной оспы на 88% (на 90% у детей 1–4 лет) [89].

Литература

1. Медицинская вирусология : руководство / под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2008. — 656 с.
2. Селькова, Е.П. Эпидемиология ветряной оспы / Е.П. Селькова // Бюллетень «Вакцинация». — 2009. — №1. — С. 5–7.
3. Баранов, А.А. Предотвращение ветряной оспы средствами специфической профилактики в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2008. — Т. 5, № 3. — С. 6–14.
4. Gnann J., Whitley T. Clinical practise: herpes zoster. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 340–346.

5. Таточенко, В.К. Ветряная оспа — клиническая картина / В.К. Таточенко // Бюллетень «Вакцинация». — 2009. — №1. — С. 5—6.
6. Ясинский, А.А. Ветряная оспа в Российской Федерации / А.А. Ясинский // Бюллетень «Вакцинация». — 2009. — №1. — С. 3.
7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году». — <http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php>
8. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». — <http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php>
9. Баликин, В.Ф. Расширение клинического полиморфизма и нарастание тяжести инфекции Varicella zoster у детей / В.Ф. Баликин, М.С. Филофова // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2014. — С.8.
10. Chiappini E. et al. Varicella-zoster virus acquired of 4 months of age reactivates of 24-4 months and causes encephalitis. *J. Pediatr.* 2002;140(2):250-251.
11. Шаханина, И.Л. Экономическая оценка вакцинопрофилактики ветряной оспы на примере Москвы / И.Л. Шаханина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — Т. 3, № 2. — С. 49—56.
12. Идрисова, Ж.Р. Новые аспекты патогенеза и стандарт диагностики вирусных энцефалитов у детей : автореф. дис....д-ра мед. наук / Ж.Р. Идрисова. — М.: 2001. — 36 с.
13. Nathwani D., Maclean A., Conway S. et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect.* 1998;36 (Suppl 1):59-71.
14. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2004;30:1-26.
15. Михайлова, Е.В. Ветряная оспа у новорожденных: симптомы, осложнения, современные методы терапии и профилактики / Е.В. Михайлова [и др.] // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2014. — С. 48—49.
16. Gershon A.A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine In: *Vaccines*, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Pennsylvania: W.B. Saunders. 2004:783-823.
17. Jura E., Chadwick E.G., Josephs S.H. et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989;8:586-590.
18. Hill G, Chauvenet A, Lovato J, McLean T. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics.* 2005;116(4):525-529.
19. Giacchino R., Marcellini M., Timitilli A. et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation.* 1995;60(9):1055-1156.
20. Preplud S.R. Age specific risks of varicella complications. *Pediatrics.* 1981;68:14-17.
21. Тихонова, Е.П. Ветряная оспа у взрослых / Е.П. Тихонова [и др.] // Журнал инфектологии. Материалы первого конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. — 2010. — Т. 2, № 4. — С.114.
22. Mohsen A., Mc Kendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J.* 2003;21:886-891.
23. Abro A., Ustadi A. M., Das K., Abdou A. M., Hussaini H. S., Chandra F. S. Chickenpox: presentation and complications in adults. *J. Pak. Med. Assoc.* 2009;59(12):828-831.
24. Маркосян, Н.С. Поражение нервной системы при «детских воздушно-капельных инфекций» у взрослых / Н.С. Маркосян [и др.] // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2014. — С. 45.
25. Хохлова, З.А. Генерализованная форма ветряной оспы / З.А. Хохлова, Ю.М. Кириллова // Материалы VII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2015. — С. 356.
26. Илунина, Т.И. Ветряная оспа у взрослых / Т.И. Илунина, А.Г. Гукасян, Ю.А. Бережная // Материалы VII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2015. — С. 138.
27. Banz K., Wagenpfeil S., Neiss A. et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact. *Eur. J. Health. Econom.* 2004; 5:546-553.
28. Liuse J.G., Groute V., Rosenfeld E. et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr infect Dis.* 2008; 27(2):119-124.
29. Meyer P.A., Seward J.F., Jumaan A.O. et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J. Infect.* 2000; 182:383-390.
30. Galil K., Brown C., Lin F. et al. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21:931-934.
31. WHO. World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89:265-287.
32. Кочергина, Е.А. Современные особенности клинических проявлений ветряной оспы / Е.А. Кочергина, Р.Н. Трефилов // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2014. — С. 37.
33. Dubos F., Grandbastien B., Hue V. et al. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135:131-138.
34. Bonsignori F., Chiappini E., Frenos S. et al. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection.* 2007; 35:444-450.
35. Theodoridou M., Laina I, Hadjichristodoulou C. et al. Varicella-related complications and hospitalisations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165:273-274.
36. Cameron J.C., Allan G., Johnston F. et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92(2):1062-1066.
37. Mallet E., Maitre M., Delalande-Dutilleul L., Marguet C., Mouterde O. Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a paediatric center over 16 years in France. *Arch Pediatr.* 2004 Sep;11(9):1145-1151.
38. Ziebold C., von Kries R., Lang R., Weigl J., Schmitt H.J. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics.* 2001 Nov; 108(5):E79.
39. Bonhoeffer J et al. Complications of varicella in previously healthy children (Sweden). *Eur J Pediatr.* 2005; 164:366-370.
40. Dulović O., Gvozdenović E., Nikolić J., Spurnić A. R., Katanić N., Kovarević-Pavićević D. Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(7):523-529.
41. Almuneef M., Memish Z.A., Balkhy H.H., Alotaibi B., Helmy M. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for routine varicella vaccination? *Int J. Infect Dis.* 2006 Mar;10(2):156-61.
42. Van Lier A., van der Maas N.A., Rogerburg G.D., Sanders E.A., de Meijer H.E. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:85.
43. Blumental S., Sabbe M., Lepage P. Belgian Group for Varicella. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a

1-year national survey. Arch Dis Child. 2016 Jan;101(1):16-22. doi: 10.1136/archdischild-2015-308283. Epub 2015 Jun 30.

44. Лобзин, Ю.В. Научно-исследовательская деятельность научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России в условиях модернизации здравоохранения (по итогам работ учреждения в 2014 г.) / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.М. Волжанин // Журнал инфектологии. Приложение. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9–10 октября 2015 года. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 10–12.

45. Тимченко, В.Н. Лечение и профилактика ветряной оспы у детей в современных условиях : методические рекомендации / В.Н. Тимченко. — СПб., 2008. — 32 с.

46. Куватов, С.С. Случай гангренозной формы ветряной оспы у больного 9 лет / С.С. Куватов [и др.] // Детский врач. — 2008. — № 6. — С. 11–13.

47. Илунина, Л.М. Ветряная оспа у детей / Л.М. Илунина [и др.] // Журнал инфектологии. Приложение. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9–10 октября 2015 года. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 75–76.

48. Калачев, У.А. Вирусно-бактериальная ассоциация при ветряной оспе у детей / У.А. Калачев, Д.А. Валишин, В.Б. Егоров // Журнал инфектологии. Приложение. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9–10 октября 2015 года. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 76–77.

49. Балашов, Д.Н. Вакцинация против ветряной оспы иммунокомпроментированных пациентов. Вопросы гематологии и иммунологии в педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 4. — С. 3–9.

50. Yilmaz C., Gaksen H. Severe neurological complications of chickenpox. Eur. J. Gen. Med. 2005; 2(4):177-179.

51. Скрипченко, Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: автореф. дис.... канд. мед. наук / Е.Ю. Скрипченко. — СПб., 2013. — 23 с.

52. Ветряная оспа у детей : руководство для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. — СПб: Тактик-Студио, 2015. — 296 с.

53. Тимченко, В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача : руководство для врачей / В.Н. Тимченко. — СПб: ЭЛСБИ, 2007. — 631 с.

54. Денисенко, В.Б. Современные клинико-лабораторные особенности ветряночных энцефалитов у детей / В.Б. Денисенко [и др.] // Журнал инфектологии. Приложение. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». Санкт-Петербург, 9–10 октября 2015 года. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 66–67.

55. Biesiada G., Czepiel J., Sobczyk-Krupiarz I., Machb T., Garlicki Przegł A. Neurological complications among patients with zoster hospitalized in Department of Infectious Diseases in Cracow in 2001–2006. Lek. 2010;67(3):149-150.

56. Pahud B. A., Glaser C. A., Dekker C. L., Arvin A. M., Schmid D. S. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. J. Infect. Dis. 2011;203 (3):316-323. Серия «Медицина». Выпуск 24 97.

57. Ратьева, И.А. Поражение ЦНС при ветряной оспе у детей в Астраханской области / И.А. Ратьева [и др.] // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». — М., 2014. — С. 60.

58. Meijide H., Freire S., Vega P., Carcia-Martin C. Meningoencephalitis due to varicella zoster virus: an uncommon problem of acute confusional syndrome in the elderly. Enferm. Infect. Microbiol Clin. 2011;29(8):632.

59. Bangen K. J., Delano-Wood L., Wierenga C. E., Stricker N. H., Hesselink J. R., Bondi M. W. Dementia following herpes zoster encephalitis. Clin. Neuropsychol. 2010;24 (7):1193-1203.

60. Ben-Amor S., Lammouchi T., Benslamia L., Benammou S. Post varicella zoster virus myelitis in immunocompetent patients. Neurosciences (Riyadh). 2011;16(2):156-158.

61. Kennedy P. G., Cohrs R. J. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary. J. Neurovirol. 2010;16 (6):411-418.

62. Bessho M., Nakajima H., Ito T., Kitaoka H. Case of incomplete brown-Squard syndrome after thoracic herpes zoster infection. Rinsho. Shinkeigaku. 2010; 50 (3):175-177.

63. Wassilew S. Skin involvement in zoster. Klein. Monbl. Augenheilkd. 2010; 227(5):375-378.

64. Sanjay S., Huang P., Lavanya R. Herpes zoster ophthalmicus. Curr. Treat. Options Neurol. 2011;13(1):79-91.

65. Kawatani M., Nakai A., Okuno T., Tsukahara H., Ohshima Y., Mayumi M. A case of intracranial saccular aneurysm after primary varicella zoster virus infection. Brain Dev. 2012;34 (1):80-82.

66. Голева, О.В. Реактивация вируса Эпштейна — Барр при ветряночных энцефалитах / О.В. Голева, Е.А. Мурина, З.А. Осипова // Материалы VII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. — М., 2015. — С. 91.

67. Rack A. L., Grote V., Streng et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany. Pediatr. Neurol. 2010; 42(1): 40-48.

68. De A., Myridakis D., Kerrigan M., Kiblawi F. Varicella myopericarditis mimicking myocardial infarction in a 17-year-old boy. Tex. Heart Inst. J. 2011;38 (3):288-290.

69. Samyn B., Grunebaum L., Amiral J., Ammouche C., Lounis K., Eicher E. et al. Post-varicella cerebral thrombophlebitis with anti-protein S: report of a pediatric case. Ann. Biol. Clin. (Paris). 2012;70(1):99-103.

70. Hernández Blanco A., González Montero R., Urán Moreno M. M. et al. Post-varicella purpura fulminans: potentially fatal. An. Pediatr. (Bare). 2009; 70(4):379-382.

71. Baur A., Pouyau R., Meunier S., Nougier C., Teyssedre S., Javouhey E. et al. Varicella-associated purpura fulminans and deep vein thrombosis: a pediatric case report. Arch. Pediatr. 2011;18 (7):783-786.

72. Matsumoto H., Shimizu T., Tokushige S., Mizuno H., Igeta Y., Hashida H. Rectal Ulcer in a patient with VZV Sacral Meningoradiculitis (Elsberg Syndrome). Intern. Med. 2012;51(6): 651-654.

73. Teeninga N., Willemze A. J., Emonts M., Appel I. M. Acute illness following chicken pox: spleen infarction as a complication of varicella zoster infection. Ned. Tijdschr. Geneesk. 2011; 155(28):A2987.

74. Lukšić B., Mladinov S., Goić-Barišić I., Srzić A., Brizić I., Perić L. Acute appendicitis, a rare complication of varicella: A report of three cases. J. Infect. 2012; 64 (4):430-433.

75. Vella M., Mastrocinque G., Romeo S., Giammanco G., Melloni D. S1 Herpes zoster localization: acute urinary retention in woman. Urologia. 2011;78(2):145-147.

76. Mousali Y. M., Sobhi E. M., Makkawi S. O. Zoster myelitis in sickle cell anemia. Neurosciences (Riyadh). 2011;16(3):273-275.

77. Bevilacqua S., Poiracuitte J. M., Boyer L., May T., Lascombes P., Venard V. Varicella arthritis in childhood: a case report and review of the literature. Pediatr. Infect. Dis. J. 2011;30 (11):980-982.

78. Jain M.K., Manjunath K.S., Jagadish S.N. Unusual oral complications of herpes zoster infection: report of a case and re-

vive of literature. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2010;110(5):37-41.

79. Kang J. H., Sheu J. J., Kao S., Lin H. C. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. J. Infect. Dis. 2011;204 (2):188-192.

80. Ordoñez G., Martínez-Palomo A., Corona T., Pineda B., Flores-Rivera J., Gonzalez A. et al. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis. Clin. Neurol. Neurosurg. 2010; 112(8):653-657.

81. WHO. The WHO position paper on varicella vaccines. Available from http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/PP_Varicella.shtml [Accessed March 2006].

82. Menson E, Heath PT, Lyall H, Ramsay M, Sinka K, Miles J. et al. 2006-2007 chickenpox season: 13 childhood deaths in England, Scotland and Wales compared with averages of 4-8.7 per year in the United Kingdom: more evidence for routine introduction of the varicella vaccine? Arch Dis Child. 2008; 93 (Suppl 1): A75-84.

83. Boëlle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. Epidemiol Infect. 2002 Dec;129(3):599-606.

84. Grote V., von Kries R., Springer W., Hammersen G., Kreth H., Liese J. Varicella-related deaths in children and adolescents-Germany 2003-2004. Acta Paediatr. 2008 Feb;97(2):187-92. Epub 2007 Dec 10.

85. Rawson H., Crampin A., Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-1997: analysis of routine mortality data. BMJ. 2001 Nov 10;323(7321):1091-1093

86. Emery C., Lancon F., Fagnani F., Pechvis M., Durand I., Floret D. ENVOL study on the medical management of varicella and its complications in French ambulatory care. Med Mal Infect. 2006 Feb;36(2):92-98. Epub 2006 Feb 7.

87. Varicella death of an unvaccinated, previously healthy adolescent. Ohio, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62:261-263.

88. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. In: Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L., Wolfe S, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases, 10th edn. Washington DC: Public Health Foundation, 2007:175-196.

89. Ben Tan, Bettinger J., McConnel A. et al. The Effect of Funded Varicella Immunization Programs on Varicella-related Hospitalizations in IMPACT Centers, Canada, 2000-2008. Ped. Inf. Dis J. 2012; 31(9):956-963.

References

1. L'vov D.K., ed. Medical Virology: Rukovodstvo. M.: MIA; 2008: 656 (In Russian).
2. Sel'kova E.P. Byulleten' "Vakcinaciya". 2009; 1:5-7 (In Russian).
3. Baranov A.A., Balashov D.N., Gorelov A.V. et al. Pediatricheskaya farmakologiya. 2008; 5(3):6-14 (In Russian).
4. Gnann J and Whitley T. Clinical practise: herpes zoster. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 340-346.
5. Tatochenko V.K. Byulleten' vakcinaciya. 2009;1:5-6 (In Russian).
6. Yasinskij A.A. Byulleten' vakcinaciya. 2009;1:3 (In Russian).
7. Gosudarstvennyj doklad "On the state sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2015". <http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php> (In Russian).
8. Gosudarstvennyj doklad "On the state sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2016". <http://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php> (In Russian).
9. Balikin V.F, Filosofova M.S. [Extension of the portman-teau and the clinical severity of the infection Varicella zoster in

children]. In.: Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcino-profilaktiki» [Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination"]. M.: 2014:8 (In Russian).

10. Chiappini E. et all. Varicella-zoster virus acquired of 4 months of age reactivates of 24-4 months and causes encephalitis. J. Pediatr. 2002; 140(2):250-251.

11. Shahanina I.L., Gorelov A.V., Lytkina I.N. et al. Ehpide-miologiya i infekcionnye bolezni. 2009;3(2):49-56 (In Russian).

12. Idrisova ZH.R. New aspects of pathogenesis and the standard for the diagnosis of viral encephalitis in children [New aspects of pathogenesis and the standard for the diagnosis of viral encephalitis in children] Avtoref. diss. d.m.n. M., 2001: 36 (In Russian).

13. Nathwani D., Maclean A., Conway S., et al. Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect. 1998;36 (Suppl 1):59-71.

14. National Advisory Committee on Immunization (NACI) update on varicella. Can. Commun. Dis. Rep. 2004;30:1-26.

15. Mihajlova E.V., Kashchaev B.A., Il'icheva T.G., Budarina YU.S. Vetrjanaja oспа u novorozhdennyh: simptoms, oslozhneniya, sovremennyye metody terapii i profilaktiki. [Chickenpox in newborns: symptoms, complications, modern methods of therapy and prevention]. In: Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcino-profilaktiki» [Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination"]. M.: 2014: 48-49 (In Russian).

16. Gershon A.A., Takahashi M., Seward J. Varicella vaccine In: Vaccines, Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. Pennsylvania: W.B. Saunders, 2004:783-823.

17. Jura E., Chadwick E.G., Josephs S.H., et al. Varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr. Infect. Dis. J. 1989;8:586-590.

18. Hill G, Chauvenet A, Lovato J, McLean T. Recent steroid therapy increases severity of varicella infections in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatrics. 2005;116(4):525-529.

19. Giacchino R., Marcellini M., Timitilli A., et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. Transplantation. 1995;60(9):1055-1156.

20. Preplud S.R. Age specific risks of varicella complications. Pediatrics. 1981;68:14-17.

21. Tihonova E. P. Tihonova YU. S., Kuz'mina et al. Vetrjanaja oспа u vzroslyh. [Chickenpox in adults]. ZHurnal infektologii. Materialy pervogo kongressa EvroAziatskogo obshchestva po infekcionnym boleznyam [Journal of Infectology. Proceedings of the first Congress of Euro-Asian society for infectious diseases.]. 2010; 2(4):114 (In Russian).

22. Mohsen A., Mc Kendrick M. Varicella pneumonia in adults. Eur. Respir. J. 2003;21:886-891.

23. Abro A., Ustadi A. M., Das K., Abdou A. M., Hussaini H. S., Chandra F. S. Chickenpox: presentation and complications in adults. J. Pak. Med. Assoc. 2009;59(12):828-831.

24. Markos'yan N.S., YUrlova YU.YU., Filatova T.V., CHekmaeva I.I. Porazhenie nervnoj sistemy pri «detskih vozdušno-kapel'nyh infektsij» u vzroslyh. Porazhenie nervnoj sistemy pri «detskih vozdušno-kapel'nyh infektsij» u vzroslyh. [The defeat of the nervous system in the "children's respiratory infections" in adults. In: Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcino-profilaktiki» [Proceedings of the VII annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation]. M.; 2014: 45 (In Russian).

25. Hohlova Z.A., Kirillova YU.M. Generalizovannaja forma vetrjanoy ospy. Generalizovannaja forma vetrjanoy ospy. [Generalized form of chicken pox]. In: Materialy VII ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnom boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem [Proceedings of the VII annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation]. M.; 2015:356 (In Russian).
26. Ilunina T.I., Gukasyan A.G. Berezhnaya YU.A. Vetrjanaja oспа u vzroslyh. [Chickenpox in adults]. In: Materialy VII ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnom boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem [Proceedings of the VII annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation]. M.; 2015: 138 (In Russian).
27. Banz K., Wagenpfeil S., Neiss A., et al. The burden of varicella in Germany: potential risks and economic impact. *Eur. J. Health. Econom.* 2004; 5: 546-553.
28. Liuse J.G., Groute V., Rosenfeld E., et al. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr infect Dis.* 2008; 27(2):119-124.
29. Meyer P.A., Seward J.F., Jumaan A.O., et al. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J. Infect.* 2000; 182:383-390.
30. Galil K., Brown C., Lin F., et al. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21:931-934.
31. WHO. World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89:265-287.
32. Kochergina E.A., Trefilov R.N. Sovremennye osobennosti klinicheskikh pojavlenij vetrjanoy ospy [The modern features of clinical manifestations of varicella]. In: Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki» [Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination"]. M.; 2014:37 (In Russian).
33. Dubos F., Grandbastien B., Hue V., et al. Epidemiology of hospital admissions for paediatric varicella infections: a one-year prospective survey in the pre-vaccine era. *Epidemiol. Infect.* 2007; 135:131-138.
34. Bonsignori F., Chiappini E., Frenos S., et al. Hospitalization rates for complicated and uncomplicated chickenpox in a poorly vaccinated pediatric population. *Infection.* 2007; 35:444-450.
35. Theodoridou M., Laina I., Hadjichristodoulou C., et al. Varicella-related complications and hospitalisations in a tertiary pediatric medical center before vaccine introduction. *Eur. J. Pediatr.* 2006; 165:273-274.
36. Cameron J.C., Allan G., Johnston F., et al. Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92(2):1062-1066.
37. Mallet E., Maitre M., Delalande-Dutilleul L., Marguet C., Mouterde O. Evaluation of varicella complications through a retrospective hospital survey in a paediatric center over 16 years in France. *Arch Pediatr.* 2004 Sep;11(9):1145-1151.
38. Ziebold C., von Kries R., Lang R., Weigl J., Schmitt H.J. Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics.* 2001 Nov; 108(5):E79.
39. Bonhoeffer J et al. Complications of varicella in previously healthy children (Sweden). *Eur J Pediatr* 2005; 164:366-370.
40. Dulović O., Gvozdenović E., Nikolić J., Spurnić A. R., Katanić N., Kovarević-Pavićević D. Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(7):523-529.
41. Almuneef M., Memish Z.A., Balkhy H.H., Alotaibi B., Helmy M. Chickenpox complications in Saudi Arabia: Is it time for routine varicella vaccination? *Int J. Infect Dis.* 2006 Mar;10(2):156-161.
42. Van Lier A., van der Maas N.A., Rogerburg G.D., Sanders E.A., de Meiker H.E. Hospitalization due to varicella in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:85.
43. Blumental S., Sabbe M., Lepage P. Belgian Group for Varicella. Varicella paediatric hospitalisations in Belgium: a 1-year national survey. *Arch Dis Child.* 2016 Jan;101(1):16-22. doi: 10.1136/archdischild-2015-308283. Epub 2015 Jun 30.
44. Lobzin YU.V., Skripchenko N.V., Volzhanin V.M. ZHurnal infektologii. Prilozhenie. 2015; 7(4):10-12 (In Russian).
45. Timchenko V.N. Treatment and prevention of varicella in children in modern conditions: S-Pb; 2008: 32 (In Russian).
46. Kuvatov S. S., Kuvatova N. D., Lyupova N. G. et al. *Detskij vrach.* 2008; 6: 11-13 (In Russian).
47. Ilunina L.M., Agisheva L.A., Berezhnaya YU.A., Radchenko O.M. ZHurnal infektologii. Prilozhenie. 2015; 7(4):75-76 (In Russian).
48. Kalachev U.A., Valishin D.A., Egorov V.B. ZHurnal infektologii. Prilozhenie. 2015; 7(4):76-77 (In Russian).
49. Balashov D.N. Voprosy gematologii i immunologii v pediatrii. 2011; 10 (4): 3-9 (In Russian).
50. Yilmaz C., Gaksen H. Severe neurological complications of chickenpox. *Eur. J. Gen. Med.* 2005; 2(4):177-179.
51. Skripchenko E.YU. Neurological complications and prognosis of their development chickenpox in children [Neurological complications and prognosis of their development chickenpox in children]. Avtoref. diss....kand. med.scien.... Spb., 2013:23 (In Russian).
52. Skripchenko. N.V. Chickenpox in children. SPb: Taktik-Studio. 2015:296 (In Russian).
53. Timchenko V.N. Airborne infection in the practice of pediatrician and family physician. EHLsBI-SPb; 2007: 631 (In Russian).
54. Denisenko V.B., Simov'yan E.H.N., Ehl'kanova S.D., Rubcov N.S. ZHurnal infektologii. Prilozhenie. 2015; 7(4):66-67 (In Russian).
55. Biesiada G., Czepielb J., Sobczyk-Krupiarzb I., Machb T., Garlicki Przegł A. Neurological complications among patients with zoster hospitalized in Department of Infectious Diseases in Cracow in 2001 – 2006. *Lek.* 2010;67(3):149-150.
56. Pahud B. A., Glaser C. A., Dekker C. L., Arvin A. M., Schmid D. S. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine. *J. Infect. Dis.* 2011;203 (3):316-323. Серія «Медицина». Випуск 24 97.
57. Rat'eva I.A., Kolokolov V.A., Nazarochkina O.V., Chanpalova L.S. et al. Porazhenie TsNS pri vetrjanoy ospe u detej v Astrahanskoj oblasti [CNS varicella in children in the Astrakhan region]. In: Materialy XIII Kongressa detskih infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki» [Proceedings of the XIII Congress of pediatric infectious disease physicians of Russia "Urgent issues of infectious diseases and vaccination"]. M.; 2014:60 (In Russian).
58. Meijide H., Freire S., Vega P., Carcia-Martin C. Meningoencephalitis due to varicella zoster virus: an uncommon problem of acute confusional syndrome in the elderly. *Enferm. Infecc. Microbiol Clin.* 2011;29(8):632.
59. Bangen K. J., Delano-Wood L., Wierenga C. E., Stricker N. H., Hesselink J. R., Bondi M. W. Dementia following herpes zoster encephalitis. *Clin. Neuropsychol.* 2010;24 (7):1193-1203.
60. Ben-Amor S., Lammouchi T., Benslamia L., Benammou S. Post varicella zoster virus myelitis in immunocompetent patients. *Neurosciences (Riyadh).* 2011;16(2):156-158.
61. Kennedy P. G., Cohrs R. J. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary. *J. Neurovirol.* 2010;16 (6):411-418.
62. Bessho M., Nakajima H., Ito T., Kitaoka H. Case of incomplete brown-Séquard syndrome after thoracic herpes zoster infection. *Rinsho. Shinkeigaku.* 2010; 50 (3):175-177.

63. Wassilew S. Skin involvement in zoster. *Klein. Monbl. Augenheilkd.* 2010; 227(5):375-378.
64. Sanjay S., Huang P., Lavanya R. Herpes zoster ophthalmicus. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2011;13(1):79-91.
65. Kawatani M., Nakai A., Okuno T., Tsukahara H., Ohshima Y., Mayumi M. A case of intracranial saccular aneurysm after primary varicella zoster virus infection. *Brain Dev.* 2012;34 (1):80-82.
66. Goleva O.V., Murina E.A., Osipova Z.A. Reaktivatsiya virusa 'Epshtejna-Barr pri vetrjanochnyh 'entsefalitah. [Reactivation of Epstein-Barr encephalitis with vetrenny]. C-П16. In: *Materialy VII ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnom boleznyam s mezhdunarodnym uchastiem* [Proceedings of the VII annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation]. M.; 2015: 91 (In Russian).
67. Rack A. L., Grote V., Streng et al. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany *Pediatr. Neurol.* 2010; 42(1): 40-48.
68. De A., Myridakis D., Kerrigan M., Kiblawi F. Varicella myopericarditis mimicking myocardial infarction in a 17-year-old boy. *Tex. Heart Inst. J.* 2011;38 (3):288-290.
69. Samyn B., Grunebaum L., Amiral J., Ammouche C., Lounis K., Eicher E., Mauvieux L., Desprez D. Post-varicella cerebral thrombophlebitis with anti-protein S: report of a pediatric case. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2012;70(1):99-103.
70. Hernández Blanco A., González Montero R., Ur n Moreno M. M. et al. Post-varicella purpura fulminans: potentially fatal. *An. Pediatr. (Bare).* 2009; 70(4):379-382.
71. Baur A., Pouyau R., Meunier S., Nougier C., Teyssedre S., Javouhey E., Flore D., Gillet Y. Varicella-associated purpura fulminans and deep vein thrombosis: a pediatric case report. *Arch. Pediatr.* 2011;18 (7):783-786.
72. Matsumoto H., Shimizu T., Tokushige S., Mizuno H., Igeta Y., Hashida H. Rectal Ulcer in a patient with VZV Sacral Meningoradiculitis (Elsberg Syndrome). *Intern. Med.* 2012;51(6): 651-654.
73. Teeninga N., Willemze A. J., Emonts M., Appel I. M. Acute illness following chicken pox: spleen infarction as a complication of varicella zoster infection. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2011; 155(28):A2987.
74. Lukšić B., Mladinov S., Goić-Barišić I., Srzić A., Brzić I., Perić L. Acute appendicitis, a rare complication of varicella: A report of three cases. *J. Infect.* 2012; 64 (4):430-433.
75. Vella M., Mastrocinque G., Romeo S., Giammanco G., Melloni D. S1 Herpes zoster localization: acute urinary retention in woman. *Urologia.* 2011;78(2):145-147.
76. Mousali Y. M., Sobhi E. M., Makkawi S. O. Zoster myelitis in sickle cell anemia. *Neurosciences (Riyadh).* 2011;16(3):273-275.
77. Bevilacqua S., Poiricuitte J. M., Boyer L., May T., Lascombes P., Venard V. Varicella arthritis in childhood: a case report and review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011;30 (11):980-982.
78. Jain M.K., Manjunath K.S., Jagadish S.N. Unusual oral complications of herpes zoster infection: report of a case and review of literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010;110(5):37-41.
79. Kang J. H., Sheu J. J., Kao S., Lin H. C. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study. *J. Infect. Dis.* 2011;204 (2):188-192.
80. Ordoñez G., Martinez-Palomo A., Corona T., Pineda B., Flores-Rivera J., Gonzalez A., Chavez-Munguia B., Sotelo J. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis] *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2010; 112(8):653-657.
81. WHO. The WHO position paper on varicella vaccines. Available from http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/PP_Varicella.shtml [Accessed March 2006]
82. Menson E, Heath PT, Lyall H, Ramsay M, Sinka K, Miles J, Fleming T, Tong W, Breuer J, Nyman AG: 2006 – 7 chickenpox season: 13 childhood deaths in England, Scotland and Wales compared with averages of 4 – 8.7 per year in the United Kingdom: more evidence for routine introduction of the varicella vaccine? *Arch Dis Child.* 2008; 93 (Suppl 1): A75-84.
83. Boëlle P.Y., Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect.* 2002 Dec;129(3):599-606.
84. Grote V., von Kries R. Springer W., Hammersen G., Kreth H., Liese J. Varicella-related deaths in children and adolescents-Germany 2003-2004. *Acta Paediatr.* 2008 Feb;97(2):187-92. Epub 2007 Dec 10.
85. Rawson H., Crampin A., Noah N. Deaths from chickenpox in England and Wales 1995-7: analysis of routine mortality data. *BMJ.* 2001 Nov 10;323(7321):1091-3BMJ. 2001 Nov 10;323(7321):1091-1093.
86. Emery C., Lancon F., Fagnani F., Pechvis M., Durand I., Floret D. [ENVOL study on the medical management of varicella and its complications in French ambulatory care. *Med Mal Infect.* 2006 Feb;36(2):92-98. Epub 2006 Feb 7.
87. Varicella death of an unvaccinated, previously healthy adolescent. Ohio, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:261-263.
88. Centers for Disease Control and Prevention. Varicella. In: *Atkinson W., Hamborsky J., McIntyre L., Wolfe S, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 10th edn. Washington DC: Public Health Foundation, 2007:175-196.
89. Ben Tan, Bettinger J., McConnel A. et al. The Effect of Funded Varicella Immunization Programs on Varicella-related Hospitalizations in IMPACT Centers, Canada, 2000-2008. *Ped. Inf. Dis J.* 2012; 31(9):956-963.

Авторский коллектив:

Зрячкин Николай Иванович — заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru

Бучкова Татьяна Николаевна — доцент кафедры педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, к.м.н.; тел.: +7-917-212-56-09, e-mail: buchкова.t@mail.ru

Чеботарева Галина Ивановна — ассистент кафедры педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; тел.: +7-908-558-46-73.

Уважаемые читатели!

Редакционная коллегия обращается к вам с просьбой обсудить представленный материал и прежде всего дать оценку разработанной авторами классификации.

МЕХАНИЗМЫ ПОСТОПИСТОРХОЗНЫХ ЯВЛЕНИЙ В РЕЗИДУАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА

Н.В. Карбышева, Е.А. Бобровский, И.П. Салдан

Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Systemic mechanisms of chronic opisthorchiasis

N.V. Karbysheva, E.A. Bobrovskij, I.P. Saldan

Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Резюме

Цель: определение иммунобиохимических механизмов патологии в резидуальном периоде хронического описторхоза, патогенетически значимых критериев диагностики степени активности процесса.

Материалы и методы: обследовано 312 больных хроническим описторхозом с лабораторно подтвержденным диагнозом. У 312 пациентов проведена оценка функционального состояния гуморального звена иммунной системы до лечения и в резидуальном периоде инвазии (через 2 недели, 3 и 6 месяцев после лечения), изучена динамика выявления специфических маркеров (антитела класса IgM, IgG и ЦИК к антигену *Op. felineus*). В зависимости от течения описторхоза и проводимого лечения у 94 больных определены уровни аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК.

Результаты: у всех обследованных зарегистрировано повышенное образование иммунных комплексов и их циркуляция весь период наблюдения, в том числе и специфических к антигену *Op. felineus* (61,3% из числа серопозитивных). Выявлен достоверно высокий уровень аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК, продолжительность деструкции превышала регламентируемые сроки диспансерного наблюдения (в течение полугода). Наличие деструкции не зависело от течения описторхоза — латентного или манифестного. Выявлена достоверная отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК и содержанием иммунных комплексов ($r = -0,48$, $r = -0,73$).

Заключение: гуморальные компоненты иммунного ответа при описторхозе являются лишь его маркерами при длительной циркуляции специфических и неспецифических иммунных комплексов и определяют персистенцию *Op. felineus* в организме хозяина. Выявленная деструкция по результатам определения уровней К нДНК и К дДНК в течение всего периода наблюдения определяет полиморфизм клиники и развитие постописторхозных явлений даже при эффективной дегельминтизации больных, а также активность процесса. Корреляционные взаимосвязи уровней аутоантител к ДНК и ЦИК свидетельствуют об участии в генезе деструкции иммунных механизмов.

Ключевые слова: хронический описторхоз, системная деструкция, аутоиммунные механизмы.

Abstract

Purpose: the evaluation of systemic immunobiochemical mechanisms of chronic opisthorchiasis, significant pathogenic criteria for the disease activity degree.

Subjects and methods: We studied 312 chronic opisthorchiasis patients with the laboratory-confirmed diagnosis. The functional status of humoral immunity was assessed in 312 patients before the course of treatment and during the residual period of the invasion (2 weeks, 3 and 6 months after the course of treatment) together with the dynamics of specific markers (IgM and IgG antibodies and antigen *Op. felineus* CICs). According to the course of opisthorchiasis and the treatment provided the levels of autoantibodies to native and denatured DNA antigens were assessed in 94 patients.

Results: All patients showed high levels of immune complexes which were circulating in blood during the whole period of the disease, including immune complexes specific to antigen *Op. felineus* (61.3% of all seropositive results). We revealed a significantly high level of autoantibodies to native and denatured DNA antigens and their destruction was observed for a longer period of time compared to the designated period of follow-up monitoring (during 6 months). The destruction took place irrespective of the course of opisthorchiasis — nonmanifest or manifest. The results show a significant negative correlation between the level of autoantibodies to native and denatured DNA antigens and the amount of immune complexes ($r = -0.48$, $r = -0.73$).

Conclusion: Humoral immune response components are only disease markers during the course of opisthorchiasis and long period of circulation of specific and nonspecific immune complexes and they cause *Op. felineus* persistence in a host organism. The destruction revealed according to the levels of K nDNA and K dDNA during the whole period of follow-up monitoring may be one of the symptoms of post-opisthorchiasis even in the case of effective dehelminthization and it may work as an objective criterion for the disease activity degree. The correlation between the levels of autoantibodies to DNA and CICs show that immune mechanisms contribute to the process of the destruction.

Key words: chronic opisthorchiasis, systemic destruction, autoimmune mechanisms.

Введение

Описторхоз, являясь одним из социально значимых гельминтозов в России и до настоящего времени «неуправляемой» паразитарной болезнью, наносит серьезный ущерб здоровью населения в нашей стране [1 – 4].

Особая форма многолетнего сосуществования паразита с организмом хозяина при описторхозе, способствующая системному поражению с вовлечением различных органов и систем, наблюдающемуся и после полноценной дегельминтизации, до настоящего времени не получила своего объяснения с позиций как характера иммунного ответа, так и механизмов развития и активности процесса. В связи с этим в классификации хронического описторхоза многие авторы выделяют постописторхозные явления [5, 6]. Понимание механизмов этого процесса, его выраженности могло бы способствовать подбору адекватной терапии инвазии и полноценной клинической реабилитации в резидуальном периоде описторхоза.

Цель исследования — определение иммунобиохимических механизмов системного характера патологии при хроническом описторхозе, патогенетически значимых критериев диагностики степени активности процесса.

Задачи исследования

1. Провести оценку функционального состояния гуморального звена иммунной системы у больных хроническим описторхозом до лечения и в резидуальном периоде инвазии.
2. Оценить динамику выявления специфических маркеров (антитела класса IgM, IgG и ЦИК к антигену *Op. felinus*) у больных хроническим описторхозом.
3. Изучить уровень аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК в зависимости от течения описторхоза и проводимого лечения.

Материалы и методы

Обследовано 312 больных хроническим описторхозом в возрасте от 15 до 65 лет с преобладанием лиц молодого и среднего возраста. Среди них было 189 (60,6%) женщин и 123 (39,4%) мужчины. Диагноз описторхоза поставлен по результатам клинического обследования больных, с учетом эпидемиологических и клинко-лабораторных данных (результаты копроовоскопии и/или дуоденального зондирования). Длительность процесса у всех больных была не менее года. У 288 наблюдающихся пациентов описторхоз протекал манифестно, у 24 больных отмечено латентное течение инвазии. У всех больных получено информированное согласие на проведение обследования.

Содержание иммуноглобулинов определялось прямым сэндвич-вариантом иммуноферментного

анализа. Исследования выполнялись на тест-системах IgM, IgA, IgG-стрип производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» по инструкции производителя.

Определение иммуноглобулинов класса М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к антигену *Op. felinus* проводилось при помощи иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» «Описторх-IgM-стрип», «Тиатоп-стрип», «Тиатоп-ЦИК-стрип» у 312 больных хроническим описторхозом до лечения.

Аутоантитела к нативной и денатурированной ДНК сыворотки крови человека определялись с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ Сибмедприбор. Уровень аутоантител (ААТ) к нативной и денатурированной ДНК выражали общепринятым в литературе символом — К нДНК и К дДНК (К — отношение оптической плотностью исследуемого образца к критической оптической плотности). Уровни аутоантител к нативной и денатурированной ДНК в сыворотке крови человека определяли у 78 больных до проведения антигельминтной терапии и после лечения — через 2 недели, 3 и 6 месяцев. Всего обследовано 94 больных.

Контрольная группа представлена 12 донорами. Для сравнения дополнительно использованы результаты обследования 20 «практически здоровых» лиц без проявлений каких-либо заболеваний.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови больных хроническим описторхозом выявлялось достоверно значимое увеличение содержания всех трех классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). При оценке «средних» значений уровень иммуноглобулина класса М превышал показатели «средней» контрольной группы ($p < 0,001$). Установлено достоверное повышение уровня Ig G. Наибольшей выраженности у наблюдаемых больных достигала продукция IgA ($p < 0,001$). Уровень этого иммуноглобулина более чем в 2 раза превышал показатели «средней» контрольной группы. В большей степени хроническая фаза описторхоза характеризовалась повышенным образованием ЦИК. Уровень иммунных комплексов у наблюдаемых больных достигал 106 у.е.оп. при «среднем» значении у лиц контрольной группы, равном 61 у.е.оп.

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили наиболее значительную взаимосвязь по типу обратной связи между уровнем ЦИК и концентрацией IgA ($r = -0,64$, $p < 0,001$) при меньшей зависимости образования ЦИК от содержания IgM ($r = -0,27$) и IgG ($r = -0,32$).

Исследование функционального состояния гуморального звена иммунной системы, проведенное у больных хроническим описторхозом после лечения (через 2 недели, 3 и 6 месяцев), показало, что весь период наблюдения (в течение полугода) был отмечен незначительной динамикой IgG, более активной — IgM и IgA и монотонным уровнем циркулирующих иммунных комплексов (рис.).

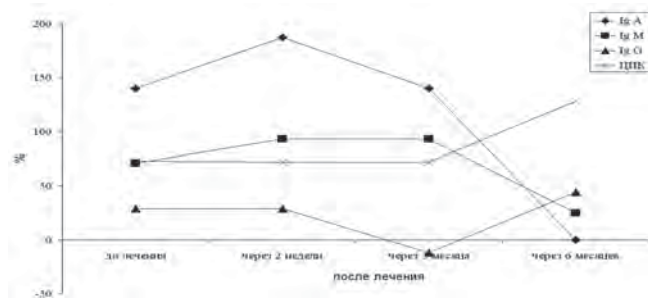


Рис. Динамика уровней основных классов иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК у больных описторхозом до и после антигельминтной терапии, по оси абсцисс — сроки обследований; по оси ординат — уровни иммуноглобулинов А, М, G и ЦИК в процентах от исходного уровня

Отчетливая динамика показателей иммуноглобулинов и ЦИК зарегистрирована лишь через полгода после проведенного лечения. Уровень IgM оставался по-прежнему повышенным ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой, но отмечалось его отчетливое снижение. IgA снизился до значений контрольной группы ($p > 0,05$). В то же время наблюдалось повышение значений IgG, наиболее выраженное за весь изучаемый период, и умеренное повышение ЦИК.

Было установлено, что на протяжении трех месяцев после лечения сохранялась обратная, но значительная корреляционная взаимосвязь между уровнями ЦИК и IgA ($r = -0,47$, $p < 0,0009$; $r = -0,50$, $p < 0,003$), что может свидетельствовать о преимущественном участии этого класса иммуноглобулинов в процессе образования ЦИК.

При проведении ИФА с одновременным использованием трех тест-систем у каждого пациента специфические маркеры (антитела класса IgM и/или IgG и/или ЦИК) выявлены у 245 из 312 обследованных больных, что составило 78,5% против 19,3% в группе контроля (по $\chi^2 p < 0,001$).

При длительности инвазии не более года у большинства больных (у 45 из 55) выявлялись специфические

антитела класса IgG. и IgM были обнаружены только у 3 пациентов этой группы. У 7 больных из 55 циркулировали иммунные комплексы. При течении инвазии более года и до 5 лет в три раза уменьшился процент выявления IgG. В то же время возрос процент тестирования циркулирующих иммунных комплексов. При продолжительности описторхоза не более года противописторхозные иммунные комплексы выявлялись у 12,7% обследованных, при инвазии от 2 до 5 лет — у 74,3%. В этом же периоде IgM были обнаружены лишь у одного больного.

Обследование больных с описторхозной инвазией более 5 лет показало, что у большинства серопозитивных лиц антитела циркулируют в виде иммунных комплексов. При течении описторхоза более 5 лет ЦИК зарегистрированы у 150 (61,3%) больных из 245 с сероположительным диагнозом. IgG в этом временном периоде были обнаружены только у 4 больных, что составило 1,6%. Иммуноглобулины класса М к антигену *Op. felinus* были выявлены у одного больного. Появление специфических антител класса IgM у больных хроническим описторхозом в небольшом проценте, но все-таки во все рассматриваемые временные периоды, было обусловлено обострением процесса, особенно с выраженным аллергическим компонентом (крапивница, отек Квинке).

Результаты исследования показали, что у больных хроническим описторхозом гуморальные компоненты иммунного ответа при описторхозной инвазии являются лишь её специфическими маркерами, но не обладают защитными свойствами. Антитела к антигенам *Op. felinus* длительно циркулируют преимущественно (более 70%) в составе иммунных комплексов, что не обеспечивает своевременной элиминации антигенов паразита и предопределяет состояние персистенции антигенов *Op. felinus* в организме хозяина.

Формирование кист в печени, щитовидной и поджелудочной железе, в почках, эрозивные и язвенные дефекты слизистой при гастроэнтероколитическом варианте хронической фазы инвазии послужили основанием для определения уровня аутоантител (ААТ) к нативной и денатурированной ДНК (нДНК, дДНК) у больных описторхозом как универсального маркера повреждения клеточных мембран при патологических процессах различной этиологии [6 — 10].

При оценке уровня аутоантител к антигенам нДНК в группе больных до лечения выявлен К нДНК, достоверно превышающий как «среднюю» контрольной группы, так и «среднюю» значения показателя, полученную при обследовании группы «практически здоровых» лиц. В процессе обследования больных описторхозом высокий уровень аутоантител выявлен и к антигенам дДНК.

Отмечен тот же характер процесса — достоверное повышение К дДНК до лечения при сравнении как с контрольной группой ($p < 0,001$), так и с группой «практически здоровых» лиц ($p < 0,001$).

Кроме оценки «средних» значений уровней аутоантител к антигенам ДНК, был проведен анализ существующих индивидуальных разбросов показателей К нДНК и К дДНК в группах обследуемых больных при сравнении как с контрольной группой, так и с группой «практически здоровых» лиц, который показал высокий уровень аутоантител к антигенам ДНК более чем в 90% случаев.

Практически важно, что наличие деструкции не зависело от течения описторхоза — латентного или манифестного. Активность процесса была выше при клинически выраженных формах болезни (табл.).

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что уровни аутоантител к антигенам ДНК и ЦИК находятся в отрицательной взаимосвязи. Наиболее выраженная взаимосвязь до лечения прослеживалась между ЦИК и К дДНК ($r = -0,73$, $p < 0,001$), К дДНК и IgA ($r = 0,62$, $p < 0,001$).

Выявленные деструктивные процессы у больных хроническим описторхозом даже без манифестации процесса определили необходимость установления сроков их развития, возможных механизмов.

В динамике наблюдения (через 2 недели, 3 и 6 месяцев после лечения) К нДНК оставался на высоком уровне, практически не отличающемся от показателя у больных и через 3 месяца после лечения. Отчетливая тенденция к снижению уровня аутоантител к антигенам нДНК по сравнению с его значением в группе до лечения ($p < 0,01$) наметилась лишь через 6 месяцев после дегельминтизации. При сопоставлении с контрольной группой показатель К нДНК к концу периода наблюдения оставался по-прежнему достоверно высоким.

При определении аутоантител к антигенам дДНК прослеживался тот же характер процесса — повышение К дДНК до лечения при сравнении как с контрольной группой ($p < 0,001$), так и с группой

«практически здоровых» лиц ($p < 0,001$). Снижение К дДНК, уровень которого по-прежнему не достигал значений показателей контрольной группы ($p < 0,001$) и группы «практически здоровых» лиц ($p < 0,001$) отмечен только спустя полгода после дегельминтизации.

Установленная достоверная корреляция между К нДНК, К дДНК и IgA и ЦИК у больных описторхозом, а также на протяжении трехмесячного наблюдения после дегельминтизации может рассматриваться с позиции возможного участия в развитии деструкции иммунных механизмов.

Следовательно, выявленные высокие значения аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК свидетельствуют о наличии выраженных деструктивных процессов у больных хроническим описторхозом независимо от течения инвазии — латентного или манифестного. Большая выраженность деструкции по уровню аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК, выявленная при манифестации описторхоза, может служить объективным критерием активности процесса, которая не уменьшалась после антигельминтной терапии. Высокий уровень аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Продолжительность деструктивных процессов по результатам определения уровней К нДНК и К дДНК превышала регламентируемые сроки диспансерного наблюдения (в течение полугодия) больных описторхозом. Полагаем, что выявленная деструкция, имеющая выраженный (по результатам определения уровня К нДНК и К дДНК) и продолжительный (более полугодия) характер, может быть существенной составляющей постописторхозных явлений даже при эффективной дегельминтизации больных, а зарегистрированный уровень аутоантител является подтверждением активности аутоиммунных реакций при хронической фазе описторхоза. Наличие корреляционных взаимосвязей уровней аутоантител к ДНК и ЦИК также свидетельствует в пользу участия в генезе деструкции при описторхозе иммунных механизмов.

Таблица

Уровни аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК (К нДНК и К дДНК) в сыворотке крови больных описторхозом в зависимости от течения инвазии ($\chi^2 \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n = 12)	Группа «практически здоровые» (n = 20)	Течение инвазии	
			манифестное (n = 54)	латентное (n = 24)
К нДНК	1,14±0,03	1,36±0,06	4,68±0,32	3,46±0,42
К дДНК	1,24±0,10	1,98±0,06	5,49±0,28	4,38±0,36
p			< 0,001	< 0,001
p ₁			< 0,05	< 0,05

p — с группой «практически здоровые»; p₁ — между группами с различным течением.

Выводы

1. Гуморальные компоненты иммунного ответа при описторхозной инвазии являются лишь её специфическими маркерами, но не обладают защитными свойствами, что способствует персистенции *Op. felinus* в организме хозяина, о чем свидетельствует длительная циркуляция специфических и неспецифических иммунных комплексов.

2. При хроническом описторхозе, независимо от манифестного или латентного течения инвазии, выявлены высокие значения аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК, определяющие системность патологического процесса с развитием аутоиммунных реакций.

3. Уровни аутоантител к нативной и денатурированной ДНК характеризуют выраженность деструкции и могут служить объективным критерием активности процесса.

4. Наличие высокого уровня аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК при хроническом описторхозе сохраняется даже после эффективной дегельминтизации и превышает регламентируемые сроки диспансерного наблюдения больных, что обуславливает патогенетические механизмы симптомокомплекса постописторхозных явлений в резидуальном периоде инвазии.

5. Участие иммунных механизмов в развитии деструктивных процессов при хроническом описторхозе необходимо учитывать при разработке адекватной комплексной терапии таких больных.

Литература

1. Григорьева, И.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика описторхоза / И.Н. Григорьева, В.И. Покровский // Научно-практический журнал. — 2012. — № 4. — С. 39–43.
2. Лаврентьева, Н.Н. Гельминтозы : учебное пособие / Н.Н. Лаврентьева. — Челябинск: ЧелГМА, 2010. — 67 с.
3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: государственный доклад. — М.: Фед. центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. — 431 с.
4. Yongvanit P, Pinlaor S, Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: Key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis. *Parasitol. Int.* 2012;61(1):130-5.

5. Описторхоз у взрослых: клинические рекомендации / А.А. Позднякова [и др.]. — Новосибирск, 2014. — 53 с.

6. Бражникова, Н.А. Описторхозный склерозирующий холангит / Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай, Л.Ю. Петров // *Анналы хирург. гепатологии*. — 2011. — № 2. — С. 101–107.

7. Белобородова, Э.И. Течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на фоне хронического описторхоза / Э.И. Белобородова, И.А. Святенко, Е.В. Белобородова // *Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2011. — № 4. — С. 26–30.

8. Маев, И.В. Поражение поджелудочной железы при гельминтозах / И.В. Маев [и др.] // *Consilium medicum*. — 2010. — № 1. — С. 52–58.

9. Соловьева, А.В. Состояние тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у беременных жительниц Обь-Иртышского бассейна с хроническим описторхозом / А.В. Соловьева, Н.А. Курлович, В.Г. Соловьев // *Мед. паразитол. и паразитарные болезни*. — 2012. — № 2. — С. 32–35.

10. Хардинова, С.А. Секреторная функция желудка у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом до и после антигельминтной терапии / С.А. Хардинова, Э.И. Белобородова // *Клиническая медицина*. — 2011. — Т. 89, № 6. — С. 50–52.

References

1. Grigoreva I.N. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal*. 2012; 4: 39-43 (in Russian).
2. Lavrenteva N.N. *Helminthiasis: Textbook*. Chelyabinsk; 2010 (in Russian).
3. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году : государственный доклад [On the sanitary-epidemiological situation in Russian Federation in 2010: state report]; 2011. 431 p (in Russian).
4. Yongvanit P, Pinlaor S, Bartsch H. Oxidative and nitrate DNA damage: Key events in opisthorchiasis-induced carcinogenesis. *Parasitol. Int.* 2012;61(1):130-5.
5. Pozdnyakova L.L. *Opisthorchiasis in adults: Clinical guidelines*. Novosibirsk; 2014 (in Russian).
6. Brazhnikova N.A. *Annalyi hirurg.gepatologii*. 2011; 2: 101-7 (in Russian).
7. Beloborodova E.I. *Klin. perspektivy v gastroenterologii, hepatologii*. 2011; 4: 26-30.
8. Maev I.V. *Consilium medicum*. 2010; 1: 52-8 (in Russian).
9. Soloveva A.V. *Med.parazitol. i parazitarnye bolezni*. 2012; 2: 32-5 (in Russian).
10. Hardikova S.A. *Klinicheskaya meditsina*. 2011; 6: 50-2 (in Russian).

Авторский коллектив:

Карбышева Нина Валентиновна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3852)26-83-42, e-mail: nvk80@rambler.ru

Бобровский Евгений Александрович — декан медико-профилактического факультета, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3852)36-73-47, e-mail: mpfak@yandex.ru

Салган Игорь Петрович — ректор, заведующий кафедрой гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3852) 249-719, e-mail: kcgisen@ab.ru

Уважаемые читатели!

Редакционная коллегия просит вас обсудить статью в плане правомочности использованных методов исследования при данной патологии.

ECTHYMA GANGRENOSUM И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК, ВЫЗВАННЫЕ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКОЙ У БОЛЬНОЙ В СОСТОЯНИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия, О.А. Обухова, Н.В. Дмитриева

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Ecthyma gangrenosum and septic shock caused by pseudomonas aeruginosa in a cytotoxic neutropenic patient

I.A. Kurmukov, Sh.R. Kashiya, O.A. Obukhova, N.V. Dmitrieva

Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Pseudomonas aeruginosa является чрезвычайно опасной причиной сепсиса у больных с нейтропенией, вызванной противоопухолевой терапией. В некоторых случаях источником инфекции могут быть локальные поражения кожи и ее дериватов, не вызывающие особых беспокойств в отсутствие нейтропении. Появление у пациента с нейтропенией кожных изменений в виде Ecthyma gangrenosum, даже в отсутствие гипертермии и других проявлений сепсиса, требует неотложной медицинской помощи и назначения антибиотиков с высокой антисинегнойной активностью. Приводится клиническое наблюдение осложнения противоопухолевой терапии с развитием синегнойного сепсиса с характерными кожными проявлениями.

Ключевые слова: Ecthyma gangrenosum, Pseudomonas aeruginosa, сепсис, противоопухолевая терапия, осложнения лекарственного лечения, фебрильная нейтропения.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is an extremely dangerous cause of sepsis in patients with antitumor chemotherapy-associated neutropenia. Sometimes, the source of infection may be localized lesions of the skin (e.g. folliculitis) or its derivatives, which are not of particular concern in the absence of neutropenia. The appearance of Ecthyma gangrenosum in a patient with neutropenia, even in the absence of any signs or symptoms of sepsis, requires emergency care and the appointment of antibiotics with high antipseudomonal activity. We report the case of the complications of chemotherapy with the sequential development of Ecthyma gangrenosum and Pseudomonas aeruginosa septicemia in a patient with concomitant skin infection (folliculitis).

Key words: Ecthyma gangrenosum, Pseudomonas aeruginosa, sepsis, chemotherapy, chemotherapy-association complications, febrile neutropenia.

Введение

Инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) является чрезвычайно опасной причиной сепсиса у больных с нейтропенией, вызванной противоопухолевой терапией.

P. aeruginosa, неферментирующая грам-отрицательная бактерия, широко распространена в природе: в почве, открытых водоемах, на растениях (в том числе сельскохозяйственных), а также любых влажных местах в помещениях: стоках канализации, кранах и сливах раковин, длительно переживая и размножаясь даже в условиях, крайне неблагоприятных для многих других микроорганизмов. В связи с этим и высокой болезнетворностью *P. aeruginosa* является важной причиной внутрибольничной инфекции, особенно у пациентов с нарушениями иммунной системы и барьерной функции кожи и слизистых [1].

Инфекция кожи, вызванная *P. aeruginosa*, может проявляться в виде разнообразных элементов сыпи (папул, макул, петехий или пурпуры, везикул, пустул, геморрагических булл), целлюлита

или некроза кожи. Поражение ногтей чаще всего проявляется в виде экссудативного онихолиза или паронихия. Самые частые изолированные поражения кожи и ее дериватов, обусловленные *P. aeruginosa* (фолликулит или синдром «зеленого ногтя») [2], редко становятся причиной системной инфекции у онкологических пациентов с компетентной иммунной системой, но могут стать источником сепсиса при нейтропении. Если синдром «зеленого ногтя» визуально ярок и очень патогномоничен для *P. aeruginosa* [3], то фолликулит, возникающий после контакта кожи с водой, загрязненной *P. aeruginosa*, визуально не отличим от связанного с другими возбудителями. Такой фолликулит обычно развивается в срок от 8 ч до 2 сут после воздействия загрязненной воды. Характерно появление на коже папул, узелков и пустул; первоначально высыпания могут сопровождаться зудом. Общее недомогание и субфебрильная температура отмечаются только в первые дни и менее чем у половины заболевших. Иммунокомпетентные пациенты выздоравлива-

ют без специфической терапии антибиотиками в течение нескольких недель или месяцев. При длительно персистирующем фолликулите, тем более у пациентов, которым планируется цитотоксическая противоопухолевая терапия или другие варианты иммуносупрессии, вполне оправданно назначение антибиотиков, активных в отношении *P. aeruginosa* (например, ципрофлоксацина или левофлоксацина).

Другое поражение кожи, связанное с *P. aeruginosa*, — *Ecthyma gangrenosum*, является характерным дерматологическим проявлением тяжелой системной инфекции. Выявление *Ecthyma gangrenosum* у пациента с цитотоксической нейтропенией, даже в отсутствие гипертермии, требует неотложной медицинской помощи.

Клинический случай

Пациентка 52 лет в течение 20 лет получала лечение по поводу аденокарциномы рака. За это время было проведено 12 хирургических вмешательств: адреналэктомия, нефрэктомия, холецистэктомия, спленэктомия, несколько резекций печени, легких, иссечение метастатических узлов брюшной полости и брюшной стенки.

В связи с очередным рецидивом с поражением брюшины и левого яичника впервые был назначен курс противоопухолевой полихимиотерапии. Тогда же при осмотре был выявлен фолликулит кожи груди, появившийся летом, которое пациентка провела на даче, за три месяца до описываемых событий. Несмотря на двухнедельный прием амоксициллина-клавулоната, фолликулит полностью не купировался, но и не сопровождался сколько-нибудь значимыми симптомами общего воспаления; изменения кожи постепенно регрессировали в течение последнего месяца.

Противоопухолевое лечение проводилось амбулаторно, в течение четырех последовательных дней и включало внутривенное введение доксорубина (30 мг/м^2), этопозида (по 100 мг/м^2 в течение трех дней) и карбоплатины (в дозе, соответствовавшей AUC4). Лекарства вводили путем кратковременных пункций периферических вен предплечий. Никаких непосредственных осложнений лечения медицинским персоналом отмечено не было.

На следующий день после завершения введения противоопухолевых препаратов у пациентки появилось округлое темно-красное пятно на коже груди, в правой подключичной области, расцененное ею как «аллергия на препараты». Изменение кожи пациентку не встревожило, тем более что появилось на фоне измененной кожи (фолликулита);

в течение последующей недели несколько аналогичных пятен появились и на коже живота. Поскольку боли или зуда не было, ни пациентка, ни ее родственники не придали этим изменениям должного внимания и не сообщили о них онкологу. Через 6 суток после окончания курса химиотерапии у пациентки развилась лихорадка с максимальным повышением температуры тела (измеренной в подмышечной впадине) до 38°C . В этот же день был выполнен общеклинический анализ крови: уровень лейкоцитов составил $1,6 \times 10^9$ клеток/л (1600 клеток/мкл), нейтрофилов $0,2 \times 10^9$ клеток/л (200 клеток/мкл), тромбоцитов 194×10^9 клеток/л; общее состояние пациентки при этом, по ее субъективной оценке, оставалось удовлетворительным, а антибактериальная терапия не назначалась. Уже через три дня состояние пациентки значительно ухудшилось: лихорадка сменилась гипотермией, появились выраженная слабость и одышка при незначительной физической нагрузке, а изменения кожи быстро («на глазах») прогрессировали с появлением геморрагических везикул и булл. В тот же день пациентка была доставлена родственниками в дневной стационар нашей клиники и в связи с септическим шоком, который развился через 10 дней после курса противоопухолевой химиотерапии, была экстренно госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При осмотре было обращено внимание на округлые темно-красные пятна с зонами распада в центре, локализовавшиеся на коже груди (рис. 1) и живота (рис. 2), и буллезно-геморрагические изменения нижней половины тела и бедер (см. рис. 2).

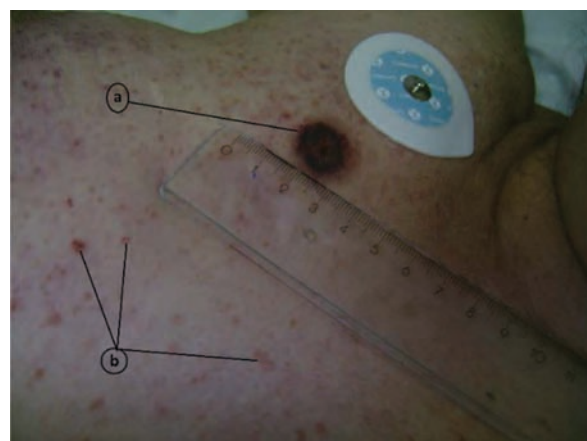


Рис. 1. *Ecthyma gangrenosum* (a) и фолликулит (b) кожи передней грудной стенки; фотография сделана во время поступления пациентки в отделение интенсивной терапии (фотографии предоставил И.А. Курмуков)

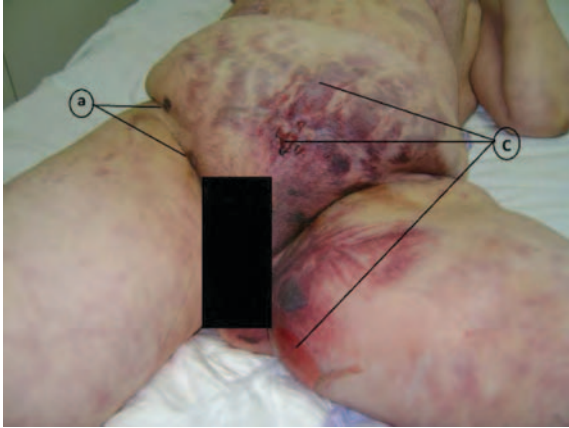


Рис. 2. Ecthyma gangrenosum (a) и буллезно-геморрагические изменения (с) нижней половины тела и бедер; фотография сделана во время поступления пациентки в отделение интенсивной терапии

Пациентка была в сознании, но как будто сильно утомлена; жаловалась на слабость и «нехватку воздуха». Дыхание проводилось над всей площадью легочных полей, частота дыхания составляла около 25 в минуту, сатурация, определявшаяся по пульсоксиметру, повысилась с 76% при дыхании воздухом до 90% при ингаляции воздушной смеси с 50% содержанием кислорода. Частота сердечных сокращений составляла 125 в минуту, а артериальное давление 9,3/6 кПа (70/45 мм рт. ст.). Температура тела не превышала 34,5°C, а кожи в подмышечной области — 32,0°C. В течение следующих 30 минут были проведены посевы крови и содержимого булл. При последующем бактериологическом исследовании была выделена *P. aeruginosa*, чувствительная к амикацину (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 8 мкг/мл), гентамицину (МИК 4 мкг/мл), азтреонаму (МИК 8 мкг/мл), цефепиму (МИК 2 мкг/мл), цефтазидиму (МИК 4 мкг/мл), ципрофлоксацину (МИК 0,25 мкг/мл), имипенему (МИК 2 мкг/мл), меропенему (МИК 0,25 мкг/мл) и колистину (МИК 2 мкг/мл). К остальным антибиотикам синегнойная палочка была устойчива. Проведена катетеризация центральной вены, внутривенно были введены антибиотик (цефепим 2,0 за 20 минут), рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (филграстим) и около 1500 мл инфузионных растворов; несмотря на значительный объем инфузии и введение норадреналина со скоростью 3 мкг/кг/мин (0,05 мкг/кг/с), сохранялась выраженная артериальная гипотензия. По результатам рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции воспалительные изменения в легких не выявлялись. Пациентка некоторое время оставалась в сознании, давая внятные пояснения по анамнезу своего заболевания и полученного лечения.

Проводилась вспомогательная вентиляция легких через лицевую маску с постоянным положительным давлением в дыхательных путях 5 см вод. ст., поддержкой положительного давления вдоха и содержанием кислорода в дыхательной смеси 100%, что позволяло поддерживать сатурацию артериальной крови на уровне 97–99%. В анализах крови, полученных к этому времени, выявлялась выраженная лейко- и нейтропения ($0,71 \times 10^9/\text{л}$ и $0,04 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), тромбоцитопения ($11 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелый негазовый ацидоз (в смешанной венозной крови pH 7,1; SBE «—» 19,9; лактат 6 ммоль/л). Проводившаяся в последующие часы коррекция ацидоза и тромбоцитопении (донорскими тромбоцитами), а также общепринятая интенсивная терапия септического шока и острого респираторного дистресс-синдрома успеха не имели. Быстро прогрессировало нарушение сознания, что потребовало проведения механической искусственной вентиляции легких. Диурез отсутствовал. Буллезно-геморрагические изменения кожи нарастали (рис. 3, фотография выполнена через 4 ч после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии). Пациентка погибла в течение 6,5 ч от момента госпитализации.

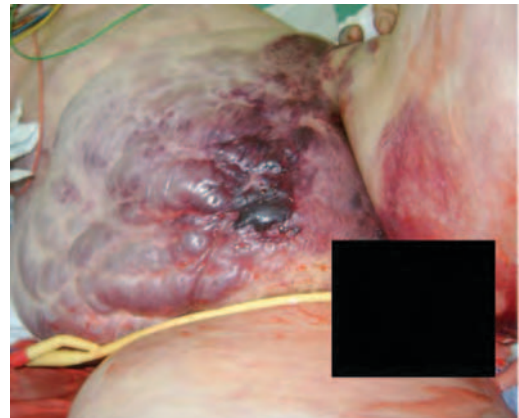


Рис. 3. Нарастание повреждения кожи в течение 4 часов от начала лечения септического шока

Обсуждение

Рекомендации Европейского онкологического общества, касающиеся диагностики и лечения лихорадки у больных с лекарственно-индуцированной лейкопенией, определяют фебрильную нейтропению как повышение температуры тела (измеренной в полости рта) выше 38,3°C (при однократном измерении) или выше 38,0°C при 2 последовательных измерениях в течение 2 ч, если при этом абсолютное число нейтрофилов в крови менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (500 клеток/мкл) либо ожидается снижение нейтрофилов до этого уровня в ближайшее время [4]. Ясно и кратко изложенный, но ем-

кий и убедительный анализ проблемы диагностики и лечения фебрильной нейтропении, который провели эксперты ESMO, доступен для ознакомления (в свободном доступе) на сайте ESMO по адресу <http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropaenia>. В соответствии «с буквой и духом» этих рекомендаций, принимая во внимание обычную разницу при измерении температуры тела в подмышечной впадине и полости рта в $0,3 - 0,5^{\circ}\text{C}$, уже в день появления лихорадки у нашей пациентки был правомочен диагноз фебрильной нейтропении. При этом она, в соответствии с прогностическим индексом MASCC, равным в этот день 24, но без учета изменений кожи, могла быть отнесена к группе благоприятного прогноза, то есть могла бы получать предлагаемую руководством ESMO комбинированную терапию амоксициллином-клавулоном и моксифлоксацином или монотерапию моксифлоксацином (внутри) [4]. Однако, даже вне столь значительного снижения нейтрофилов и гипертермии, адекватная и своевременная трактовка появившихся у пациентки макулоподобных изменений кожи с центральной зоной некроза как Ecthyma gangrenosum была бы, без сомнения, поводом для немедленной госпитализации и массивной антибиотикотерапии с обязательным назначением препаратов, активных в отношении *P. aeruginosa*.

Ecthyma gangrenosum является характерным дерматологическим проявлением синегнойного сепсиса и обнаруживается примерно у 1,3–3% пациентов с бактериемией *P. aeruginosa* [5]. Однако, хоть и очень редко, схожие изменения кожи могут вызываться другими инфекционными возбудителями [6], поэтому окончательная микробиологическая верификация возбудителя является, безусловно, необходимым компонентом адекватного лечения.

Некротические изменения кожи и подкожной клетчатки при Ecthyma gangrenosum возникают в результате инвазии бактерий в стенку мелких сосудов, артериол и венул кожи и подкожной клетчатки, и развития некротического васкулита [7]. Такое поражение может возникать при гематогенной диссеминации у пациентов с бактериемией или путем прямой инокуляции через кожу (что и предполагается нами в описанном клиническом случае). Следствием васкулита становится вторичный ишемический некроз эпидермиса и дермы, в течение 12–48 ч проходящий стадии центрального кровоизлияния, изъязвления и некроза.

Несколько токсинов, продуцируемых *P. aeruginosa*, вызывают деградацию пораженных мягких тканей и способствуют образованию геморрагических буллезных поражений кожи. Экзотоксин ингибирует синтез белка; эластаза разрушает эластин стенки кровеносных сосудов; фосфолипаза С разрушает фосфолипиды клеточных мембран; пи-

оцианин вызывает появление активных радикалов и повреждение клеточных структур [8].

В очень редких случаях Ecthyma gangrenosum может присутствовать в виде локализованных поражений кожи у здоровых иммунокомпетентных пациентов без бактериемии или системной инфекции; такому варианту Ecthyma gangrenosum всегда предшествует фолликулит или аналогичные ему поражения слизистых [5].

Выявляемая, как правило, у пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитом и нейтропенией, Ecthyma gangrenosum всегда связана с развитием опасной для жизни септической (системной) инфекцией и, как следствие, высокой летальностью. Абсолютное число нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ является важнейшим предиктором неблагоприятного исхода. [9].

Яркая визуальная картина Ecthyma gangrenosum позволяет с высокой вероятностью поставить точный этиологический диагноз синегнойной инфекции и целенаправленно проводить антибиотикотерапию за много часов до получения результатов культурального анализа. Иногда, как и в приведенном нами наблюдении, Ecthyma gangrenosum появляется задолго до развития септического шока, то есть при условии проведения соответствующего лечения, в период еще достаточно благоприятного прогноза для выздоровления.

Заключение

Как правило, поражение кожи в виде Ecthyma gangrenosum, этиологически связанное с *P. aeruginosa*, диагностируется у пациентов с выраженным иммунодефицитом и часто ассоциировано с бактериемией. Ecthyma gangrenosum может развиваться как на месте пустулы (при фолликулите), так и вне предшествующего поражения кожи (при септицемии).

Развитие Ecthyma gangrenosum связано с поражением стенок артериол и венул кожи и подкожной клетчатки, развитием некротического васкулита и вторичным ишемическим некрозом тканей. Начинается как безболезненная макула («пятно») красного цвета, в последующем в центре появляется гангренозная язва либо образуются буллы. Предварительный диагноз с высокой точностью может быть поставлен на основании характерных клинических проявлений.

Эмпирическая антимикробная терапия должна включать препараты с выраженной антисинегнойной активностью. Несмотря на редкость несинегнойной этиологии, для окончательного диагноза и адекватного последующего лечения необходима и микробиологическая идентификация возбудителя (микробиологическое исследование крови, содержимого везикул или булл, при необходимости — биопсийного материала Ecthyma gangrenosum).

Литература

1. Weiner, L.M. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. / L.M. Weiner [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 2016. — 37. — P. 1288-1301.
2. Sanders, C.V. The Skin and Infection: A Color Atlas and Text. // In: C.V. Sanders, eds. — Baltimore, MD: Williams & Wilkins. — 1995. — P. 296-305.
3. Курмуков, И.А. Экссудативный онихолизис как осложнение противоопухолевого лечения паклитакселем в режиме еженедельного введения: собственные наблюдения / И.А. Курмуков [и др.] // *Онкогинекология.* — 2017. — № 1(21) — С. 63–69.
4. Klastersky, J. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Klastersky [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2016. — 27. — (Suppl. 5). — P. 111–118.
5. Sarkar, S. Ecthyma gangrenosum in the periorbital region in a previously healthy immunocompetent woman without bacteremia. / S. Sarkar [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 36–39.
6. Reich, H.L. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. / H.L. Reich [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2004. — Vol. 50, № 5. — P.114-117.
7. Yan, W. Ecthyma gangrenosum and multiple nodules: cutaneous manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy infant. / W. Yan [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* — 2011. — Vol. 28, № 2. — P. 204-205.
8. Bettens, S. Ecthyma gangrenosum in a non-neutropaenic, elderly patient: case report and review of the literature. / S. Bettens [et al.] // *Acta Clin Belg.* — 2008. — Vol. 63, № 6. — P.394-397.
9. Bodey, G.P. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. / G.P. Bodey [et al.] // *Arch Intern Med.* — 1985. — Vol. 145, № 9. — P. 1621-1629.

References

1. Weiner, L.M. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. / L.M. Weiner [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 2016. — 37. — P. 1288-1301.
2. Sanders, C.V. The Skin and Infection: A Color Atlas and Text. // In: C.V. Sanders, eds. — Baltimore, MD: Williams & Wilkins. — 1995. — P. 296-305.
3. Kurmukov, I.A. Exudative onycholysis as a complication of antitumor treatment with paclitaxel in the regime of weekly administration: own observations. / I.A. Kurmukov [et al.] // *Oncogynecology.* — 2017. — №1 (21) — С. 63-69.
4. Klastersky, J. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. / J. Klastersky [et al.] // *Annals of Oncology.* — 2016. — 27. — (Suppl. 5). — P.111–118.
5. Sarkar, S. Ecthyma gangrenosum in the periorbital region in a previously healthy immunocompetent woman without bacteremia. / S. Sarkar [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* — 2016. — Vol. 7, № 1. — P. 36–39.
6. Reich, H.L. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. / H.L. Reich [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2004. — Vol. 50, № 5. — P.114-117.
7. Yan, W. Ecthyma gangrenosum and multiple nodules: cutaneous manifestations of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy infant. / W. Yan [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* — 2011. — Vol. 28, № 2. — P. 204-205.
8. Bettens, S. Ecthyma gangrenosum in a non-neutropaenic, elderly patient: case report and review of the literature. / S. Bettens [et al.] // *Acta Clin Belg.* — 2008. — Vol. 63, №6. — P. 394-397.
9. Bodey, G.P. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. / G.P. Bodey [et al.] // *Arch Intern Med.* — 1985. — Vol. 145, № 9. — P. 1621-1629.

Авторский коллектив:

Курмуков Илдар Анварович — старший научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: +7-915-076-65-38, e-mail: kurmukovia@gmail.com

Кашия Шалва Робертович — заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: 8(499)324-62-59, e-mail: shalvakashiya@gmail.com.

Обухова Ольга Аркадьевна — научный сотрудник отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, к.м.н.; тел.: +7(499)324-93-80, e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Дмитриева Наталья Владимировна — заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; тел.: +7(499)324-18-40, e-mail: prof.ndmirieva@mail.ru

РЕЦЕНЗИЯ НА РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ ТИМЧЕНКО В.Н., ХМИЛЕВСКОЙ С.А. «БОЛЕЗНИ ЦИВИЛИЗАЦИИ (КОРЬ, ВЭБ–МОНОНУКЛЕОЗ) В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

В 2017 г. издательством «СпецЛит» в Санкт-Петербурге выпущено коллективное руководство для врачей, посвященное двум актуальным капельным инфекциям (кори и инфекционному мононуклеозу ВЭБ-этиологии). Актуальность и своевременность издания не вызывают сомнения в связи с высокой социальной значимостью и регистрацией обоих инфекционных заболеваний во многих регионах России и зарубежья, хотя корь вряд ли можно отнести к болезням цивилизации. Корь столетиями диагностировали на основании клинических проявлений благодаря характерной клинической картине и наличию патогномичных симптомов, а известно заболевание, как справедливо отмечено авторами во введении, было еще до нашей эры, хотя впервые описано более 10 веков назад. Клиническая картина кори в течение веков не изменилась, но основные проблемы с заболеваемостью возникают там и тогда, когда нарушается общепринятый порядок охвата детей вакцинопрофилактикой, что преимущественно обусловлено социальными проблемами в регионах, где возникают вспышки кори. Благодаря достижениям цивилизации распространение кори происходит гораздо быстрее и риск заболеть у непривитых детей и взрослых, утративших защитный уровень специфических антител, возрастает, что, несомненно, способствует повышению актуальности и социальной значимости проблемы.

Построение руководства отличается от традиционного и стилистически неоднородно, т.к. содержит главы, написанные в стиле учебного и справочного пособия, а также главы, представляющие результаты оригинальных исследований ряда авторов или анализ современной литературы, которые могли бы составить и украсить научную монографию. Руководство изложено на 527 страницах, содержит 24 главы, 75 оригинальных (авторских) фотографий, 10 приложений, содержащих инструктивные материалы. Большое внимание в руководстве уделено характеристике современных лекарственных препаратов, средств коррекции дисбиоза и продуктов питания, применяемых в клинической практике, в частности при ведении больных корью и инфекционным мононуклеозом.

В создании руководства принимал участие большой коллектив авторов из различных учреж-

дений и регионов России, представивших свои научные данные по проблеме инфекционного мононуклеоза, что позволяет читателям учитывать мнения ряда ведущих специалистов по дискуссионным направлениям диагностики и терапии инфекционного мононуклеоза. Раздел, посвященный кори, создан на основе многолетних наблюдений сотрудников Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, а также данных сотрудников Управления Роспотребнадзора по городу Санкт-Петербургу, подробно изложивших эволюцию заболеваемости корью в Ленинграде — Санкт-Петербурге и современную эпидемиологическую ситуацию.

Раздел I посвящен кори у детей. Глава 1 содержит краткое описание классических клинико-эпидемиологических признаков кори, а также принципов ее диагностики, дифференциальной диагностики и терапии. В главе 2 представлена клинико-эпидемиологическая эволюция кори в Санкт-Петербурге, начиная с 1920-х гг., а также описаны изменения в терапевтической тактике. В главах 3 и 4 обобщены результаты клинических наблюдений за больными корью, в том числе детьми раннего возраста, получавшими лечение в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2012 г. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на сохранение типичной клинической картины кори, патогномичные пятна Бельского — Филатова — Коплика обнаружены лишь у 52,3% наблюдавшихся больных, в том числе пациентов раннего возраста — у 67,6%. Характерная этапность высыпаний и пигментации подтверждена у всех пациентов. Показательны приведенные в главе 4 клинические примеры, два из которых иллюстрируют современное течение кори средней степени тяжести, а другие два — тяжелое осложненное течение кори у детей, лечившихся в середине 1950-х гг. в инфекционной клинике Ленинградского педиатрического медицинского института, в том числе один случай микст-инфекции с дифтерией гортани, осложненной стенозом 2 степени, а также бактериальными осложнениями кори: стрептококковой пневмонией и гнойным отитом. В обоих случаях исходы были неблагоприятными. Глава 5 представляет также большой интерес для клиницистов и эпидемиологов, т.к. ней подробно описано

развитие неблагоприятной эпидемиологической ситуации в Санкт-Петербурге в начале 2012 г., а также мероприятия, проводимые Управлением Роспотребнадзора и Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по реализации программы ликвидации кори в городе. Главы 5 и 6 посвящены вопросам виферонотерапии кори и общим вопросам специфической профилактики.

Раздел II дает подробное и разностороннее описание современных представлений об инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии. Глава 8 с четкостью учебного пособия дает общие краткие представления об инфекционном мононуклеозе: клинике, диагностике, классификации, критериях оценки степени тяжести, принципах диагностики и лечения. Глава 9 описывает современные представления о ВЭБ-инфекции с учетом последних зарубежных публикаций, отражающих изучение иммунологии и генетики ВЭБ и вызываемых им процессов в организме инфицированного человека. Кратко изложены перспективы разработки терапевтических и профилактических подходов к ведению пациентов с ВЭБ-инфекцией. В главе 10 представлены результаты собственных исследований авторов иммунологического статуса (параметров клеточного и цитокинового звеньев иммунитета) больных ВЭБ-инфекционным мононуклеозом детей, причем проведены сопоставления между группами пациентов дошкольного и школьного возраста. Глава 11 содержит подробную клинко-лабораторную характеристику больных инфекционным мононуклеозом в зависимости от возраста и характера инфекционного процесса (первичный или реактивация ВЭБ). Особая ценность руководства обусловлена представленным материалом по анализу результатов диспансерного наблюдения реконвалесцентов в течение года с их расширенным обследованием, что позволило проследить формирование поражений различных органов и систем у детей разного возраста. Большой интерес для клиницистов представляют главы 12 и 13, в которых тщательно проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные маркеры

поражений желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем у детей разного возраста, причем не только в остром периоде, но и в катамнезе. Главы 14 – 19 представляют собственный опыт соавторов руководства из различных учреждений и городов России по применению иммуномодулирующих препаратов в терапии больных инфекционным мононуклеозом.

Раздел III, представленный главами 21 – 24, подробно описывает современные лекарственные препараты, а также средства коррекции дисбиоза и продуктов питания. Руководство также включает 10 приложений, содержащих утвержденные стандарты лечения больных корью и инфекционным мононуклеозом, выписки из клинических рекомендаций, санитарно-эпидемиологических правил (СП 3.1.2952-11) по профилактике кори, краснухи, эпидемического паротита. Цитируемая литература представлена по разделам, что удобно для читателя.

Таким образом, представленное руководство для врачей не только освещает общеизвестные положения по диагностике и лечению актуальных и социально-значимых заболеваний, нередко встречающихся в практике педиатра (ВЭБ-мононуклеоз) или требующих проведения неотложных противоэпидемических мероприятий вследствие высокой контагиозности (корь), но и дает представление о современных направлениях научных исследований как в нашей стране, так и за рубежом.

*Руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, г.м.н.
И.В. Бабаченко*

*Заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженный деятель науки РФ, г.м.н. профессор
Н.В. Скрипченко*

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

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

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

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

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

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

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

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, 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 имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

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

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

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

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

Открывает мир НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ



Время открыть измененный мир.
В настоящее время есть
возможность использовать схему,
включающую ИСЕНТРЕСС®,
у ВИЧ-1 инфицированных взрослых²
и детей с 2 лет с массой тела от 7 кг¹

Ключевая информация по безопасности препарата ИСЕНТРЕСС® таблетки жевательные 25 и 100 мг в соответствии с одобренной в РФ инструкцией, регистрационный номер ЛП-00297 и таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) регистрационный номер ЛСР-007737/08-290908

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки покрытые пленочной оболочкой. Дозировка 400 мг

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ралтегравиру и другим компонентам препарата, детский возраст до 6 лет, масса тела до 25 кг., беременность, период лактации, редкая наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или нарушение всасывания глюкозо-галактозы.

Меры предосторожности

С осторожностью: миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию, печеночная недостаточность тяжелой степени, одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин), одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий и магний, депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе, пожилой возраст (ввиду ограниченной информации о применении ралтегравира у пациентов старше 65 лет).

ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки жевательные. Дозировка 25 мг, 100 мг

Противопоказания

Повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, детский возраст до 2 лет и масса тела менее 7 кг., беременность и период лактации, дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, фенилкетонурия.

Меры предосторожности

С осторожностью: миопатия и рабдомиолиз (в том числе в анамнезе), наличие состояний и факторов, предрасполагающих к их развитию, печеночная недостаточность тяжелой степени, одновременное применение с сильными индукторами УДФ-ГТ1А1 (рифампицин), одновременное применение препарата ИСЕНТРЕСС® с антацидами, содержащими алюминий и магний, депрессия, включая суицидальные идеи и поведение, наблюдалась в основном у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ИСЕНТРЕСС® пациентам с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе.

Для получения более подробной информации о показаниях, противопоказаниях, побочных эффектах, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного препарата. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки жевательные. Регистрационный номер ЛП-002927.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата ИСЕНТРЕСС® (ралтегравир) таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг. Регистрационный номер ЛСР-007737/08-290908

НИКАВИР®

Фосфазид

Антиретровирусный лекарственный препарат **Никавир®** (фосфазид) применяется в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, а также как приоритетный препарат альтернативных схем лечения.

Никавир® показан:

- беременным женщинам (с 14-й недели беременности);
- детям (новая форма таблетки позволяет осуществлять точное дозирование препарата у детей);
- пациентам с гранулоцитопенией или умеренной анемией;
- лицам старше 50 лет, в т.ч. с нарушениями липидного и углеводного обмена, а также больным с риском сердечно-сосудистой патологии;
- пациентам с сочетанными инфекциями ВИЧ+ХГС, ВИЧ+туберкулез;
- при экстренной профилактике профессионального инфицирования ВИЧ.

Никавир® может быть назначен пациентам с почечной недостаточностью.

Не требует проведения дополнительных лабораторных исследований пациента перед назначением.



ООО «АЗТ Фарма К.Б.»
Россия, 121552, г. Москва,
3-я Черепковская ул., д.15А
Телефон/факс:
+7 (495) 414-65-65
<http://aztpharma.ru>

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Никавир® таблетки 200 мг

Реклама

Регистрационный номер: P N003864/01

Торговое название: Никавир® Группировочное наименование: фосфазид.

Химическое название: натрий 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-водородфосфонат

Лекарственная форма: таблетки

Описание. Крупные, двояковыпуклые таблетки белого или белого с желтовато-сероватым оттенком цвета, с желтовато-сероватыми крапинками, с двумя рисками, с характерным запахом.

Фармакотерапевтическая группа. Противовирусное [ВИЧ] средство. Код АТХ: J05AF.

Фармакодинамика. Активное вещество фосфазид относится к классу ингибиторов обратной транскриптазы (ревертазы) ретровирусов, являясь модифицированным аналогом природного нуклеозида тимидина. Фосфазид, проникнув в инфицированную клетку, дважды фосфорилируется до активного метаболита – трифосфата азидотимидина, который встраивается вместо трифосфата тимидина в синтезируемую ревертазой цепочку провирусной ДНК, что приводит к ингибированию ревертазы, обрыву цепочки ДНК и остановке воспроизведения вирусных частиц. На этом механизме и основан терапевтический эффект препарата по снижению концентрации ВИЧ в крови больного. Также препарат ингибирует репликацию некоторых других ретровирусов млекопитающих, например, вируса гепатита В.

Фармакокинетика. Фосфазид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Время полного всасывания составляет 3-3,5 ч; период полувыведения из организма – 3-4 ч; максимальная концентрация фосфазид в плазме крови – 19-22 мкг/мл достигается через 4-5 ч.

Биодоступность при пероральном применении составляет 20%. Относительная биодоступность фосфазид составляет 83,7%. Фосфазид проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в концентрации, составляющей 15-64% исходной дозы. Активное вещество хорошо проникает через плаценту, вследствие чего концентрация его в крови пуповины сопоставима с таковой в крови матери. Метаболизм фосфазид происходит в печени с образованием глюкуроида, который выводится из организма почками с мочой.

Показания к применению. Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Экстренная профилактика ВИЧ-инфекции в случае риска профессионального инфицирования при попадании биологических жидкостей пациентов на слизистые оболочки и повреждении кожных покровов (уколов, порезах). Лечение острого гепатита В в легкой и среднетяжелой форме (желтушный период).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к фосфазиду или к любому из вспомогательных веществ препарата. Детский возраст до 3 лет (по показанию - лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами), детский возраст до 18 лет (по остальным показаниям).

С осторожностью. Выраженная тошнота, рвота, анемия (концентрация гемоглобина ниже 50 г/л), повышение активности трансаминаз (более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы), гиперкреатинемия, нейтропения (ниже 0,5x10⁹/л), тромбоцитопения (менее 25x10⁹/л).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется принимать препарат до 14 недели беременности; женщинам, применяющим препарат, не рекомендуется кормить грудью.

Способ применения и дозы.

Внутрь, принимать перед едой, запивая стаканом воды.

Суточные дозы при ВИЧ-инфекции:

- взрослые: 600-1200 мг в сутки в 2 приема;
- дети от 3 до 13 лет: 10 мг/кг массы тела в 2-3 приема;
- дети от 13 до 18 лет: по 200 мг 3 раза в день.

Рекомендуемые дозы в пересчете на массу тела		
Масса тела, кг	Суточная доза в миллиграммах	Суточная доза в таблетках по 200 мг
До 7,5	50	1/4 таблетки
7,5-12,5	100	1/2 таблетки
12,5-17,5	150	3/4 таблетки
17,5-22,5	200	1 таблетка
22,5-27,5	250	1 таблетка+1/4 таблетки
27,5-32,5	300	1 таблетка+1/2 таблетки
32,5-37,5	350	1 таблетка+3/4 таблетки
37,5-42,5	400	2 таблетки
42,5-47,5	450	2 таблетки+1/4 таблетки

При поражениях центральной нервной системы ретровирусом препарат назначают в суточной дозе 1200 мг для взрослых и 20 мг/кг массы тела - детям. При плохой переносимости препарата суточная доза может быть снижена до 400 мг в сутки у взрослых и до 5 мг/кг массы тела у детей.

Курс лечения. Препарат назначают на длительный, практически неограниченный срок, при необходимости курс может быть прерван, но длительность его должна составлять не менее 12 недель с перерывом между курсами – не более 12 недель.

Для профилактики профессионального заражения ВИЧ рекомендуется как можно раньше, но не позднее чем через 72 часа после возможного инфицирования, начать прием препарата по 600 мг 2 раза в день в течение 4 недель.

Острый гепатит В. Препарат назначают взрослым по 400 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней. Рекомендуется начинать принимать препарат не позднее 7 дней от начала желтухи. Данные по применению препарата у детей отсутствуют.

Побочное действие. В первые дни приема препарата – тошнота, головная боль, тяжесть в эпигастрии, диарея. Обычно эти явления впоследствии исчезают. Со стороны органов кроветворения: анемия, гранулоцитопения.

Передозировка. Случаи передозировки препаратом не описаны. Гемодиализ и перитонеальный диализ усиливают выведение глюкуронового метаболита фосфазид.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Препарат может применяться в сочетании с другими антиретровирусными препаратами в комбинированных схемах лечения, однако совместное применение препарата Никавир® с зидовудином, ставудином приводит к взаимному понижению активности в отношении ВИЧ.

Совместное применение с альфа-интерфероном, дидазином, ламивудином, фоскарнетом приводит к взаимному повышению активности в отношении ВИЧ.

Совместное применение с доксорубицином, альфа-интерфероном, амфотерицином-В, ко-тримоксазолом, винбластином, винкристином, ганцикловиром, даносном, сульфазидином и другими сульфаниламидами может приводить к взаимному усилению миелотоксичности, поэтому требуется дополнительный контроль за концентрацией гемоглобина и гранулоцитов.

Особые указания. Обычно препарат хорошо переносится как взрослыми, так и детьми. Фосфазид – малотоксичное вещество. Его токсичность в 5-6 раз ниже, чем зидовудина. Оценивая переносимость препарата, следует учитывать, что указанные побочные действия и другие симптомы и синдромы могут быть проявлениями не только терапии, но и самой ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний.

При проявлении некоторых нежелательных явлений на ранних стадиях приема препарата не следует его отменять, рекомендуется продолжить терапию.

Нерегулярность приема препарата больным (нарушение схемы лечения) может привести к развитию резистентности (устойчивости) ретровируса к нему, что повлечет за собой снижение эффективности проводимой терапии и необходимости замены препарата.

Во избежание осложнений препарат применяют под контролем врача.

Терапия препаратом не снижает риска передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или при переливании крови.

Влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Исследования не проводились, однако при решении вопроса о возможности управлять автомобилем, механизмами, нужно иметь в виду состояние пациента и возможность развития побочных реакций на Никавир, таких как тошнота, головная боль, диарея.

Форма выпуска.

Таблетки, 200 мг.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из пленки ПВХ или пленки полимерной комбинированной ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. 2 блистера с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 20 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. 2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/производитель: ООО «АЗТ ФАРМА К.Б.», Россия.

Юридический адрес: 109033, г. Москва, ул. Самозатная, д. 2А, стр. 1, телефон/факс: +7 (495) 414-60-88, +7 (495) 414-65-65

Адреса места производства: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А, стр. 7, стр. 24

г. Москва, ул. Твардовского, д. 8



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

7-8 декабря 2017 г., Санкт-Петербург

Отель «Санкт-Петербург»,
Пироговская набережная, 5/2 (метро «Площадь Ленина»)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ✓ Главное военно-медицинское управление МО РФ
- ✓ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- ✓ Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- ✓ Общественная организация «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

- ✓ Прием тезисов до 20 октября 2017 г.
- ✓ Предварительная регистрация до 01 декабря 2017 г.
- ✓ Бронирование и оплата проживания в отеле до 07 ноября 2017 г.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- ✓ Этиотропная терапия
 - вирусных инфекций
 - бактериальных инфекций
 - паразитарных болезней
 - микозов
 - госпитальных инфекций
- ✓ Резистентность микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам
- ✓ Вакцинопрофилактика актуальных инфекций

Приглашены Главные специалисты Министерства здравоохранения и Министерства обороны Российской Федерации, профессорско-преподавательский состав медицинских ВУЗов, врачи медицинских учреждений Санкт-Петербурга, Ленинградской области, других регионов РФ. Количество участников составит более 500 человек

В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА
ВЫСТАВКА СОВРЕМЕННЫХ ОБРАЗЦОВ МЕДИЦИНСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE



(812) 380-3155, 380-3156



www.medicine-congress.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154



welcome@congress-ph.ru



www.congress-ph.ru

2018



**30 – 31 января
Санкт-Петербург
Россия**

Российская научно-практическая конференция

**Менингококковая инфекция:
прежний опыт и новые угрозы.
Другие бактериальные и вирусные
поражения нервной системы**

Место проведения:
Санкт-Петербург,
отель «Санкт-Петербург»
(Пироговская наб., 5/2)

На Конференции будут доложены результаты изучения менингококковой инфекции специалистами ведущих лечебных учреждений России, обобщен опыт диагностики, профилактики и лечения заболеваний, вызываемых менингококком, а также предложены подходы к решению проблем, стоящих перед здравоохранением. Отдельные заседания будут посвящены другим бактериальным и вирусным поражениям нервной системы

Прием тезисов до 01 ноября 2017 г.
Заявки на доклады до 01 ноября 2017 г.
Регистрация до 15 января 2018 г.

Прием тезисов, оплата тезисов
ООО «ЕАОИБ»
+7 (903) 094 9944
E-mail: veronika-igm.spb@mail.ru

Предварительная регистрация
ООО «Ай Си Эс» / СПбОО «Человек и его здоровье»
Конференц-пакеты
(для членов ООО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» и сотрудников ДНКЦИБ – бесплатно)
8 (812) 380 3153, 8 (812) 380 3154
E-mail: welcome@congress-ph.ru

**16 – 18 мая
г. Новосибирск
Россия**

V Конгресс

**Евро-Азиатского Общества
по Инфекционным Болезням**

Место проведения:
Отель Domina Новосибирск ул.Ленина, д.26
Отель «Азимут» Новосибирск ул.Ленина, д.21

Научные направления Конгресса

- Биобезопасность
- Бактериальные инфекции
- Вирусные инфекции
- Микозы
- Тропические и паразитарные болезни
- Госпитальные инфекции
- Иммунные нарушения при инфекционных болезнях
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Интенсивная терапия инфекционных больных
- Патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний
- Вакцинопрофилактика
- Нутритивная поддержка

Прием тезисов до 15 марта 2018 г.
Заявки на доклады до 15 февраля 2018 г.
Регистрация до 01 мая 2018 г.

Прием тезисов, регистрация, аккредитация
(в т.ч. дополнительные формы)
размещение – до 1 мая 2018 года)
ООО «ЕАОИБ»
+7 (812) 640 2694; +7 (903) 094 9944
E-mail: veronika-igm.spb@mail.ru

Участие в выставке
ООО «ICS»
тел/факс: +7(812) 380 3155; +7(812) 380 3156
E-mail: welcome@congress-ph.ru

планируется к аккредитации в координационном Совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России.

www.ipoeasid.ru