

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 13 №2, 2021

---

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 13, № 2, 2021

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

**Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор Беляков Н.А.

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

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 Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

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 Брико Н.И. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

член-кор.

РАН 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 Мальшев Н.А. (Москва)

д.м.н. профессор Мамедов М.К. (Азербайджан)

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)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

**Editor in Chief**

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

**Executive secretary**

M.D. professor Gusev D.A.

**Editorial board**

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

M.D. professor Babachenko I.V.

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

M.D. Vilnit A.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor Kozlov S.S.

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 Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

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 Briko N.I. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

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

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

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)

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

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

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

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

Статьи из журнала доступны на сайте [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Передовая статья

- Крюков Е.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Кравцов В.Ю., Мальцев О.В., Сукачев В.С., Миклуш П.И., Соколова М.О., Шарабханов В.В., Глушаков Р.И., Дворянчиков В.В., Ачба Р.Р., Тришкин Д.В., Азаров И.И.*  
Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания .....5

### Обзор

- Климко Н.Н., Козлова О.П.*  
Инвазивный кандидоз у детей .....14
- Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ихтиярова Г.А., Каримова М.Т.<sup>1</sup>*  
Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных: распространенность, течение и исходы (обзор литературы) .....29

### Оригинальное исследование

- Малашёнков Е.А., Гудова С.В., Гусев Д.А., Федуняк И.П., Денисова Е.Л., Федуняк О.И., Горелова Е.А., Козьмовская Н.В., Першин С.С., Черноземова Е.А.*  
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных туберкулёзом в Санкт-Петербурге .....38
- Фригман И.В., Любимова Н.А., Голева О.В., Константинова Ю.Е., Костик М.М.*  
Сохранность антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом .....44
- Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А., Егер В.А., Барановская И.Л., Клотченко С.А., Токин И.И., Васин А.В.*  
Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017 – 2018 и 2018 – 2019 годов .....53
- Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н.*  
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией .....61
- Басина В.В., Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Бичурина М.А., Лялина Л.В.*  
Клинические и эпидемиологические особенности кори у взрослых в современный период .....70
- Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Педаш А.И., Субботина М.Д., Булина О.В., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю.*  
Оценка своевременности вакцинации против коклюша детей первого года жизни и причин нарушения графика прививок .....79
- Лозовская М.Э., Степанов Г.А., Яровая Ю.А., Мосина А.В., Осипова М.А., Захарова О.П.*  
Местные осложнения и лимфадениты после вакцинации БЦЖ-М у детей – выбор правильной тактики .....87

## CONTENTS

### Передовая статья

- Kryukov E. V., Zhdanov K. V., Kozlov K. V., Kravtsov V. Yu., Mal'tsev O. V., Sukachev V. S., Miklush P. I., Sokolova M. O., Sharabkhanov V. V., Glushakov R. I., Dvoryanchikov V. V., Achba R. R., Trishkin D. V., Azarov I. I.*  
Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease .....5

### Review

- Klimko N. N., Kozlova O. P.*  
Invasive candidiasis in children .....14
- Akhmedova M. D., Tashpulatova Sh. A., Ikhtiyarova G. A., Karimova M. T.*  
Chronic viral hepatitis B and D in pregnant women: course and outcomes (review) .....29

### Original Research

- Malashenkov E. A., Gudova S. V., Gusev D. A., Fedunyak I. P., Denisova Ye. L., Fedunyak O. I., Gorelova Ye. A., Kozmovskaya N. V., Pershin S. S., Chernozemova Ye. A.*  
Novel coronavirus infection (COVID-19) in tuberculosis patients in St. Petersburg .....38
- Fridman I. V., Lybimova N. A., Goleva O. V., Konstantinova Yu. E., Kostik M. M.*  
Safety of antibodies to measles, mumps, rubella and diphtheria in patients with juvenile idiopathic arthritis ....44
- Guzhov D. A., Elpaeva E. A., Egorova M. A., Eder V. A., Baranovskaya I. L., Klotchenko S. A., Tokin I. I., Vasin A. V.*  
Epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring in St. Petersburg during the 2017 – 2018 and 2018 – 2019 epidemic seasons .....53
- Stepanova E. V., Leonova O. N., Shelomov A. S., Vinogradova T. N.*  
Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course .....61
- Basina V. V., Esaulenko E. V., Novak K. E., Bichurina M. A., Lyalina L. V.*  
Clinical and epidemiological features of measles by adults in modern period .....70
- Chernova T. M., Timchenko V. N., Pedash A. I., Subbotina M. D., Bulina O. V., Ermakova E. O., Uskova S. Yu.*  
Assessment of the timeliness of vaccination against pertussis in children of the first year of life and the reasons for the violation of the vaccination schedule .....79
- Lozovskaja M. E., Stepanov G. A., Yarovaya Yu. A., Mosina A. V., Osipova M. A., Zakharova O. P.*  
Local complications and lymphadenitis after BCG – M vaccination in children – choosing the right tactics .....87

<i>Белопольская М.А., Карев В.Е., Аврутин В.Ю., Дмитриев А.В., Гусев Д.А.</i> Взаимосвязь между обнаружением маркеров HBV-инфекции в плаценте и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного .....95	<i>Belopolskaya M.A., Karev V.E., Avrutin V.Yu., Dmitriev A.V., Gusev D.A.</i> Relationship between expression of HBV-infection markers in placenta and clinical data of mothers and their newborns .....95
<i>Александина Н.В., Твердохлебова Т.И.</i> Фагореzистентность условно-патогенных бактерий кишечной микробиоты у детей с нарушениями микробиоценоза .....102	<i>Aleksanina N.V., Tverdokhlebova T.I.</i> Phage resistance of conditionally pathogenic intestinal microbiota bacteria in children with microbiocenosis disorders.....102
<i>Иноятова Ф.И., Кадырходжаева Х.М., Иногамова Г.З., Икрамова Н.А., Абдуллаева Ф.Г., Валиева Н.К., Ахмедова А.Х.</i> Хронический гепатит В у детей – носителей гена гемохроматоза HFE.....108	<i>Inoyatova F.I., Kadyrkhodzhayeva Kh.M., Inogamova G.Z., Ikramova N.A., Abdullayeva F.G., Valiyeva N.K., Akhmedova A.Kh.</i> Chronic hepatitis B in children carried out of the hemochromatosis gene HFE .....108
<i>Нешумаев Д.А., Сухарев Е.Н., Стасенко В.Л.</i> Моделирование эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в популяциях с различным естественным приростом численности населения ....115	<i>Neshumaev D.A., Sukharev E.N., Stasenko V.L.</i> Modeling the epidemic process of HIV infection in populations with different natural population growth .....115
<i>Нечаев В.В., Яровая И.И., Горбунова И.В., Мео О.В., Федуняк И.П., Чмырь А.П., Литвинова Н.С., Чхинджерия И.Г., Чунаева Н.Э.</i> Эпидемиологическая, экологическая и клинико-лабораторная характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Санкт-Петербурге и его пригородах .....126	<i>Nechaev V.V., Yarovaya I.I., Gorbunova I.V., Meo O.V., Fedunjk I.P., Chmir A.P., Litvinova N.C., Chinzeria I.G., Chunaeva N.E.</i> Epidemiological, ecological and clinico-laboratory characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in Saint-Petersburg and suburb.....126
<b>Клинический случай</b>	<b>Clinical Case</b>
<i>Грешнякова В.А., Горячева Л. Г.</i> Клинический случай острого токсоплазмоза у ребенка с сопутствующим хроническим гепатитом С .....135	<i>Greshnyakova V.A., Gorjacheva L.G.</i> Toxoplasmosis and liver disease: literature review and clinical observation.....135
<i>Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю.</i> Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста.....142	<i>Morozova N.N., Zinserling V.A., Semenova N.Yu.</i> Case of lethal outcome of an infant due to COVID-19 ....142
<i>Иозефович О.В., Харит С.М., Бобова Е.И., Будникова Е.А.</i> Коклюш у ребенка первого месяца жизни из семейного контакта .....149	<i>Iozefovich O.V., Kharit S.M., Bobova E.I., Budnikova E.A.</i> Pertussis in a child of the first month of life from family contact .....149
<i>Соболевский К.В., Отмахова И.А., Гагирова Б.Я., Зуева Ж.Э.</i> Клинический случай острого гепатита, ассоциированного с парвовирусом В19 .....154	<i>Sobolevskiy K.V., Otmakhova I.A., Gadirova B.Ya., Zueva Zh.E.</i> Clinical case of acute hepatitis caused by parvovirus B 19 .....154
<i>Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Залыалиева М.В.</i> Клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32.....159	<i>Akhmedjanova Z.I., Urunova D.M., Zalyalieva M.V.</i> Clinical observation of an HIV-infected patient heterozygous for the mutant allele of the CCR5 del 32 chemokine receptor .....159
<b>Хроника</b> .....163	<b>Chronicle</b> .....163
<b>Правила для авторов</b> .....169	<b>Instruction to autor</b> .....169

## ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.В. Крюков<sup>1</sup>, К.В. Жданов<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>, В.Ю. Кравцов<sup>1</sup>, О.В. Мальцев<sup>1</sup>, В.С. Сукачев<sup>1</sup>, П.И. Миклуш<sup>1</sup>, М.О. Соколова<sup>1</sup>, В.В. Шарабханов<sup>1</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, Р.Р. Ачба<sup>1</sup>, Д.В. Тришкин<sup>2</sup>, И.И. Азаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Главное военно-медицинское управление, Москва, Россия

### Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease

E.V. Kryukov<sup>1</sup>, K.V. Zhdanov<sup>1</sup>, K.V. Kozlov<sup>1</sup>, V.Yu. Kravtsov<sup>1</sup>, O.V. Mal'tsev<sup>1</sup>, V.S. Sukachev<sup>1</sup>, P.I. Miklush<sup>1</sup>, M.O. Sokolova<sup>1</sup>, V.V. Sharabkhanov<sup>1</sup>, R.I. Glushakov<sup>1</sup>, V.V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, R.R. Achba<sup>1</sup>, D.V. Trishkin<sup>2</sup>, I.I. Azarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> The Main Military Medical Directorate, Moscow, Russia

#### Резюме

Учитывая, что COVID-19 представляет общемировую проблему в области здравоохранения и почти все страны мира серьезно пострадали от пандемии COVID-19, активно проводятся исследования, направленные на лучшее понимание воздействия вируса на клетки организма человека. Вместе с тем, не до конца ясно, какие изменения наблюдаются в клетках основных ворот инфекции — слизистой рото-, носоглотки при разных клинических формах и в разные периоды заболевания. Понимание ультраструктурных изменений клеток-мишеней SARS-CoV-2, возможно, поможет уточнить патогенетические аспекты распространения инфекции в нижние дыхательные пути. В настоящем исследовании при помощи электронной микроскопии проведена оценка элементов жизненного цикла вируса SARS-CoV-2 в клетках реснитчатого эпителия носоглотки у пациентов с COVID-19 с целью выявления особенностей жизнедеятельности вируса в зависимости от формы и периода заболевания. У больных COVID-19 отбирались биоптаты слизистой оболочки носоглотки, которые в последующем исследовались при помощи электронной микроскопии. Определялась выраженность структурных изменений в образцах ткани, наличие вируса SARS-CoV-2 в клетках, далее биоптаты были распределены по группам в зависимости от клинической формы инфекционного процесса (инаппарантная, острое респираторное заболевание верхних дыхательных путей, вирусное поражение легких) и периода заболевания. Установлено, что наиболее характерные изменения слизистой оболочки носоглотки наблюдались в 1-ю неделю инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и протекающей в форме острого респираторного заболевания, тогда как для вирусного поражения легких отмечалась наибольшая плотность вируса в везикулах внутри клеток, при этом образование гладких везикул, не содержащих вируса, наиболее характерно для инаппарантных

#### Abstract

Given that COVID-19 is a global public health problem and that almost all countries in the world have been severely affected by the COVID-19 pandemic, research is being actively pursued to better understand the effects of the virus on human cells. However, it is not clear what changes are observed in the cells of the main gate of infection — the mucosa of the mouth and the nose at different clinical forms and at different periods of disease. Understanding the ultra-structural cell changes of SARS-CoV-2 targets may help clarify the pathogenic aspects of infection in the lower respiratory tract. In this study, the elements of the life cycle of SARS-CoV-2 virus in the cells of the respiratory epithelium of the nose in patients with COVID-19 were evaluated using electron microscopy for the purpose of detecting the peculiarities of viral activity depending on the form and period of disease. Biopsies of the nasal mucous membrane were taken from COVID-19 patients and subsequently examined by electron microscopy. The severity of structural changes in tissue samples, presence of SARS-CoV-2 virus in cells were determined, then biopsies were grouped according to the clinical form of the infection process (inapparent, acute upper respiratory tract infections, viral lung disease) and period of disease. It has been established that the most characteristic changes in the mucous membrane of the nose were observed in the first week of infection caused by SARS-CoV-2 and occurring in the form of acute respiratory disease, while viral lung infections have had the highest virus density in vesicles within cells, the formation of smooth virus-free vesicles is most common in inapparent forms. The data obtained may indicate that the formation of classical virus-induced changes in the respiratory epithelium of the nose mucous (vesicles with viral particles and signs of their release from the cell) is characteristic of localized forms of infection caused by SARS-CoV-2 (respiratory infection of the upper respiratory tract) and in cases of generalized infection (viral infection

форм. Полученные данные могут свидетельствовать, что формирование классических вирус-индуцированных изменений реснитчатого эпителия слизистой носоглотки (везикул с вирусными частицами и признаками их выхода из клетки) характерно для локализованных форм инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (респираторной инфекции верхних дыхательных путей), а в случаях развития генерализованной инфекции (вирусного поражения легких и, вероятно, других органов и систем) — накопление возбудителя в высоких концентрациях в везикулах.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, электронная микроскопия, биопсия слизистой носоглотки, клинические формы COVID-19.

## Введение

К началу XXI в. коронавирусы уже представляли серьезную ветеринарную проблему, однако считалось, что эпидемические коронавирусы не относятся к числу особо опасных. Представители семейства Coronaviridae имеют узкий спектр хозяев, однако некоторые из них способны преодолевать межвидовой барьер и вызывать эпидемические вспышки [1]. Научному сообществу пришлось пересматривать эти представления сначала в 2002 г., когда вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) проник в популяцию людей из популяции летучих мышей в Юго-Восточной Азии, а потом в 2012 г., когда были открыты природные очаги вируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) на территории Аравийского полуострова [1, 2].

Возникшая на рубеже 2019–2020 гг. сначала в г. Ухань (китайской провинции Хубэй) и распространившаяся затем во многие страны мира пандемия COVID-19 (Coronavirus disease 2019), этиологически связанная с вирусом тяжелого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome 2), породила новую волну интереса к коронавирусам [2]. Эпидемическая опасность со стороны нового заболевания стала понятна уже 12.12.2019 г., когда был госпитализирован первый пациент [3]. С декабря 2019 г. по март 2020 г. наиболее широкое распространение SARS-CoV-2 получил на территории Китая. С конца января 2020 г. во многих странах мира стали регистрироваться случаи COVID-19, преимущественно связанные с поездками в Китай. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19. Почти все страны мира серьезно пострадали от пандемии COVID-19 [4].

При исследовании генома SARS-CoV-2 оказалось, что он гомологичен MERS-CoV на 50%,

*of the lungs and probably other organs and systems) accumulation of the infectious agent in high concentrations in vesicles.*

**Key words:** SARS-Cov-2, electron microscopy, nose mucosa biopsy, clinical forms COVID-19.

SARS-CoV — на 79%, BtRsCoV — на 88%. Учитывая генетическую близость этого вируса с SARS-CoV и коронавирусом китайских подковоносов (BtRsCoV — *Rhinolophus sinicus coronavirus*), Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV — International Committee on Taxonomy of Viruses) объединил указанные бетакоронавирусы в отдельный подрод Sarbecovirus [5].

Первым этапом жизненного цикла SARS-CoV-2 является рецепторная абсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания спайкового белка с клеточным рецептором (в основном, с ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2). Этот же рецептор использует SARS-CoV. Стадии жизненного цикла после связывания с поверхностью клетки-мишени общие для всех коронавирусов (в том числе с SARS-CoV-2) [6, 7].

Учитывая высокий эпидемический потенциал (заразность), вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности [4].

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [4].

Клиническая картина COVID-19 обычно представляет собой респираторную инфекцию, тяжесть симптомов которой варьирует от легкого гриппоподобного заболевания до тяжелого вирусного поражения легких, приводящего к острому респираторному дистресс-синдрому, коагулопатиям, которые могут быть причиной летального исхода [5]. Помимо этого, выраженное поражение легких при новой коронавирусной инфекции, соответствующее КТ-3 и КТ-4 (при оценке объема уплотненной легочной ткани рентгенологами согласно «эмпирической» визуальной шкале при выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки [4]), в периоде ранней реконвалесценции приводит к снижению некоторых показателей функции внешнего дыхания в сравнении с пациентами с КТ-1 и КТ-2 [8].

Большой проблемой для здравоохранения является то, что до сих пор не найдено оптимальных препаратов и их комбинаций для лечения новой коронавирусной инфекции, однако имеется значительное количество исследований, направленных на поиск терапии, в том числе этиотропной [9].

Новая коронавирусная инфекция имеет основные периоды заболевания [10]:

- инкубационный период составляет от 2 до 14 суток;
- начальный период длится с 1-х по 8-е сутки заболевания;
- период разгара (с 8-х суток заболевания);
- период реконвалесценции (с 15–19-х суток заболевания).

Инфекционный процесс протекает в нескольких клинических формах [10]:

- инаппарантная (ИП);
- острая респираторная вирусная инфекция легкого течения (ОРЗ);
- вирусное поражение лёгких (ВПЛ) без дыхательной недостаточности;
- вирусное поражение лёгких с дыхательной недостаточностью.

Как указывают некоторые авторы, характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен [4]. Данный факт дополнительно стимулирует изучение наравне с генерализованными (вирусное поражение легких) и локализованными (инаппарантная, острая респираторная вирусная инфекция легкого течения) формы течения инфекционного процесса.

В основном, в литературе описывается классический цикл жизни SARS-CoV-2, не учитывающий период и форму заболевания, однако для полноценного понимания течения инфекционного процесса необходимо знать особенности жизнедеятельности вируса и учитывать вероятные изменения, происходящие в клетках в зависимости от длительности течения инфекционного процесса и его клинической формы.

Учитывая, что носо- и ротоглотка – ворота инфекции, а также то, что развитие вирусного поражения легких, как правило, возникает после поражения верхних дыхательных путей, особый интерес представляет исследование характерных изменений именно в рото- и носоглотке, так как эти структуры не только являются воротами для инфекции, но и играют важную роль в распространении вируса. В этой связи изучение изменений клеточных и субклеточных структур, локализации вируса в зависимости от формы и периодов заболевания важно не только для фундаментальной науки, но и для практического здравоохранения. Для этой цели наиболее оптимальным методом диагностики является электронная микроскопия, так как именно она внесла значительный вклад в уточнение структуры и функции SARS-CoV-2 [6].

В ходе настоящего исследования при помощи электронной микроскопии было рассмотрено, как отличаются элементы жизненного цикла вируса SARS-CoV-2 в клетках слизистой носоглотки в зависимости от периода и формы заболевания.

**Цель исследования** – установить с использованием электронной микроскопии слизистой оболочки рото- и носоглотки характерные изменения элементов жизненного цикла SARS-CoV-2 в зависимости от фазы инфекционного процесса и его клинических форм.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты исследования реснитчатых клеток 30 биоптатов слизистой оболочки носоглотки пациентов с COVID-19, которые проходили обследование и лечение в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова. Биопсия выполнялась врачами-оториноларингологами клиники оторинолангологии ВМедА им. С.М.Кирова. Для исследования были отобраны 28 человек с диагнозом COVID-19, находившиеся на стационарном лечении в клинике в период с июля по октябрь 2020 г. (у 2 человек с вирусным поражением легких биоптаты были отобраны дважды на 1-й и 3-й неделях заболевания), из них 3 пациента с инаппарантной формой COVID-19 (ИП), 15 пациентов с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), 12 биоптатов было отобрано у пациентов с вирусным поражением легких (ВПЛ). В группе ИП биопсия слизистой носоглотки была выполнена у 2 пациентов на 3-е сутки заболевания, у 1 – на 8-е сутки, в группе пациентов с ОРЗ на 1-й неделе заболевания у 8 пациентов, на 2-й – у 4, на 3-й – у 3 человек, среди пациентов, перенесших заболевание в форме ВПЛ, на 1-й неделе – у 7 пациентов, на 3-й – у 2, с 4-й по 6-ю неделю – у 3 больных.

После отбора биоптатов фрагменты ткани медленно фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде на 0,1 М фосфатном буфере pH 7,2–7,4 в течение суток при температуре +4 °C. Дофиксацию образцов проводили в 2% растворе осмия (OsO<sub>4</sub>) на том же буферном растворе. Дегидратировали в спиртах восходящей концентрации, а затем в ацетоне, заливали в смолу Араалдит. Двойное контрастирование ультратонких срезов осуществляли раствором нитрата свинца и 1% водным раствором уранил ацетата. Далее биоптаты подвергались ультрамикроскопическому исследованию (далее – ЭМ): рассматривались реснитчатые клетки слизистой оболочки носоглотки пациентов. Степень выраженности структурных изменений в образцах ткани разных групп исследовали на полевом эмиссионном растровом электронном микроскопе Merlin (Carl Zeiss) (Германия). Анализ полученных

изображений проводили в базовой программе для получения, обработки и анализа изображений AxioVision, version 4.8.2 (Carl Zeiss). Для каждого пациента анализировали все реснитчатые клетки, попавшие в препарат, в среднем для каждого из них было проанализировано 50 клеток.

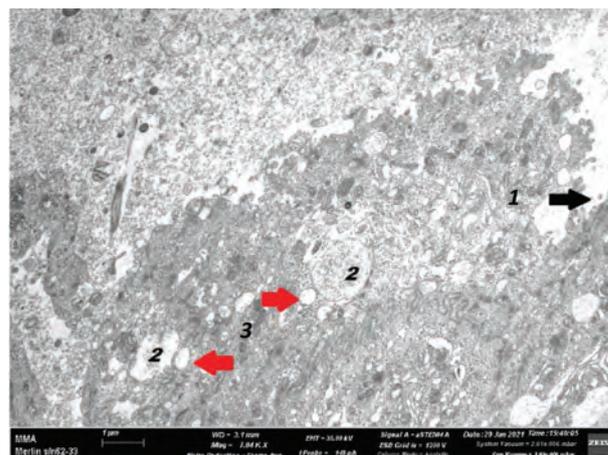
Все полученные результаты анализировались при помощи программ Microsoft Office Excel 2007 и StatSoft STATISTICA 10 Russian Portable 10.

### Результаты и обсуждение

Установлено, что в отношении выявления SARS-CoV-2 ЭМ принципиально сопоставима с молекулярно генетическими методами (РТ-ПЦР на РНК вируса в мазке из рото-, носоглотки), достоверные различия между этими двумя методами не выявлены ( $p > 0,05$ ). При этом ЭМ позволяет выявить вирус, определить его локализацию (внутри-, внеклеточно), обнаружить признаки жизнедеятельности («зрелость» вирусных частиц, формирование везикул с вирусом), степень воздействия вируса на клетки.

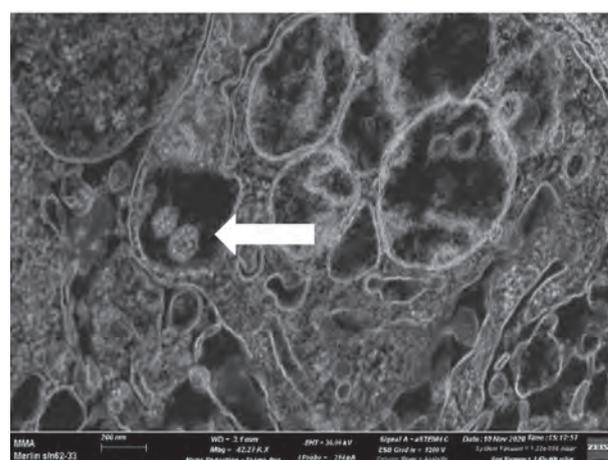
При анализе электронной микроскопии биоптатов слизистой ротоглотки пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в инapparантной форме ( $n = 3$ ) (рис. 1), не было выявлено отчетливого наличия зрелых вирусных частиц или формирования в цитоплазме эпителиальных клеток гладких везикул, содержащих незрелые вирусные частицы; у 1 пациента ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2 дала положительный результат на 3-и сутки от первого положительного ПЦР-теста (значение цикла РВ-ПЦР — 36,2 СТ); в 2 из 3 биоптатах обнаружены «сомнительные» вирусоподобные структуры внутри везикул в клетках и свободно лежащие вне клеток; во всех биоптатах определялись вакуоли в клетках, в 2 из 3 — вне клеток.

При изучении 15 биоптатов носоглотки пациентов с COVID-19 в форме ОРЗ (8 отобраны в 1-ю неделю заболевания, 4 — во 2-ю, 3 — в 3-ю) выявлены изменения в клетках, характерные для поражения вирусом SARS-CoV-2 (основное — наличие самого вируса в клетке и подтверждение диагноза методом ПЦР, также учитывалось формирование гладких везикул, лейкоцитарная инфильтрация тканей, повреждение эпителиальных клеток, выражающееся в потере ресничек на апикальных поверхностях клеток, апоптозе ядер, накоплении гранул гликопротеина в бокаловидных клетках) [6, 7, 11]. При этом данные изменения чаще обнаруживались в 1-ю неделю заболевания (62,5% биоптатов, 5 из 8,  $\chi^2 = 1,5$ ,  $p > 0,05$  и  $\chi^2 = 0,75$ ,  $p > 0,05$  в сравнении со 2-й и 3-й неделями соответственно), реже — во 2-ю и 3-ю (25%, 1 из 4 и 33,3%, 1 из 3 соответственно). Кроме того, клетки, имеющие характерные изменения, в большем количестве были обнаружены на 1-й неделе заболевания и составили в среднем  $4,6 \pm 0,6$  клетки на один биоптат (23 клетки



**Рис. 1.** Фото (трансмиссионная электронная микроскопия) клеток эпителия ротоглотки у пациентов с инapparантной формой COVID-19: 1 — повреждение в реснитчатых клетках эпителия ротоглотки, выраженные в потере ресничек на апикальной поверхности клеток (черная стрелка), 2 — накопление гранул гликопротеина в бокаловидных клетках, 3 — формирование гладких везикул, не содержащих незрелых вирусных частиц (красная стрелка). Ув.  $\times 7840$ . Контрастирование ультратонких срезов осуществляли раствором нитрата свинца и 1% водным раствором уранил ацетата

в 5 биоптатах), на 2-й и 3-й неделях заболевания — по 4 патологически измененных клетки на 1 биоптат. Кроме того для 1-й недели ОРЗ характерно образование везикул (100% биоптатов, в 4 выявлены вирусные частицы SARS-CoV-2 (рис. 2),  $\chi^2 = 8,0$ ,  $p < 0,01$  и  $\chi^2 = 6,52$ ,  $p < 0,05$  в сравнении со 2-й и 3-й неделями соответственно), при этом на 2-й и 3-й неделях заболевания везикулы выявлялись в 25% и 33,3% соответственно, в них же определялись ви-



**Рис. 2.** Фото (трансмиссионная электронная микроскопия) вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикуле в 1-ю неделю заболевания, протекающего в форме ОРЗ. Вирусные частицы SARS-CoV-2 в везикуле (стрелка). Ув.  $\times 42270$ . Контрастирование ультратонких срезов осуществляли раствором нитрата свинца и 1% водным раствором уранил ацетата

русные частицы SARS-CoV-2.

Плотность везикул с вирусом в биоптатах почти в 3 раза выше на 1-й неделе –  $2,8 \pm 1,4$  везикулы на биоптат ( $1,8 \pm 0,8$  везикулы на 1 клетку, имеющую характерные вирус-ассоциированные изменения), чем на 2-й и 3-й неделях, – по 1 везикуле на биоптат (1 везикула на клетку). Концентрация зрелых вирусных частиц в везикулах наибольшая на 1-й неделе заболевания –  $15,2 \pm 2,2$  вирусных частиц на 1 везикулу, чуть ниже во 2-ю неделю – 13 вирусных частиц, наименьшее на 3-й неделе – 10 вирусных частиц. Средняя концентрация вирусных частиц в клетках, в которых выявлены везикулы с вирусом, максимальна на 1-й неделе болезни –  $27,8 \pm 18,6$  вирусных частиц на 1 клетку, на 2-й неделе в среднем выявлено 13 вирусных частиц, а к 3-й неделе – 10 (табл. 1).

Кроме того, обнаружено расположение вирусных частиц свободно в цитоплазме (в 5 из 8 биоптатов на 1-й неделе заболевания, в 2 из 4 на 2-й и в 2 из 3 на 3-й), вирусные частицы в проекции ядра определялись на 3-й неделе заболевания (в 2 из 3), а средняя концентрация вирусных частиц составляла  $5,5 \pm 0,5$  на  $1 \text{ мкм}^2$  в 1 биоптате. Однако следует отметить, что данные о локализации вируса противоречили одному из исследований жизненного цикла SARS-CoV-2 (авторы исследования предлагают идентифицировать вирусные частицы только внутри эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи, в секреторных везикулах, а также снаружи клеток) [11], в то же время возможное ядерное расположение вирусных частиц подтверждается другим исследованием [12]. Повреждение клеток и/или признаки катарального воспаления слизистой оболочки носоглотки выявлены у всех пациентов в 1-ю и 2-ю недели заболевания (100%), на 3-й неделе – у 1 из 3 (33,3%,  $\chi^2 = 6,52$ ,  $p < 0,05$  и  $\chi^2 = 3,73$ ,  $p > 0,05$  в сравнении с 1-й и 2-й неделями

соответственно).

При анализе электронной микроскопии 12 биоптатов слизистой носоглотки пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в форме ВПЛ (7 отобраны в 1-ю неделю заболевания, 2 – в 3-ю неделю, 3 – с 4-й по 6-ю), было установлено, что изменения в клетках реснитчатого эпителия, характерные для поражения SARS-CoV-2, выявлялись только на 1-й неделе заболевания (в 42,9%, в 3 из 7 биоптатах), на 2-й и 3-й неделях изменений обнаружено не было. Также установлено, что в среднем  $3 \pm 1$  клетки имели характерные патологические изменения (9 клеток в 3 биоптатах) на 1 биоптат. Более того, на 4–6-й неделях ВПЛ в 100% биоптатов наблюдалось образование везикул, к 3-й неделе везикулы были выявлены в 1 из 2 биоптатов (50%), при этом вирусные частицы внутри не визуализировались. На 1-й неделе заболевания в 57,1% биоптатов (в 4 из 7,  $\chi^2 = 1,84$ ,  $p > 0,05$  и  $\chi^2 = 0,03$ ,  $p > 0,05$  в сравнении с 4-6-й и 3-й неделями соответственно) обнаруживались везикулы (в 2 из 4 биоптатов внутри везикул определялись вирусные частицы SARS-CoV-2 (рис. 3)). Везикулы с вирусом определялись в 28,6% биоптатов именно в 1-ю неделю (в 2 из 7), плотность везикул с вирусом – по  $1,5 \pm 0,5$  везикул на биоптат и клетку.

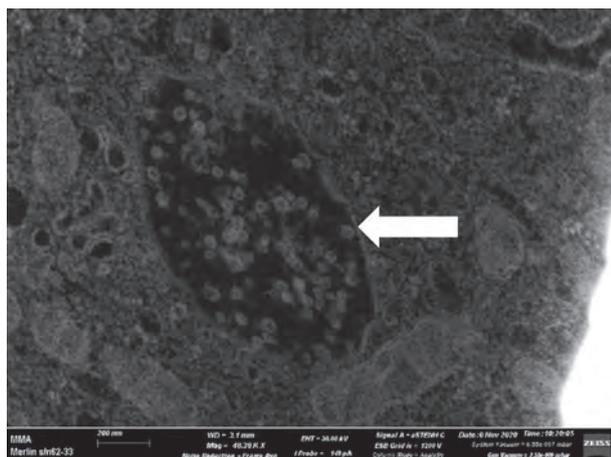
Концентрация вирусных частиц в везикулах составила  $19,3 \pm 11,9$  вирусных частиц на 1 везикулу, а среднее содержание вирусных частиц в клетках, в которых выявлены везикулы с вирусом, –  $29 \pm 14$  вирусных частиц на 1 клетку (табл. 2).

Свободно лежащие в цитоплазме вирусные частицы чаще выявлялись на 4–6-й неделях заболевания (в 2 из 3 биоптатов, 66,7%,  $\chi^2 = 1,27$ ,  $p > 0,05$ ), реже – на 1-й неделе – в 2 из 7 биоптатах, 28,6%, в проекции ядра вирусные частицы определялись только у 1 пациента на 4–6-й неделях заболевания, при этом концентрация вирусных частиц со-

Таблица 1

**Содержание SARS-CoV-2 в клетках слизистой носоглотки в зависимости от периода инфекционного процесса, протекающего в форме ОРЗ**

Периоды заболевания	Количество биоптатов, шт.	Количество биоптатов с гладкими везикулами, шт.	Количество биоптатов с вирусом в везикулах, шт.	Количество биоптатов с вирусом в везикулах, %	Количество везикул, содержащих вирус, шт.	Количество везикул с вирусом, плотн. на 1 биоптат, шт. (M±Se)	Количество клеток, содержащих вирус в везикулах, шт.	Количество везикул с вирусом, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)	Количество вирусных частиц в везикулах, шт.	Количество вирусных частиц в везикулах, плотн. на 1 везик., шт. (M±Se)	Количество вирусных частиц в клетке, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)
ОРЗ 1 неделя	8	8	4	50,0%	11	$2,8 \pm 1,4$	6	$1,8 \pm 0,8$	167	$15,2 \pm 2,2$	$27,8 \pm 18,6$
ОРЗ 2 неделя	4	1	1	25,0%	1	1,0	1	1,0	13	13,0	13,0
ОРЗ 3 неделя	3	1	1	33,3%	1	1,0	1	1,0	10	10,0	10,0



**Рис. 3.** Фото (трансмиссионная электронная микроскопия) вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикуле в 1-ю неделю заболевания, протекающего в форме ВПЛ. Вирусные частицы SARS-CoV-2 в везикуле (стрелка). Ув.  $\times 48\,390$ . Режим инверсии. Контрастирование ультратонких срезов осуществляли раствором нитрата свинца и 1% водным раствором уранил ацетата

ставила 1 на 1  $\mu\text{м}^2$  [11, 12].

Повреждение клеток и/или признаки катарального воспаления выявлялись чаще на 1-й неделе заболевания (в 5 из 7 биоптатов, 71,4%,  $\chi^2=0,32$ ,  $p>0,05$  и  $\chi^2=0,02$ ,  $p>0,05$  в сравнении с 3-й и 4–6-й неделями соответственно), чем на 3-й (1 из 2 биоптатов – 50%) и 4–6-й неделях болезни (2 из 3 биоптатов – 66,7%).

Характерные изменения эпителия носоглотки чаще встречались при COVID-19 ОРЗ – в 46,7% биоптатов ( $\chi^2=1,34$ ,  $p>0,05$ ), при ВПЛ – в 25% биоптатов, у пациентов с инаппарантной формой не выявлено отчетливого наличия зрелых вирусных частиц или формирования в цитоплазме эпителиальных клеток гладких везикул (0%), содержащих

вирусные частицы. В то же время при ИП в 2 из 3 биоптатах определялись «сомнительные» структуры внутри везикул в клетках и свободно лежащие вне клеток. При этом ПЦР показала наличие РНК SARS-CoV-2 у ИП в 1 из 3 биоптатов на 3-й день от первого положительного теста ПЦР. При ОРЗ и ВПЛ вирус визуализировался в 33,3% биоптатов, при этом в случае ВПЛ положительный результат ПЦР был только на 1-й неделе заболевания, а при ОРЗ – на 1-й и 2-й неделях.

Наибольшее количество биоптатов с изменениями, характерными для COVID-19, выявлены на 1-й неделе ОРЗ и ВПЛ, меньше – к 3-й неделе, а также на 2-й неделе ОРЗ. Вместе с тем, наибольшая плотность подобных клеток наблюдалась именно на 1-й неделе ОРЗ ( $4,6 \pm 0,6$  клетки на биоптат), на 2-й и 3-й неделе плотность была чуть ниже (по 4 клетки на биоптат), минимальная плотность вирус-индуцированных изменений эпителия носоглотки наблюдалась к 1-й неделе ВПЛ ( $3 \pm 1$  клетки).

Образование гладких везикул было более характерно для ИП (100%,  $\chi^2=1,38$ ,  $p>0,05$  и  $\chi^2=1,36$ ,  $p>0,05$  в сравнении с ОРЗ и ВПЛ соответственно), при ОРЗ и ВПЛ – 66,7%. В 40% биоптатах при ОРЗ вирусные частицы визуализировались в везикулах, при ВПЛ – в 16,7% ( $\chi^2=1,74$ ,  $p>0,05$ ). Плотность везикул с вирусом на один биоптат распределялась похожим образом – наибольшая при ОРЗ ( $2,2 \pm 1$  везикулы на один биоптат,  $1,6 \pm 0,6$  везикулы на клетку, имеющую характерные изменения), наименьшая – при ВПЛ (по  $1,5 \pm 0,5$  везикулы на биоптат и клетку соответственно) (табл. 3). Плотность везикул с вирусом в биоптатах была максимальна в 1-ю неделю ОРЗ ( $2,8 \pm 1,4$  везикулы), почти в 2 раза ниже в 1-ю неделю при ВПЛ ( $1,5 \pm 0,5$  везикулы), минимальна на 2-й и 3-й неделе ОРЗ (по 1 везикуле). Количество везикул, содержащих вирус, на 1 клетку, имеющую характерные измене-

Таблица 2

**Содержание SARS-CoV-2 в клетках реснитчатого эпителия носоглотки в различные периоды инфекционного процесса, протекающего в форме ВПЛ**

Периоды заболевания	Количество биоптатов, шт.	Количество биоптатов с гладкими везикулами, шт.	Количество биоптатов с вирусом в везикулах, шт.	Количество биоптатов с вирусом в везикулах, %	Количество везикул, содержащих вирус, шт.	Количество везикул с вирусом, плотн. на 1 биоптат, шт. (M±Se)	Количество клеток, содержащих вирус в везикулах, шт.	Количество везикул с вирусом, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)	Количество вирусных частиц в везикулах, шт.	Количество вирусных частиц в везикулах, плотн. на 1 везикул, шт. (M±Se)	Количество вирусных частиц в клетке, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)
ВПЛ неделя 1	7	4	2	28,6%	3	$1,5 \pm 0,5$	2	$1,5 \pm 0,5$	58	$19,3 \pm 11,9$	$29 \pm 14$
ВПЛ неделя 3	2	1	0	0,0%	0	0	0	0	0	0	0
ВПЛ недели 4-6	3	3	0	0,0%	0	0	0	0	0	0	0

ния, распределилось следующим образом:  $1,8 \pm 0,8$  везикул на 1-й неделе ОРЗ,  $1,5 \pm 0,5$  – на 1-й неделе ВПЛ, по 1 везикуле на клетку ко 2-й и 3-й неделе ОРЗ.

Наибольшая плотность вируса в везикулах (учитывались только те везикулы, в которых четко определялся вирус) [11] была при ВПЛ –  $19,3 \pm 11,9$  вирусных частиц на 1 везикулу (что соответствовало 1-й неделе заболевания), при ОРЗ –  $14,6 \pm 1,9$  вирусных частиц (см. табл. 3).

Плотность вирусных частиц, локализованных в везикулах, на 1 клетку, в которой визуализированы везикулы с вирусом, достигала максимальных значений при ВПЛ в начальном периоде заболевания –  $29 \pm 14$  вирусных частиц, а при ОРЗ –  $23,8 \pm 13,9$ ,  $p > 0,05$  (см. табл. 3).

В цитоплазме вирусные частицы наиболее часто выявлялись при ОРЗ (66,7%), при ВПЛ – в 41,7%, ( $\chi^2 = 1,69$ ,  $p > 0,05$ ), в проекции ядра вирус визуализировался только при длительной персистенции на 17-й и 19-й дни заболевания в форме ОРЗ и на 37-й день при ВПЛ [11, 12].

Повреждение клеток и/или признаки катарального воспаления наиболее характерны для коронавирусной инфекции, протекающей в форме ОРЗ (86,7%,  $\chi^2 = 1,54$ ,  $p > 0,05$  и  $\chi^2 = 0,72$ ,  $p > 0,05$  в сравнении с ВПЛ и ИП соответственно), при ВПЛ и ИП – 66,7%.

### Заключение

При всех клинических формах COVID-19 в клетках наблюдались признаки вирусного поражения. Вместе с тем, при интраназальной форме вирусные частицы выявлены не были, при ОРЗ вирус определялся в начальном периоде, периоде разгара и реконвалесценции, в случае ВПЛ – только в начальном периоде, однако именно при этой форме заболевания визуализировалась наибольшая концентрация вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикулах и в клетках в целом.

Полученные данные могут говорить о том, что

за счет активного поражения клеток, формирования везикул с вирусом и последующего его выхода из клеток, то есть формирования классических изменений, характерных для SARS-CoV-2, опосредуется локализованная форма инфекции, а для формирования генерализованной формы (вирусного поражения легких), вероятно, вирус должен накопиться в высоких концентрациях в везикулах. После этого при слиянии гладких везикул с плазматической мембраной происходит одномоментное высвобождение значительно большего количества вирионов (в сравнении с ОРЗ) из клетки, что способствует высокой вероятности гематогенной диссеминации вируса. Локализация вируса вне везикул в клетке требует дальнейшего исследования.

### Литература

1. Львов, Д.К. Медицинская вирусология / Д.К. Львов [и др.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
2. Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (nidovirales: coronaviridae) / М.Ю. Щелканов [и др.] // Журнал «Инфекция и иммунитет». – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221 – 246.
3. Щелканов, М.Ю. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов [и др.] // Журнал «Инфекция и иммунитет». – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421 – 445.
4. Авдеев, С.Н. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), Версия 10 (08.02.2021) / С.Н. Авдеев [и др.]. – М.: МЗ РФ, 2021. – 260 с.
5. Gorbalenya, A.E. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A.E. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric [et al.] // Nature Microbiology – 2020. – №5. – P. 536 – 544.
6. Belhaouari D.B. The Strengths of Scanning Electron Microscopy in Deciphering SARS-CoV-2 Infectious Cycle / D.B. Belhaouari, A. Fontanini, J.P. Baudoin [et al.] // Frontiers in Microbiology – 2020. – Vol. 11, №2004. – P. 1 – 11.
7. Qinfen Z. The Life Cycle of SARS Coronavirus in Vero E6 Cells / Z. Qinfen, C. Jinming, H. Xiaojun [et al.] // Journal of Medical Virology – 2004. – Vol.73, №3. – P. 332-337.
8. Савушкина, О.И. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 / О.И. Савушкина [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 25. – С. 7 – 12.

Таблица 3

### Содержание SARS-CoV-2 в клетках реснитчатого эпителия носоглотки в зависимости от клинических форм COVID-19

Формы заболевания	Кол-во биоптатов, шт.	Кол-во биоптатов с гладкими везикулами, шт.	Кол-во биоптатов с вирусом в везикулах, шт.	Биоптаты с вирусом в везикулах, %	Кол-во везикул, содержащих вирус, шт.	Кол-во везикул с вирусом, плотн. на 1 биоптат, шт. (M±Se)	Кол-во клеток, содержащих вирус в везикулах, шт.	Кол-во везикул с вирусом, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)	Кол-во вирусных частиц в везикулах, шт.	Кол-во вирусных частиц в везикулах, плотн. на 1 везикул, шт. (M±Se)	Кол-во вирусных частиц в клетке, плотн. на 1 клетку, шт. (M±Se)
ИП	3	3	0	0%	0	0	0	0	0	0	0
ОРЗ	15	10	6	40,0%	13	$2,2 \pm 1$	8	$1,6 \pm 0,6$	190	$14,6 \pm 1,9$	$23,8 \pm 13,9$
ВПЛ	12	8	2	16,7%	3	$1,5 \pm 0,5$	2	$1,5 \pm 0,5$	58	$19,3 \pm 11,9$	$29,0 \pm 14$

9. Салухов, В.В. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах / В.В. Салухов [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 21. — С. 96–102.

10. Тришкин, Д.В. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации / Д.В. Тришкин [и др.]. — М.: ГВМУ, 2020. — 54 с.

11. Akilesh S. Characterizing Viral Infection by Electron Microscopy Lessons from the Coronavirus Disease 2019 Pandemic / S. Akilesh, R.F. Nicosia, C.E. Alpers [et al.] // The American Journal of Pathology — 2021. — Vol. 191, №2. — P. 222–227.

12. Wu K. RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA Localization to Host Mitochondria and Nucleolus / K. Wu, J. Zou, H.Y. Chang [et al.] // Cell Systems — 2020. — Vol. 11, №1. — P. 102–108.

### References

1. L'vov, D.K. Meditsinskaya virusologiya / D.K. L'vov, L.M. Alimbarova, S.V. Al'khovskiy [et al.] // Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2008. — 656 p.

2. Shchelkanov M.Yu. History of investigation and current classification of coronaviruses (nidovirales: coronaviridae) / M.Yu. Shchelkanov, A.Yu. Popova, V.G. Dedkov [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity — 2020. — Vol. 10, № 2. — P. 221–246.

3. Shchelkanov M.Yu. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, O.A. Burgasova [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity — 2020. -Vol. 10, № 3. — P. 421–445.

4. Avdeev S.N. Vremennye metodicheskie rekomendatsii profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), Versiya 10 (08.02.2021) S.N. Avdeev, L.V.

Adamyan, E.I. Alekseeva [et al.] // Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. — 260 p.

5. Gorbalenya, A.E. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A.E. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric [et al.] // Nature Microbiology — 2020. — №5. — P. 536–544.

6. Belhaouari D.B. The Strengths of Scanning Electron Microscopy in Deciphering SARS-CoV-2 Infectious Cycle / D.B. Belhaouari, A. Fontanini, J.P. Baudoin [et al.] // Frontiers in Microbiology — 2020. — Vol. 11, №2004. — P. 1–11.

7. Qinfen Z. The Life Cycle of SARS Coronavirus in Vero E6 Cells / Z. Qinfen, C. Jinming, H. Xiaojun [et al.] // Journal of Medical Virology — 2004. — Vol.73, №3. — P. 332-337.

8. Savushkina O.I. Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase / O.I. Savushkina, A.V. Chernyak, E.V. Kryukov [et al.] // Medical alphabet — 2020. — № 25. — P. 7–12.

9. Salukhov V.V. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents / V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, E.V. Kryukov [et al.] // Meditsinskiy sovet — 2020. — № 21. — P. 96–102.

10. Trishkin D.V. Standart diagnostiki i lecheniya novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii / D.V. Trishkin, A.A. Sergoventsev, E.V. Kryukov [et al.] // Moscow: GVMU, 2020. — 54 p.

11. Akilesh S. Characterizing Viral Infection by Electron Microscopy Lessons from the Coronavirus Disease 2019 Pandemic / S. Akilesh, R.F. Nicosia, C.E. Alpers [et al.] // The American Journal of Pathology — 2021. — Vol. 191, №2. — P. 222–227.

12. Wu K. RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA Localization to Host Mitochondria and Nucleolus / K. Wu, J. Zou, H.Y. Chang [et al.] // Cell Systems — 2020. — Vol. 11, №1. — P. 102–108.

### Авторский коллектив:

*Крюков Евгений Владимирович* — начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812) 292-32-66

*Жганов Константин Валерьевич* — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

*Козлов Константин Вагимович* — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

*Кравцов Вячеслав Юрьевич* — заведующий кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.б.н., профессор; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: kvyspb@rambler.ru

*Мальцев Олег Вениаминович* — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein@mail.ru

*Сукачев Виталий Сергеевич* — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

*Миклуш Пантелей Игоревич* — слушатель ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-982-380-41-66, e-mail: www.pantik.ru@mail.ru

*Соколова Маргарита Олеговна* — младший научный сотрудник НИЛ (военной терапии) НИО (экспериментальной медицины) НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-126-52-15, e-mail: sokolova.rita@gmail.com

*Шарабханов Валериан Валерьевич* – адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-909-018-18-86, e-mail: haes87@mail.ru

*Глушаков Руслан Иванович* – начальник НИО (медико-биологических исследований) НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-885-61-47, e-mail: glushakovruslan@gmail.com

*Дворянчиков Владимир Владимирович* – начальник кафедры оториноларингологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-42, e-mail: lor\_vma@mail.ru

*Ачба Рагион Ружанович* – преподаватель кафедры оториноларингологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-965-003-11-55, e-mail: Doktor-achba@mail.ru

*Тришкин Дмитрий Вячеславович* – начальник Главного военно-медицинского управления, к.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, действительный государственный советник Российской Федерации 2 класса; тел.: 8(495)696-86-33

*Азаров Игорь Иванович* – главный государственный санитарный врач МО РФ, к.м.н.; тел.: 8(495)696-86-33

## ИНВАЗИВНЫЙ КАНДИДОЗ У ДЕТЕЙ

Н.Н. Климко, О.П. Козлова

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

### Invasive candidiasis in children

N.N. Klimko, O.P. Kozlova

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

### Резюме

Распространенность инвазивного кандидоза в педиатрических стационарах составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных, в отделениях реанимации и интенсивной терапии – от 3,5 до 7 случаев на 1000, при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток – 2,9%. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития инвазивного кандидоза варьирует от 21 до 56 дней, в отделениях реанимации и интенсивной терапии превышает 15 суток. Знание факторов риска (пребывание в отделениях реанимации и интенсивной терапии  $\geq 15$  дней, применение антибактериальных лекарственных средств и парентерального питания, активное злокачественное новообразование и пр.) позволяет выявить пациентов с высоким (10–46%) риском развития инвазивного кандидоза. *Candida albicans* остается ведущим возбудителем инвазивного кандидоза у детей, но увеличилось количество инфекций, вызванных не-*albicans Candida spp.* и отмечен рост устойчивости возбудителей инвазивного кандидоза к азольным антимикотикам. Основной клинический вариант инвазивного кандидоза у детей – кандидемия, возможно поражение центральной нервной системы, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз. Посев крови (основной метод лабораторной диагностики инвазивного кандидоза) отличается низкой чувствительностью и требует длительного времени. Методы некультуральной диагностики ИК (определение 1,3- $\beta$ -D-глюкана, маннана и антиманнанных антител, T2 *Candida*) у детей изучены недостаточно. Основные препараты для лечения инвазивного кандидоза у детей – эхинокандины (анидулафунгин и пр.), кроме того, необходима замена центрального венозного катетера. Общая летальность педиатрических пациентов в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза составляет от 37% до 44%.

**Ключевые слова:** анидулафунгин, инвазивный кандидоз, эхинокандины, *Candida*.

### Введение

Инвазивный кандидоз (ИК) – наиболее распространенный инвазивный микоз у детей разных возрастных групп. В последние десятилетия

### Abstract

The prevalence of invasive candidiasis (IC) in pediatric hospitals is from 4,3 to 15,2 per 10,000 hospitalized, in ICU – from 3,5 to 7 cases per 1,000, with HSCT – 2,9%. The average length of stay of a patient in the hospital before the development of IC varies from 21 to 56 days, in the ICU – more than 15 days. Knowledge of risk factors (ICU stay for  $\geq 15$  days, use of antibacterial drugs and parenteral nutrition, active malignant neoplasm, etc.) makes it possible to identify patients with a high (10-46%) risk of developing IC. *Candida albicans* remains the leading causative agent of IC in children, but infections with non-*albicans Candida spp.* have increased and an increase in the resistance of IC pathogens to azole antimycotics was noted. The main clinical variant of IC in children is candidemia, other forms include the central nervous system, abdominal organs, eyes, heart, bones and joints, kidneys, skin and subcutaneous tissue involvement, as well as chronic disseminated (hepatolienal) candidiasis. Blood culture, the main method of laboratory diagnostics of IC, is characterized by low sensitivity and requires a long time. Methods of non-cultural diagnostics of IC (1,3- $\beta$ -D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, T2 *Candida* etc) in children have not been sufficiently studied. The main drugs for the treatment of IC in children are echinocandins (anidulafungin, etc.), and CVC removal/replacement is necessary. The overall mortality rate in pediatric patients within 30 days after the diagnosis of IC is 37% to 44%.

**Key words:** anidulafungin, *Candida*, echinocandins, invasive candidiasis.

*Candida spp.* занимают второе место среди возбудителей внутрибольничных катетер-ассоциированных инфекций кровотока у детей [1, 2]. Факторы риска, клинические симптомы ИК у детей

старшего возраста похожи на таковые у взрослых, у новорожденных – уникальны [3, 4]. Летальность при ИК у пациентов педиатрического профиля составляет 37–44% [4, 5], у новорожденных – 43–54% [1, 4, 5]. Публикации, посвященные инвазивному кандидозу у детей, немногочисленны, отечественные – единичны.

### Материалы и методы

Был проведен обзор литературы баз данных PubMed, Embase, DVIU, Cochrane library и Web of Science. В поиске использовали ключевые слова: инвазивный кандидоз, кандидемия, нейтропения, иммуносупрессия, педиатрия, триазолы, эхинокандины, Candida.

### Распространенность и время возникновения инвазивного кандидоза у детей

По данным европейских исследований, частота ИК у педиатрических пациентов составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных [3]. При этом частота ИК у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) колеблется от 3,5 до 7 случаев на 1000 госпитализированных [6]. В нашей стране изучили ИК у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При анализе результатов проведенных в 2009–2016 гг. 754 ТГСК (494 аллогенных (алло-ТГСК) и 260 аутологичных (ауто-ТГСК) частота ИК составила 2,9%: после алло-ТГСК – 3%, ауто-ТГСК – 2,7% [7].

Инвазивный кандидоз у детей, как правило, является внутрибольничной инфекцией. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития ИК варьирует от 21 до 56 дней, в ОРИТ – превышает 15 суток [8–11]. Медиана срока развития ИК после алло-ТГСК составила 63 дня (4–243), ауто-ТГСК – 12 дней (3–20) [7]. Установлено, что развитие ИК у пациента увеличивает продолжительность пребывания его в стационаре на 15,8% [3].

### Факторы риска развития инвазивного кандидоза у детей

В педиатрии ИК обычно возникает после длительного пребывания в ОРИТ, хирургического вмешательства и трансплантации органов и тканей, при использовании центрального венозного катетера (ЦВК), антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммуносупрессивной терапии, парентерального питания, гемодиализа, а также при развитии тяжелого сепсиса и/или септического шока [8, 9]. Установлены факторы риска развития ИК в специфических группах педиатрических пациентов. Например, у детей после ТГСК факторами риска были длительное применение ЦВК (100%) и антибактериальных препаратов ши-

рокого спектра действия (100%), а также агранулоцитоз (50%) и поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (мукозит, энтеропатия – 45%) [7].

Понимание факторов риска развития ИК может помочь разработке превентивных стратегий у данных групп пациентов. К настоящему времени проведено несколько ретроспективных исследований, посвященных изучению факторов риска развития ИК в педиатрии. Т.Е. Zaoutis et al. провели исследование «случай – контроль» у пациентов в ОРИТ, которое включало 101 педиатрического пациента с ИК. К независимым факторам риска развития ИК отнесли наличие ЦВК (OR 30,4; CI, [7,7–119,5]), злокачественные новообразования (OR 4,0; CI, [1,23–13,1]), использование ванкомицина более 3 дней в предыдущие две недели (OR 6,2; CI, [2,4–16]), а также антибактериальной терапии с активностью против анаэробных микроорганизмов более 3 дней за предыдущие две недели (OR 3,5; CI, [1,5–8,4]). При этом прогнозируемый риск ИК для пациентов с несколькими из этих факторов риска в различных комбинациях варьировал от 10% до 46% [1]. В обсервационном исследовании 125 случаев ИК у пациентов из 24 испанских детских ОРИТ Jordan I. et al. показали, что значимыми факторами риска развития ИК были пребывание в ОРИТ  $\geq 15$  дней (OR = 3,3), лихорадка (OR = 2,6), тромбоцитопения при поступлении (OR = 2,0) и парентеральное питание (OR = 2,4). Также в данном исследовании установлено, что факторы риска ИК у детей отличаются в зависимости от вида возбудителя. Так, для ИК, вызванного *S. albicans*, значимыми факторами риска были наличие у пациента хронического метаболического заболевания (OR = 10,7), ранее проведенные абдоминальные хирургические операции (OR = 2,8), длительная лихорадка (OR = 2,8) и полное парентеральное питание (OR = 2,3). Обусловленный *S. parapsilosis* ИК чаще развивался при наличии у пациента поверхностной колонизации этими грибами (OR = 7,1), трахеостомы (OR = 5,1), полного парентерального питания (OR = 4,3), тромбоцитопении (OR = 3,6), а также предшествующей бактериальной инфекции (OR = 3,0). *S. tropicalis* чаще выявляли при тромбоцитопении (OR = 53,8), наличии гематологического заболевания (OR = 22,4), госпитализации в ОРИТ  $\geq 15$  дней (OR = 17,2), нейтропении (OR = 7,2), а также патологии сердечно-сосудистой системы (OR = 5,5) [12]. В исследовании Rodrigues et al. включили 94 педиатрических пациента с ИК, основными факторами риска были тромбоцитопения (OR 6,399; CI 1,254–32,66;  $P = 0,03$ ) и кардиологическое заболевание (врожденные пороки сердца) (OR 11,55; CI 2,532–52,66;  $P < 0,01$ ) [13] (табл. 1).

Кроме того, выделяют такие факторы риска, как злокачественные и аутоиммунные заболевания,

Факторы риска развития инвазивного кандидоза у детей

Показатель	Zaoutis et. al [1] n = 101	Jordan et. al. [12] n = 125	Rodrigues et. al. [13] n = 94
Пребывание в ОРИТ $\geq$ 15 дней		OR = 3,3	
Лихорадка		OR = 2,6 Для <i>C. albicans</i> OR = 2,8	
Поверхностная колонизации <i>C. parapsilosis</i>		Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 7,1	
ЦВК	OR 30,4; CI, [7,7 – 119,5]	Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 5,1	
Трахеостома		Для <i>C. albicans</i> OR = 10,7	
Злокачественные новообразования	OR 4,0; CI, [1,23 – 13,1]	Для <i>C. albicans</i> OR = 2,8	
Хроническое метаболическое заболевание		Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 3,0	
Операции на органах брюшной полости			
Предшествующая бактериальная инфекция			
Антибактериальная терапия	Ванкомицин > 3 дней в предыдущие 2 недели (OR 6,2; CI, [2,4 – 16]) антианаэробная терапия > 3 дней в предыдущие 2 недели (OR 3,5; CI, [1,5 – 8,4])		
Тромбоцитопения		OR = 2,0 Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 3,6	OR 6,399; CI 1,254 – 32,66; P = 0,03
Парентеральное питание		OR = 2,4 Для <i>C. albicans</i> OR = 2,3 Для <i>C. parapsilosis</i> OR = 4,3	
Кардиологическое заболевание (врожденные пороки сердца)			OR 11,55; CI 2,532 – 52,66; P < 0,01

связанную с ними иммуносупрессию и длительный прием системных глюкокортикостероидов, цитостатиков и иммунодепрессантов, требующую применения гемодиализа почечную недостаточность, искусственную вентиляцию легких, а также генетические нарушения иммунной системы. Но чаще данные состояния относят к факторам, влияющим на выживаемость пациентов с ИК [11, 14, 15].

#### Этиология инвазивного кандидоза у детей

Основным возбудителем ИК остается *Candida albicans*, но многие исследователи отмечают увеличение количества инфекций, вызванных не-*albicans Candida spp.* [3, 16, 17]. Этиология ИК у детей изучена в разных странах. Крупное многоцентровое исследование ИК у детей было проведено The international pediatric fungal network (IPFN [www.ipfn.org]) [18, 19]. Авторы отметили

преобладание не-*albicans Candida spp.* (56%) в этиологии ИК у педиатрических пациентов. В южноамериканском исследовании *C. albicans* составил 44% возбудителей ИК у детей, *C. parapsilosis* – 27% [20]. Исследование австралийских авторов также показало высокую частоту выявления *C. parapsilosis* (38%) у детей с ИК [16]. Китайские ученые показали, что основными возбудителями ИК у детей были *C. albicans* (45,3%), *C. parapsilosis* (27,8%), *C. tropicalis* (6,4%) и *C. glabrata* (6,1%) [21]. A. Dutta et al. установили что основными возбудителями ИК у пациентов в возрасте от 6 месяцев до  $\leq$ 18 лет были *C. albicans* (44,2%) и *C. parapsilosis* (23,9%) [22]. В России у детей после ТГКС возбудителями ИК были *C. parapsilosis* (50%), *C. albicans* (27%), *C. krusei* (14%), *C. tropicalis* (5%) и *C. dubliniensis* (4%) [7].

Согласно данным крупнейшего в Европе многоцентрового исследования ИК у детей (EURO-

CANDY – 1395 эпизодов ИК у неонатальных и педиатрических пациентов в 23 центрах из 10 различных европейских стран [23]), *C. albicans* были возбудителями 48,2% случаев ИК, *C. parapsilosis* – 25,8% (табл. 2).

Также авторы EURO-CANDY указывают на возможные различия этиологии ИК у детей в зависимости от возраста и профиля отделения (табл. 3). *C. albicans* остается ведущей причиной ИК в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Дети в ОИТ

представляют собой гетерогенную группу с повышенным риском развития ИК в результате сочетания критических клинических состояний, включая длительную потребность в госпитализации, частые инвазивные вмешательства, наличие катетеров и эндотрахеальных трубок и т.п. У детей в отделениях гематологии и онкологии был самый высокий уровень не-*albicans* *Candida* spp. [23, табл. 3]. Стоит отметить, что *C. glabrata* является редким патогеном у детей. Факторы риска

Таблица

Возбудители инвазивного кандидоза у детей

Авторы	<i>C. albicans</i>	He- <i>albicans</i> <i>Candida</i> spp.
Oeser et al., n = 1473 [18]	55,3% (n = 815)	<i>C. parapsilosis</i> 21,7% (n = 320) <i>C. glabrata</i> 4,1% (n = 60) Другие 10,4% (n = 153)
Santolaya et al., n = 302 [20]	43,8% (n = 115)	<i>C. parapsilosis</i> 26,5% (n = 80) <i>C. tropicalis</i> 14,6% (n = 44) <i>C. guilliermondii</i> 10,3% (n = 31)
Blyth, et al., n = 1005 [16]	43,9% (n = 47)	<i>C. parapsilosis</i> 38,3% (n = 41) <i>C. glabrata</i> 2,8% (n = 3) <i>C. krusei</i> 1,9% (n = 2) <i>C. tropicalis</i> 1,9% (n = 2) <i>C. orthopsilosis</i> 1,9% (n = 2)
Hsu JF, et al., n = 342 [21]	45,3%	<i>C. parapsilosis</i> (27,8%) <i>C. tropicalis</i> (6,4%) <i>C. glabrata</i> (6,1%)
Dutta, et al., n = 276 [22]	44,2%	<i>C. parapsilosis</i> (23,9%)
Маркова И.В. и соавт., n = 22 [7]	27%	<i>C. parapsilosis</i> (50%) <i>C. krusei</i> (14%) <i>C. tropicalis</i> (5%) <i>C. dubliniensis</i> (4%)
EURO-CANDY n = 1395 [23]	52,5%	<i>C. parapsilosis</i> (28,1%) <i>C. tropicalis</i> (4,4%) <i>C. glabrata</i> (3,5%) <i>C. krusei</i> (2,2%) Другие (7,5%)

Таблица 3

Этиология инвазивного кандидоза у детей в зависимости от возраста и профиля отделения

Виды	Вся популяция n = 1395	Дети от 1 года n = 258	Отделения общего профиля n = 238	Онко-гематология n = 236	Хирургическое отделение n = 106	Другие отделения n = 99	ОИТ n = 36
<i>C. albicans</i>	52,5%	50,5%	55%	39,8%	56%	40,4%	72,2%
<i>C. parapsilosis</i>	28,1%	31%	23,5%	28,8%	23,6%	36,6%	27,8%
<i>C. tropicalis</i>	4,4%	5,9%	4,2%	5,9%	3,8%	6%	0%
<i>C. glabrata</i>	3,5%	2,3%	3,3%	4,6%	4,7%	4%	0%
<i>C. krusei</i>	2,2%	1,6%	3,3%	5,5%	0%	1%	0%
Другие виды	7,5%	7,4%	9,6%	15,2%	0,9%	7,8%	0%
Сочетание видов	0,7%	1,2%	0,8%	0%	0,9%	2%	0%
Неидентифицированные виды	1%	0%	0%	0%	9,4%	1%	0%

развития ИК, обусловленного *C. glabrata* или *C. krusei* (оба возбудителя с высоким уровнем резистентности к флуконазолу), были определены как возраст > 2 лет (OR 4,63), применение флуконазола в предыдущие 15 дней (OR 3,03) и проведение хирургической операции за последние 15 дней (OR 2,73) [24].

#### Чувствительность к противогрибковым препаратам возбудителей инвазивного кандидоза у детей

Врачам необходимо знать вид *Candida* и чувствительность патогена к противогрибковым препаратам для выбора терапии. Несмотря на то, что в литературе есть многочисленные данные о чувствительности *in vitro* возбудителей ИК к противогрибковым препаратам у взрослых, количество исследований у детей ограничено. Наиболее часто применяемые противогрибковые препараты – триазолы. Флуконазол обладает высокой биодоступностью при пероральном применении и имеет высокий профиль безопасности. Однако широкое использование флуконазола в профилактических и эмпирических целях привело к увеличению

устойчивости к этому лекарственному средству (ЛС). По данным различных исследований, устойчивость *Candida* к разным триазолам *in vitro* составляет от 1% до 33% [25]. Sutcu M. et al. провели исследование чувствительности *in vitro* к антимикотикам 54 возбудителей ИК у педиатрических пациентов в период с декабря 2012 г. по июнь 2016 г. Частота устойчивости *Candida* к вориконазолу составила 5%, флуконазолу – 7%; итраконазолу – 33%, а дозозависимая чувствительность к вориконазолу была обнаружена у 6% возбудителей, итраконазолу – у 42% [26].

Эхинокандины (анидулафунгин и пр.) и амфотерицин В (АмВ) обладают высокой активностью против *Candida spp. in vitro* [26, 27, 28].

#### Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей включают кандидемию, поражение ЦНС, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз (табл. 4).

Таблица 4

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей

Авторы	Локализация	Клинические проявления
Ming-Hornq Tsai [17]	Кандидемия 24 до 32,3 эпизодов на 100 00 госпитализаций	Признаки неспецифичны Стойкая лихорадка рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия Тяжелый сепсис (39,8%) и септический шок (27,9%)
McCullers J.A. [30]	ЦНС	Лихорадка без неврологических симптомов – 42% Нарушение сознания – 50% Судороги – 33% Головная боль – 25% Ригидность затылочных мышц – 25% Паралич – 17%
Fierro J.L. [31]	Эндофтальмит 3,2% у детей с кандидемией	Нарушение зрения Боли в области орбиты
Gamaletsou M.N. [35]	Остеомиелит Локализация: бедренная кость, позвонки, плечевая кость, ребра; более 2 очагов	Местные симптомы (боль, болезненность, эритема, отек) – 90% Лихорадка – 31% Ограничение движения – 31% Отделяемое из очага – 16% Распространение на мягкие ткани – 27% Перелом – 9% Периостальная реакция – 7% Костный абсцесс – 3% Уменьшение суставной щели – 2% Секвестр – 2% Системная воспалительная реакция обычно отсутствует
Kara A [39]	Эндокардит 1,9% у детей с кандидемией	Длительная лихорадка Появление или изменение шума в сердце
King J [29]	Гепатолиенальный	Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным ЛС Широкого спектра действия Тошнота, рвота Боль в правом подреберье Гепатоспленомегалия Повышение трансаминаз Очаговые изменения на КТ или УЗИ печени и/или селезенки

Авторы	Локализация	Клинические проявления
Raaijmakers R. [37]	Кандидозный перитонит 2,9% микотический перитонит (78% от этого кандидозный)	Признаки неспецифичны у детей, находящихся на перитонеальном диализе Помутнение диализата Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия
King J [29]	Гепатолиенальный	Стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным препаратам широкого спектра действия Тошнота, рвота Боль в правом подреберье Гепатоспленомегалия Повышение трансаминаз Очаговые изменения на КТ или УЗИ печени и/или селезенки

Кандидемия (выявление *Candida spp.* при посеве крови) — наиболее распространенный вариант ИК у детей. Распространенность кандидемии варьирует от 24 до 32,3 эпизодов на 10 000 госпитализаций. В ряде стран распространенность кандидемии стабилизировалась или снизилась, а в других она продолжает расти. Клинические признаки кандидемии неспецифичны, характерна стойкая лихорадка, рефрактерная к антибактериальным ЛС широкого спектра действия. Возможно развитие симптомов тяжелого сепсиса и септического шока. Кандидемия отличается высокой летальностью — 22–60% [17].

Кандидозный менингит у детей с кандидемией встречается чаще, чем у взрослых (11,4% против 0,8%, соответственно;  $P < 0,001$ ) [29], может возникать без кандидемии и протекать без неврологических симптомов [30]. J.A. McCullers et al. показали, что у 42% (5/12) детей течение кандидозного менингита сопровождалось лишь лихорадкой, неврологических симптомов не было [30]. Наиболее частыми признаками кандидозного менингита были спутанность сознания (50%), судороги (33%), головная боль (25%), ригидность затылочных мышц (25%), паралич (17%). У 1/3 детей выявили поражения кожи, что указывало на гематогенный путь распространения инфекции. При этом исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) могут быть отрицательными [29, 30].

Поражение глаз — редкое осложнение при ИК у детей. Наиболее частые проявления — хориоретинит и эндофтальмит [31, 29]. Поражения могут быть односторонними или двусторонними, сопровождаются стойким нарушением зрения [32]. Американское общество инфекционистов (IDSA) рекомендует офтальмоскопию в первую неделю после постановки диагноза ИК для пациентов без нейтропении и в течение 1 недели после восстановления нейтрофилов для пациентов с нейтропенией [33]. В литературе единичны описания осложнений эндофтальмита у детей с ИК. J.L. Fierro et al. провели офтальмоскопию у 254 детей с кан-

дидемией, поражение глаз диагностировали у 8 пациентов (3,2%), отслоение сетчатки — у 2, разрыв глазного яблока — у 1 [31].

Кандидозный остеомиелит у детей, как правило, протекает с поражением метафиза бедренной кости (OR, 20,6; 95% ДИ, 8,4–48,1), плечевой кости, позвонков, ребер [34]. Пациенты предъявляют жалобы на лихорадку, боль, гиперемию и отечность мягких тканей в области поражения, ограничение движений [34, 35].

Кандидозный перитонит — редкое, но серьезное осложнение у детей. Заболеваемость кандидозным перитонитом у получающих перитонеальный диализ детей — 4–10% [36]. Другие факторы риска — абдоминальная хирургия, несостоятельность анастомоза ЖКТ, а также бактериальный перитонит, особенно обусловленный грамтрицательными бактериями. Клинические признаки заболевания неспецифичны и не отличаются от таковых при бактериальном перитоните. Стоит отметить стойкую лихорадку, рефрактерную к антибактериальным препаратам широкого спектра действия [37].

Кандидозный эндокардит редко встречается у детей, обычно возникает у пациентов с врожденными пороками сердца. Клинические признаки неспецифичны, проявляются в виде длительной лихорадки и патологических сердечных шумов. Всем пациентам с кандидемией необходимо проведение эхокардиографии [29, 38, 39].

Поражение кожи и подкожной клетчатки чаще выявляют у гематологических пациентов с ИК. Характерен гематогенный путь заражения. При данной форме заболевания отмечают наличие макуло-папулезной сыпи, узелков, пустул, пузырьков, поверхностных гранулем, реже заболевание протекает с формированием абсцессов [40].

Хронический (гепатолиенальный) кандидоз у детей встречается редко, как правило, у гематологических пациентов после длительного агранулоцитоза [41]. Клинические признаки неспецифичны, возникают после завершения агрануло-

цитоза: лихорадка, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, гепатоспленомегалия, повышение трансаминаз. На КТ или УЗИ печени и/или селезенки выявляют очаговые изменения или абсцессы. Протекает длительно, в течение месяцев, возможны рецидивы при последующих эпизодах агранулоцитоза [29, 42].

Уровень летальности у детей с ИК к настоящему времени остается высоким. По данным различных авторов, у педиатрических пациентов общая летальность в течение 30 дней после диагностики ИК составляет от 37% до 44% [5, 14]. Zaoutis et al. сообщают, что у детей (медиана возраста — 1 год (0–7) развитие ИК сопровождалось повышением летальности на 10% (95% ДИ = 6,2–13,8) [43].

### Диагностика инвазивного кандидоза у детей

Диагностика инвазивного кандидоза у детей основана на выявлении у пациентов факторов риска и клинических проявлений, а также лабораторного подтверждения диагноза [31, 43, 44]. Основным методом лабораторной диагностики ИК — посев крови и материала из очагов поражения. При ИК у взрослых чувствительность посевов крови колеблется от 38% до 83% [45]. У детей данный показатель еще ниже, что связано с меньшим объемом крови при посеве. Европейские рекомендации по посеву крови указывают на необходимость проведения трех посевов крови в объеме 6 мл при весе ребенка 2–12 кг и 20 мл при весе 12–36 кг через венепункцию из различных локализаций в течение 30 минут ежедневно [46]. Стоит отметить, что педиатрические рекомендации не содержат дополнительной информации по данному вопросу [4]. Кроме того, посев требует нескольких дней для получения положительного результата [47].

Выявление в сыворотке грибковых биомаркеров (1,3-β-D-глюкана, маннана и антиманнанных антител) могло бы стать быстрым способом выявления ИК у детей с высоким риском, тем самым способствуя раннему началу противогрибковой терапии. При изучении определения 1,3-β-D-глюкана у взрослых гематологических и онкологических пациентов установлено, что чувствительность и специфичность двух последовательных тестов составляет 49,6% и 98,9% соответственно [48]. Китайские ученые оценили некоммерческий тест на 1,3-β-D-глюкан у 130 педиатрических пациентов, чувствительность теста составила 81,8% [49]. Важно отметить, что соответствующее пороговое значение для положительного результата анализа 1,3-β-D-глюкана у детей не определено [43]. P.V. Smith et al. ретроспективно изучили уровни 1,3-β-D-глюкана в сыворотке крови детей без инвазивных микозов. Авторы обнаружили, что исходные значения 1,3-β-D-глюкана в этих условиях были примерно на треть выше у детей, чем

у взрослых [50]. Вследствие ограниченности данных, нет рекомендаций по использованию теста на 1,3-β-D-глюкана для диагностики ИК у детей. Возможность использования теста на 1,3-β-D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у детей также нуждается в дальнейшем изучении. Мы выявили только одно исследование, посвященное серийным измерениям 1,3-β-D-глюкана для оценки эффективности противогрибковой терапии у новорожденных [51], данных по другим педиатрическим группам нет.

Выявление маннана и антиманнанных антител используют как вспомогательный метод диагностики ИК у взрослых пациентов. Возможна комбинация доступных тестов Platelia Candida Antigen Plus (Ag Plus™) и Antibody Plus (Ab Plus™), Bio-Rad Laboratories, что оптимизирует диагностику ИК [52]. Установлено, что использование комбинации этих двух тестов у взрослых приводит к повышению чувствительности до 83% (увеличение на 60%, в отличие от отдельного анализа) и повышению специфичности до 86%. Чувствительность наиболее высока для *C. albicans*, за которыми следуют *C. glabrata* и *C. tropicalis* [53]. У детей эти тесты использовали только в небольших сериях клинических случаев, поэтому педиатрические рекомендации не разработаны.

T2 Candida — это первый одобренный FDA быстрый автоматизированный молекулярный диагностический тест для обнаружения *Candida* spp. непосредственно в крови, без получения культуры. Разработчики метода указывают на то, что T2 Candida может обнаружить 5 видов *Candida*: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* и *C. glabrata*, которые составляют более 90% возбудителей ИК. Время получения результата при проведении данного теста составляет в среднем до 3–4 ч [47]. У взрослых пациентов чувствительность метода составляет 0,91 (95% ДИ: 0,88–0,94), специфичность — 0,94 (95% ДИ: 0,93–0,95) [54]. Стоит подчеркнуть, что данный метод диагностики может использоваться для надежного выявления кандидоза в образцах крови небольшого объема (2 мл), что крайне важно в педиатрической практике. Но на сегодняшний день опубликовано только одно исследование использования T2 Candida у детей [47, 54]. Поэтому чувствительность и специфичность метода у данной категории больных не просчитаны.

Таким образом, необходимы дополнительные исследования некультуральных методов диагностики ИК у детей, что сократит время диагностического поиска, объем биоматериала, а также повысит эффективность лечения.

### Лечение инвазивного кандидоза у детей

Согласно современным отечественным и зарубежным рекомендациям, применяемые для ле-

чения ИК у детей правила аналогичны таковым у взрослых пациентов [28, 55, 56]. Они включают ранее начало адекватной антимикотической терапии, удаление или замену ЦВК, уменьшение влияния факторов риска, в том числе иммуносупрессии, а также должную продолжительность лечения. При кандидемии продолжительность противогрибковой терапии должна составлять не менее 14 дней после разрешения клинических признаков ИК и первого отрицательного посева крови. Стоит отметить, что для терапии кандидозного эндокардита, эндофтальмита, медиастинита или остеомиелита может потребоваться терапия от 6 месяцев и более [56].

Препаратами выбора для лечения инвазивного кандидоза, согласно рекомендациям ESCMID, являются эхинокандины (каспофунгин [AI] с нагрузочной дозой 70 мг/м<sup>2</sup>, затем 50 мг/м<sup>2</sup>/день; микафунгин [AI] в дозе 2–4 мг/кг/день, а с 2020 г. разрешен к применению с 1 месяца жизни анидулафунгин [B-II] с нагрузочной дозой 3 мг/кг, затем 1,5 мг/кг/день) [27]. Альтернативный препарат – липосомальный амфотерицин В (AI) (в дозе 3 мг/кг/день). Амфотерицин В (CI) в дозе 0,6–1 мг/кг можно использовать для лечения инвазивного кандидоза у детей, но как препарат резерва из-за неблагоприятного профиля безопасности. Триазолы рекомендовано применять у гемодинамически стабильных пациентов. Вориконазол (B-I) рекомендуют при ИК, вызванном *C. glabrata* и *C. krusei*, нечувствительных к флуконазолу [56].

Эксперты ECIL-6 рекомендуют эхинокандины (B-II) в качестве первой линии для лечения инвазивного кандидоза и липосомальный амфотерицин-В (B-II) в качестве альтернативного варианта. Применение флуконазола не рекомендуют при ИК, вызванном *Candida krusei* и *Candida glabrata*, из-за устойчивости к данному ЛС. Удаление или замена ЦВК показаны во всех случаях кандидемии [28].

Эксперты IDSA также рекомендуют эхинокандины в качестве первой линии терапии ИК у пациентов без нейтропении (каспофунгин [AI] с нагрузочной дозой 70 мг/м<sup>2</sup>, затем 50 мг/м<sup>2</sup>/день, микафунгин [AI] в дозе 2 мг/кг/день, который можно увеличить до 4 мг/м<sup>2</sup>/день для детей с массой тела <40 кг и анидулафунгина [AI]) в дозе 3 мг/кг в 1-й день, затем 1,5 мг/кг/день). Липосомальный амфотерицин В (AI) можно использовать в качестве альтернативной терапии, но следует учитывать его возможную токсичность. Флуконазол можно использовать только у пациентов без нейтропении, которые не находятся в критическом состоянии и ранее не использовали азолы (AI). Переход на флуконазол рекомендуется через 5–7 дней стартовой терапии для клинически стабильных пациентов, с отрицательными результатами посевов крови, а также чувствительным к препарату возбудителем ИК. У пациентов с нейтропенией следует использовать эхинокандины (A-II) и липосомальный амфотерицин-В (A-II) [33].

Рекомендации немецкого общества PEG поддерживают использование эхинокандинов (каспофунгина [A-II] и микафунгина [AI]) и липосомального амфотерицина В (AI) [57].

Рекомендации канадского общества микробиологов и инфекционистов AMMI (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease, Canada) указывают на то, что эхинокандины являются ЛС первой линии терапии ИК у пациентов без нейтропении, а у пациентов с нейтропенией – липидный комплекс АмВ и эхинокандины [56] (табл. 5).

Несмотря на различия между указанными рекомендациями, стоит отметить, что эхинокандины являются препаратами первой линии для лечения ИК, как у иммунокомпетентных, так и иммуносупрессивных детей. Липосомальный АмВ – альтернативное ЛС. Триазолы следует использовать при гемодинамической стабильности

Таблица 5

## Противогрибковые ЛС для лечения инвазивного кандидоза у детей

ESCMID	IDSA	ECIL-6	DMYKG/PEG	AMMI Canada
Каспофунгин (AI), Микафунгин (AI), Анидулафунгин (B-II) л-АмВ (AI), Флуконазол (BI), Вориконазол (BI) АмВ (CI)	Пациенты без нейтропении: Каспофунгин (AI), Микафунгин (AI), Анидулафунгин (AI) л-АмВ (AI) Флуконазол (AI) Пациенты с нейтропенией: Каспофунгин (A-II), Микафунгин (A-II), Анидулафунгин (A-II) л-АмВ (A-II)	Онкогематологические больные или реципиенты ТГСК: Каспофунгин (B-II), микафунгин (B-II), л-АмВ (B-II), флуконазол (B-II), вориконазол (B-II)	Каспофунгин (A-II) Микафунгин (AI), L-АмВ (AI), Флуконазол (A-II), Вориконазол (A-II)	Пациенты без нейтропении: Эхинокандины (AI) Флуконазол (AI) Пациенты с нейтропенией: л-АмВ (AI), Каспофунгин (AI), Микафунгин (B-III)

пациента и отсутствии предшествующего применения.

### Выводы

1. Распространенность инвазивного кандидоза в педиатрических стационарах составляет от 4,3 до 15,2 на 10 000 госпитализированных, в ОРИТ — от 3,5 до 7 случаев на 1000, при проведении ТГСК — 2,9%.

2. Средний срок пребывания пациента в стационаре до развития инвазивного кандидоза варьирует от 21 до 56 дней, в ОРИТ — превышает 15 суток.

3. Знание факторов риска (пребывание в ОРИТ  $\geq 15$  дней, применение антибактериальных ЛС и парентерального питания, злокачественное новообразование и пр.) позволяет выявить пациентов с высоким (10–46%) риском развития инвазивного кандидоза.

4. *Candida albicans* остается ведущим возбудителем инвазивного кандидоза у детей, но увеличилось количество инфекций, вызванных не-*albicans* *Candida* spp. У педиатрических пациентов отмечен рост устойчивости возбудителей инвазивного кандидоза к азольным антимикотикам.

5. Основной клинический вариант инвазивного кандидоза у детей — кандидемия, возможно поражение ЦНС, органов брюшной полости, органов зрения, сердца, костей и суставов, почек, кожи и подкожной клетчатки, а также хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз.

6. Общая летальность педиатрических пациентов в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза составляет от 37% до 44%.

7. Основным методом лабораторной диагностики инвазивного кандидоза — посев крови, отличается низкой чувствительностью и требует длительного времени. Методы некультуральной диагностики ИК (определение 1,3- $\beta$ -D-глюкана, маннана и антиманнанных антител, T2 *Candida*) у детей изучены недостаточно.

8. Основные препараты для лечения инвазивного кандидоза у детей — эхинокандины. Кроме того, необходимо удаление или замена ЦВК.

*Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».*

### Литература

1. Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., Coffin S.E., Bell L.M., Walsh T.J., Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clinical infectious disease*. 2010;51(5):e38-45. doi: 10.1086/655698.

2. Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;20(1):133-163. doi:10.1128/CMR.00029-06.

3. Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A.H., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017; 6(1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046.

4. Steinbach W.J. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. *Journal of Fungi*. 2016; 2(1):5. Published 2016 Jan 8. doi:10.3390/jof2010005.

5. Steinbach W.J., Roilides E., Berman D., Hoffman J.A., Groll A.H., Bin-Hussain I., Palazzi D.L., Castagnola E., Halsa N., Velegraki A., Dvorak C.C., Charkabarti A., Sung L., Danziger-Isakov L., Lachenauer C., Arrieta A., Knapp K., Abzug M.J., Ziebold C., Lehrnbecher T., Klingspor L., Warris A., Leckerman K., Martling T., Walsh T.J., Benjamin D.K., Zaoutis T.E. International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012; 31(12): 1252-1257. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427. PMID: 22982980.

6. Pana Z.D., Kotzadamis D., Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Dec; 37 (12):1309-1311 doi: 10.1097/INF.0000000000002186.

7. Маркова, И.В. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток И.В. Маркова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2019. — № 18 (2). — С. 53-58.

8. Pasqualotto A., de Moraes A., Zanini R., Severo L. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. *Infect Control Hospital Epidemiology*. 2007; 28:799-804.

9. Tragiannidis A., Fegeler W., Rellensmann G., et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clinical Microbiology Infection*. 2012;18:E27-E30.

10. Caggiano G., Lovero G., De Giglio O., et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. *Biomed Research International*. 2017;2017:7901763. doi:10.1155/2017/7901763.

11. Strollo S., Lionakis M.S., Adjemian J., Steiner C.A., Prevots D.R. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012. *Emerging Infectious Diseases Journal*. 2016;23(1):7-13. doi:10.3201/eid2301.161198.

12. Jordan I., Balaguer M., Lopez-Castilla J.D., Belda S., Shuffelman C., Garcia-Teresa M.A., Madurga P., Flores-Gonzalez J.C., Anguita P., Aguilar L.; ERICAP Study Group. Per-species risk factors and predictors of invasive *Candida* infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33(8):187-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000274. PMID: 24717965.

13. Rodrigues L.S., Motta F.A., Picharski G.L., Vasconcelos T.M., Ricciari M.C., Dalla-Costa L.M. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(23):e15933. doi:10.1097/MD.00000000000015933.

14. Hammoud M.S., Al-Taiar A., Fouad M., Raina A., Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17:624-628.

15. Motta F.A., Dalla-Costa L.M., Muro M.D., Cardoso M.N., Picharski G.L., Jaeger G., et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *Journal Pediatric (Rio J)*. 2017;93:165-171.

16. Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A., Serena C., Nguyen Q., Marriott D., Ellis D., Meyer W., Sorrell T.C. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization,

and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5):1360-8.

17. Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., et al. Clinical and microbiological characteristics, and impact of therapeutic strategies on the outcomes of children with candidemia. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1083. Published 2017 Apr 24. doi:10.1038/s41598-017-01123-6

18. Oeser C., Lamagni T., Heath P.T., Sharland M., Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32:23–6.

19. Warris A. European Paediatric Mycology Network (EPMyn)\* The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Current Fungal Infection Reports*. 2016; 10:7–9.

20. Santolaya M.E., Alvarado T., Queiroz-Telles F., et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33:40–4.

21. Hsu J.F., Lai M.Y., Lee C.W., et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):194. Published 2018 Apr 24. doi:10.1186/s12879-018-3100-2.

22. Dutta A., Palazzi D.L. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Aug; 30(8):664-8.

23. Warris A., Pana Z.D., Oletto A., Lundin R., Castagnola E., Lehrnbecher T., Groll A.H., Roilides E.; EURO CANDY Study Group. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Feb;39(2):114-120. doi: 10.1097/INF.0000000000002530.

24. Prasad P.A., Fisher B.T., Coffin S.E., Walsh T.J., McGowan K.L., Gross R., Zaoutis T.E. Pediatric Risk Factors for Candidemia Secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* Species. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013 Sep;2(3):263-6. doi: 10.1093/jpids/pis093. Epub 2012 Oct 30. PMID: 24009984; PMCID: PMC3761321.

25. Bakir M., Cerikcioglu N., Barton R., Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. // *APMIS*. 2006 Sep; 114(9):601-10.

26. Suçur M., Acar M., Genç G. E., Kokçu İ., Akturk H., Atay G., Torun S. H., Salman, N., Erturan, Z., Somer A. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Türk pediatri arşivi*, 2017; 52(3): 145–153.

27. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H., Roilides E., Akova M., Arendrup M.C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18(Suppl 7):38–52.

28. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikos G., Groll A.H., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3):433–44.

29. King J., Pana Z.D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(suppl\_1):S12-S21. doi:10.1093/jpids/pix053.

30. McCullers J.A., Vargas S.L., Flynn P.M., et al. Candidal meningitis in children with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:451–7.

31. Fierro J.L., Prasad P., Fisher B., Gerber J., Coffin S.E., Walsh T.J., Zaoutis T.E. Ocular manifestations of candidemia in a pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32:84–86. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f547c.

32. Baley J.E., Ellis F.J. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27:401–5.

33. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62:e1–50.

34. Gamaletsou M.N., Kontoyiannis D.P., Sipsas N.V., et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55:1338–51.

35. Gamaletsou M.N., Rammaert B., Bueno M.A., et al. *Candida* arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3:ofv207.

36. Garcia-Agudo R., Garcia-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Nefrologia*. 2009;29(6):506-17. Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.2009.29.6.5650.en.full.

37. Raaijmakers R., Schroder C., Monnens L., Cornelissen E., Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):288-93. doi: 10.1007/s00467-006-0289-x. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17111161.

38. Lin Y.T., Hsieh K.S., Chen Y.S., et al. Infective endocarditis in children without underlying heart disease. *Journal of Microbiology, Immunology*. 2013; 46:121–8.

39. Kara A., Devrim İ., Meşe T., Bayram N., Yılmaz M., G İfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in *Candida* Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(1):54-58. doi:10.21470/1678-9741-2017-0049

40. Ruhnke M., Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016; 7(6):345-359. doi:10.1177/2040620716656381.

41. Castagnola E., Faraci M., Moroni C., et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(Suppl 2):S107–11.

42. Donker A.E., Mavinkurve-Groothuis A.M., van Die L.E., et al. Favorable outcome of chronic disseminated candidiasis in four pediatric patients with hematological malignancies. *Medical Mycology*. 2012; 50:315–9.

43. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T., Salvatore C.M., Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2019; 5(1):11. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jof5010011.

44. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Human Development*. 2011;87:S75–S76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.017.

45. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1284–1292. doi: 10.1093/cid/cit006.

46. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arinkan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P., Jensen H.E., Lass-Flörl C., Richardson M.D., Akova M., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:9–18. doi: 10.1111/1469-0691.12038.

47. Beyda N.D., Alam M.J., Garey K.W. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of *Candida* species using seeded blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;77(4):324-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.007>

48. Lamoth F., Cruciani M., Mengoli C., Castagnola E., Lortholary O., Richardson M., Marchetti O. -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3) Clin. Infect. Dis. 2012;54:633–643. doi: 10.1093/cid/cir897.
49. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L., Imestouren F., Cornu M., Leke A., Chouaki T. (1–3)- $\beta$ -d-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. The journal of maternal-fetal and neonatal medicine. 2013; 26:44–48. doi:10.3109/14767058.2012.722716.
50. Smith P.B., Benjamin D.K.J., Alexander B.D., Johnson M.D., Finkelman M.A., Steinbach W.J. Quantification of 1,3- $\beta$ -d-glucan levels in children: Preliminary data for diagnostic use of the  $\beta$ -glucan assay in a pediatric setting. Clinical and Vaccine Immunology. 2007;14:924–925. doi: 10.1128/CVI.00025-07.
51. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G., Leke A., Poulain D., Chouaki T., Sendid B. Evaluation of the (1,3)- $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. Medical Mycology. 2018 Jan 1;56(1):78-87. doi: 10.1093/mmy/mux021.
52. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / отв. ред. Н.Н. Клишко . – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.
53. Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M., Viscoli C., Verweij P., Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant. 2012;47:846–854. doi: 10.1038/bmt.2011.178.
54. Tang D.L., Chen X., Zhu C.G., Li Z.W., Xia Y., Guo X.G.. Pooled analysis of T2 Candida for rapid diagnosis of candidiasis. BMC Infection Disease. 2019 Sep 11;19(1):798. doi: 10.1186/s12879-019-4419-z.
55. Клишко, Н.Н. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА / Н.Н. Клишко [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 21–25.
56. Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010;21(4):122–50.
57. Ruhnke M., Rickerts V., Cornely O.A., Buchheidt D., Glöckner A., Heinz W., et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Mycoses. 2011; 54(4): 279–310.
- References**
- Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., Coffin S.E., Bell L.M., Walsh T.J., Gross R. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. Clinical infectious disease. 2010;51(5):e38-45. doi: 10.1086/655698.
  - Pfaller M.A., Diekema D.J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clinical Microbiology Reviews. 2007;20(1):133-163. doi:10.1128/CMR.00029-06.
  - Pana Z.D., Roilides E., Warris A., Groll A.H., Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2017; 6(1):S3-S11. doi: 10.1093/jpids/pix046.
  - Steinbach W.J. Pediatric invasive candidiasis: epidemiology and diagnosis in children. Journal of Fungi. 2016; 2(1):5. Published 2016 Jan 8. doi:10.3390/jof2010005.
  - Steinbach W.J., Roilides E., Berman D., Hoffman J.A., Groll A.H., Bin-Hussain I., Palazzi D.L., Castagnola E., Hala-sa N., Velegraki A., Dvorak C.C., Charkabarti A., Sung L., Danziger-Isakov L., Lachenauer C., Arrieta A., Knapp K., Abzug M.J., Ziebold C., Lehrnbecher T., Klingspor L., Warris A., Leckerman K., Martling T., Walsh T.J., Benjamin D.K., Zaoutis T.E. International Pediatric Fungal Network. Results from a prospective, international, epidemiologic study of invasive candidiasis in children and neonates. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2012; 31(12): 1252-1257. doi: 10.1097/INF.0b013e3182737427. PMID: 22982980.
  - Pana Z.D., Kotzadamis D., Roilides E. Invasive Candidiasis in Pediatric Intensive Care Unit. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2018 Dec; 37 (12):1309-1311 doi: 10.1097/INF.0000000000002186.
  - Маркова И.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Екушов К.А., Фролова А.С., Швецов А.Н., Николаев И.Ю., Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Пинегина О.Н., Геворгян А.Г., Паина О.В., Быкова Т.А., Голощапов О.В., Владовская М.Д., Моисеев И.С., Зубаровская Л.С., Клишко Н.Н., Афанасьев Б.В. Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. - 2019; 18 (2) – с.53–58.
  - Markova I.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Volkova A.G., Ekushov K.A., Frolova A.S., Shvetsov A.N., Nikolaev I.Yu., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Pinegina O.N., Gevorgyan A.G., Paina O.V., Bykova T.A., Goloshchapov O.V., Vladovskaya M.D., Moiseev I. S., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Invasive candidiasis / candidemia in children after hematopoietic stem cell transplantation // Questions of hematology / oncology and immunopathology in pediatrics. - 2019; 18 (2) - pp. 53–58.
  - Pasqualotto A., de Moraes A., Zanini R., Severo L. Analysis of independent risk factors for death among pediatric patients with candidemia and a central venous catheter in place. Infect Control Hospital Epidemiology. 2007; 28:799-804.
  - Tragiannidis A., Fegeler W., Rellensmann G., et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. Clinical Microbiology Infection. 2012;18:E27-E30.
  - Caggiano G., Lovero G., De Giglio O., et al. Candidemia in the Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective, Observational Survey and Analysis of Literature Data. Biomed Research International. 2017;2017:7901763. doi:10.1155/2017/7901763.
  - Strollo S., Lionakis M.S., Adjemian J., Steiner C.A., Prevots D.R.. Epidemiology of Hospitalizations Associated with Invasive Candidiasis, United States, 2002-2012. Emerging Infectious Diseases Journal. 2016;23(1):7-13. doi:10.3201/eid2301.161198.
  - Jordan I., Balaguer M., Lopez-Castilla J.D., Belda S., Shuffelman C., Garcia-Teresa M.A., Madurga P., Flores-Gonzalez J.C., Anguita P., Aguilar L.; ERICAP Study Group. Per-species risk factors and predictors of invasive Candida infections in patients admitted to pediatric intensive care units: development of ERICAP scoring systems. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2014;33(8):187-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000274. PMID: 24717965.
  - Rodrigues L.S., Motta F.A., Picharski G.L., Vasconcelos T.M., Ricciari M.C., Dalla-Costa L.M. Invasive candidiasis: Risk factor for mortality in a pediatric tertiary care hospital in south of Brazil. Medicine (Baltimore). 2019; 98(23):e15933. doi:10.1097/MD.00000000000015933.
  - Hammoud M.S., Al-Taïar A., Fouad M., Raina A., Khan Z. Persistent candidemia in neonatal care units: risk factors and clinical significance. International Journal of Infectious Diseases. 2013;17:624-628.

16. Motta F.A., Dalla-Costa L.M., Muro M.D., Cardoso M.N., Picharski G.L., Jaeger G., et al. Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children. *Journal Pediatric (Rio J)*. 2017;93:165-171.
17. Blyth C.C., Chen S.C., Slavin M.A., Serena C., Nguyen Q., Marriott D., Ellis D., Meyer W., Sorrell T.C. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics*. 2009 May; 123(5):1360-8.
18. Tsai M.H., Hsu J.F., Chu S.M., et al. Clinical and microbiological characteristics, and impact of therapeutic strategies on the outcomes of children with candidemia. *Scientific Reports*. 2017;7(1):1083. Published 2017 Apr 24. doi:10.1038/s41598-017-01123-6
19. Oeser C., Lamagni T., Heath P.T., Sharland M., Ladhani S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000–2009. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013; 32:23–6.
20. Warris A. European Paediatric Mycology Network (EPMyn)\* The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): towards a better understanding and management of fungal infections in children. *Current Fungal Infection Reports*. 2016; 10:7–9.
21. Santolaya M.E., Alvarado T., Queiroz-Telles F., et al. Active surveillance of candidemia in children from Latin America: a key requirement for improving disease outcome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014; 33:40–4.
22. Hsu J.F., Lai M.Y., Lee C.W., et al. Comparison of the incidence, clinical features and outcomes of invasive candidiasis in children and neonates. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):194. Published 2018 Apr 24. doi:10.1186/s12879-018-3100-2.
23. Dutta A., Palazzi D.L. *Candida non-albicans* versus *Candida albicans* fungemia in the non-neonatal pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Aug; 30(8):664-8.
24. Warris A., Pana Z.D., Oletto A., Lundin R., Castagnola E., Lehrnbecher T., Groll A.H., Roilides E.; EURO CANDY Study Group. Etiology and Outcome of Candidemia in Neonates and Children in Europe: An 11-year Multinational Retrospective Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Feb;39(2):114-120. doi: 10.1097/INF.0000000000002530.
25. Prasad P.A., Fisher B.T., Coffin S.E., Walsh T.J., McGowan K.L., Gross R., Zaoutis T.E. Pediatric Risk Factors for Candidemia Secondary to *Candida glabrata* and *Candida krusei* Species. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2013 Sep;2(3):263-6. doi: 10.1093/jpids/pis093. Epub 2012 Oct 30. PMID: 24009984; PMCID: PMC3761321.
26. Bakir M., Cerikcioglu N., Barton R., Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. // *APMIS*. 2006 Sep; 114(9):601-10.
27. Sutçr M., Acar M., Genç G. E., Kokçu İ., Akturk H., Atay G., Torun S. H., Salman, N., Erturan, Z., Somer A. Evaluation of *Candida* species and antifungal susceptibilities among children with invasive candidiasis. *Turk pediatri arsivi*, 2017; 52(3): 145–153.
28. Hope W.W., Castagnola E., Groll A.H., Roilides E., Akova M., Arendrup M.C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18(Suppl 7):38–52.
29. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., Petrikkos G., Groll A.H., Skiada A., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3):433–44.
30. King J., Pana Z.D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017;6(suppl\_1):S12-S21. doi:10.1093/jpids/pix053.
31. McCullers J.A., Vargas S.L., Flynn P.M., et al. Candidal meningitis in children with cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31:451–7.
32. Fierro J.L., Prasad P., Fisher B., Gerber J., Coffin S.E., Walsh T.J., Zaoutis T.E. Ocular manifestations of candidemia in a pediatric population. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32:84–86. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f547c.
33. Baley J.E., Ellis F.J. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Seminars in Perinatology*. 2003; 27:401–5.
34. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62:e1–50.
35. Gamaletsou M.N., Kontoyiannis D.P., Sipsas N.V., et al. *Candida* osteomyelitis: analysis of 207 pediatric and adult cases (1970–2011). *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 55:1338–51.
36. Gamaletsou M.N., Rammaert B., Bueno M.A., et al. *Candida* arthritis: analysis of 112 pediatric and adult cases. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016; 3:ofv207.
37. Garcia-Agudo R., Garcia-Martos P. Clinical and microbiological aspects of fungal peritonitis in peritoneal dialysis. *Nefrologia*. 2009;29(6):506-17. Spanish. doi: 10.3265/Nefrologia.2009.29.6.5650.en.full.
38. Raaijmakers R., Schroder C., Monnens L., Cornelissen E., Warris A. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 2007 Feb;22(2):288-93. doi: 10.1007/s00467-006-0289-x. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17111161.
39. Lin Y.T., Hsieh K.S., Chen Y.S., et al. Infective endocarditis in children without underlying heart disease. *Journal of Microbiology, Immunology*. 2013; 46:121–8.
40. Kara A., Devrim İ., Meşe T., Bayram N., Yilmazer M., Gülfidan G. The Frequency of Infective Endocarditis in *Candida* Bloodstream Infections: a Retrospective Study in a Child Hospital. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2018; 33(1):54-58. doi:10.21470/1678-9741-2017-0049
41. Ruhnke M., Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2016; 7(6):345-359. doi:10.1177/2040620716656381.
42. Castagnola E., Faraci M., Moroni C., et al. Invasive mycoses in children receiving hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41(Suppl 2):S107–11.
43. Donker A.E., Mavinkurve-Groothuis A.M., van Die L.E., et al. Favorable outcome of chronic disseminated candidiasis in four pediatric patients with hematological malignancies. *Medical Mycology*. 2012; 50:315–9.
44. Walsh T.J., Katragkou A., Chen T., Salvatore C.M., Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2019; 5(1):11. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jof5010011.
45. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Human Development*. 2011;87:S75–S76. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.01.017.
46. Clancy C.J., Nguyen M.H. Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: How nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56:1284–1292. doi: 10.1093/cid/cit006.
47. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P., Jensen H.E., Lass-Flörl C., Richardson M.D., Akova M., et al. ESCMID guideline for the di-

agnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:9–18. doi: 10.1111/1469-0691.12038.

48. Beyda N.D., Alam M.J., Garey K.W. Comparison of the T2Dx instrument with T2Candida assay and automated blood culture in the detection of Candida species using seeded blood samples. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013;77(4):324-6. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.007>

49. Lamoth F., Cruciani M., Mengoli C., Castagnola E., Lortholary O., Richardson M., Marchetti O.  $\beta$ -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3) *Clin. Infect. Dis.* 2012;54:633–643. doi: 10.1093/cid/cir897.

50. Goudjil S., Kongolo G., Dusol L., Imestouren F., Cornu M., Leke A., Chouaki T. (1–3)- $\beta$ -d-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. 2013; 26:44–48. doi:10.3109/14767058.2012.722716.

51. Smith P.B., Benjamin D.K.J., Alexander B.D., Johnson M.D., Finkelman M.A., Steinbach W.J. Quantification of 1,3- $\beta$ -d-glucan levels in children: Preliminary data for diagnostic use of the  $\beta$ -glucan assay in a pediatric setting. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14:924–925. doi: 10.1128/CVI.00025-07.

52. Cornu M., Goudjil S., Kongolo G., Leke A., Poulain D., Chouaki T., Sendid B. Evaluation of the (1,3)- $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. *Medical Mycology*. 2018 Jan 1;56(1):78-87. doi: 10.1093/mmy/myx021.

53. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Клишко . – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 с.

54. Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care and intensive care units: Russian recommendations / Отв. ed. N.N. Klimko. - 2nd ed. add. and revised - М.: Pharmtek, 2015. - 96 p.

55. Marchetti O., Lamoth F., Mikulska M., Viscoli C., Verweij P., Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:846–854. doi: 10.1038/bmt.2011.178.

56. Tang D.L., Chen X., Zhu C.G., Li Z.W., Xia Y., Guo X.G.. Pooled analysis of T2 Candida for rapid diagnosis of candidiasis. *BMC Infectious Disease*. 2019 Sep 11;19(1):798. doi: 10.1186/s12879-019-4419-z.

57. Клишко Н.Н., Рубинчик Соболев М.М., Ларионова В.Б., Тьренко В.В., Талипова Л.И., Журавель С.В., Петрова Е.В., Трухина Т.Н., Козлова О.П. Результаты проспективного многоцентрового исследования применения анидулафунгина – ЭРА // Проблемы медицинской микологии. - 2018. - Т.20.№3. - С.21-25

58. Klimko N.N., Rubinchik Sobol M.M., Larionova V.B., Tyrenko V.V., Talipova L.I., Zhuravel S.V., Petrova E.V., Trukhina T.N., Kozlova O.P. Results of a prospective multicenter study of the use of anidulafungin - ERA // Problems of medical mycology. - 2018. - T.20.№3. - S.21-25

59. Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdière M, Rotstein C, Rennie R, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21(4):122–50.

60. Ruhnke M., Rickerts V., Cornely O.A., Buchheidt D., Glöckner A., Heinz W., et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011; 54(4): 279–310.

*Авторский коллектив:*

*Клишко Николай Николаевич* – заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n\_klimko@mail.ru

*Козлова Ольга Петровна* – ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-906-252-09-70, e-mail: olgakozlova07@gmail.com



**Pfizer** Мировой лидер в антимикробной терапии\*\*

## Эраксис® –

**правильный выбор для ранней эмпирической терапии инвазивных кандидозов у взрослых и детей от 1 месяца и старше<sup>1-3</sup>**

**Широкий спектр эффективного действия и высокая активность в отношении значимых возбудителей инвазивных кандидозов, в том числе в составе биоплёнок<sup>4</sup>**

- Оперативное начало действия и высокая активность в отношении клинически значимых штаммов *Candida spp.*, включая резистентных к противогрибковым препаратам других классов<sup>2,5</sup>.
- Отличное проникновение в ткани и длительное сохранение фунгицидной концентрации обеспечивает мощное действие при кандидемии<sup>5</sup> и инвазивном кандидозе (в т.ч. кандидозе глубоких тканей, а также абсцессах и грибковых перитонитах)<sup>2,6</sup>
- Эхинокандин, доказавший своё несомненное преимущество перед флуконазолом<sup>5</sup>

**Отсутствуют известные лекарственные взаимодействия<sup>1,2</sup>**

**Единая схема дозирования у взрослых пациентов<sup>2</sup>:**

**200 мг в/в в первые сутки, далее 100 мг в/в;**  
нет необходимости коррекции дозы в зависимости от возраста, веса, пола, расы, функции печени и почек, наличия ВИЧ-инфекции.

**Единая схема дозирования у детей<sup>2</sup>:**

**3.0 мг/кг (не превышая дозу 200 мг) в/в в первые сутки,  
1.5 мг/кг/сут (не превышая дозу 100 мг).**

**Коррекция дозы не требуется даже в случаях тяжёлой печёночной и почечной недостаточности**

**Рекомендован российскими и международными клиническими рекомендациями<sup>1,7-9</sup>**



1. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские рекомендации. Издание второе. Москва, 2015.  
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭРАКСИС® ЛП-001066. 3. Roilides E, et al. *Pediatr Infect Dis J.* Feb 6, 2020. 4. The Role of Echinocandins in Candida Biofilm-Related Vascular Catheter Infections: In Vitro and In Vivo Model Systems Mahmoud Ghannoum Emmanuel Roilides Aspasia Katragkou Vidmantas PetratisThomas J. Walsh. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 61, Issue suppl\_6, 1 December 2015, Pages S618-S621, <https://doi.org/10.1093/cid/civ815> 5. Reboli AC, et al. *N Engl J Med* 2007;356(24):2472-2482 6. Echinocandins: Are They All The Same? PK Mukherjee, D Sheehan, L Puzniak, H Schlamm & MA Ghannoum. *Journal of Chemotherapy* Volume 23, 2011. Pages 319-325 <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.6.319> 7. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, Cornelius J. Clancy, Kieren A. Marr, Luis Ostrosky-Zeichner, Annette C. Reboli, Mindy G. Schuster, Jose A. Vazquez, Thomas J. Walsh, Theoklis E. Zaoutis, Jack D. Sobel; Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 4, 15 February 2016, Pages 409-417, <https://doi.org/10.1093/cid/civ1194> 8. Cornely O.A., Bassetti M, Calandra T. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection*. Volume 18, Supplement 7, December 2012, Pages 19-37 9. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients Frederic Tissot, Samir Agrawal, Livio Pagano, Georgios Petrakko s, Andreas H. Groll, Anna Skiada, Cornelia Lass-Iörl, Thierry Calandra, Claudio Viscoli, Raoul Herbrecht *Haematologica* Mar 2017, 102 (3) 433-444; DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

\* Лицо на изображении не является реальным врачом  
\*\* IMS MIDAS MAT Q2 2017 (Excluding antivirals)

**Эраксис**  
(анидулафунгин в/в)

# Краткая инструкция по применению препарата ЭРАКСИС®

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА:** Эраксис®

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** анидулафунгин

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** является полусинтетическим эхинокандином, липопептидом, селективно ингибирует 1,3-β-D гликан синтетазу, важный компонент клеточной стенки грибов. Анидулафунгин обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida* spp., а также подавляет клеточный рост *Aspergillus fumigatus*. Анидулафунгин быстро распределяется в тканях организма (время полуабсорбции составляет около 0,5-1 час).

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** инвазивный кандидоз, включая кандидемию, у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца и старше. Кандидоз пищевода у взрослых.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к анидулафунгину или другим компонентам препарата, повышенная чувствительность к другим препаратам класса эхинокандинов (например, каспофунгину).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Лечение можно начать до получения результатов лабораторных исследований. Препарат Эраксис® вводят внутривенно. Скорость инфузии не должна превышать 1,1 мг/мин, что эквивалентно 1,4 мл/мин для дозировки 100 мг.

Минимальная продолжительность инфузии – 90 мин.

## Взрослые пациенты:

- **Инвазивный кандидоз, включая кандидемию:** в первые сутки препарат Эраксис® вводят однократно в дозе 200 мг, далее в дозе 100 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента. Противогрибковую терапию следует продолжать не менее 14 дней после исчезновения симптомов инфекции и эрадикации возбудителя.
- **Кандидоз пищевода:** в первые сутки препарат Эраксис® вводят однократно в дозе 100 мг, далее в дозе 50 мг/сут. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа пациента и составляет не менее 14 дней, и не менее 7 дней после исчезновения симптомов инфекции. При риске рецидива кандидоза пищевода у пациентов с ВИЧ-инфекцией следует определить необходимость противорецидивной противогрибковой терапии после курса лечения анидулафунгином.

## Дети (от 1 месяца и старше):

*Инвазивный кандидоз, включая кандидемию*

- В первые сутки препарат Эраксис® вводят однократно в дозе 3,0 мг/кг (не превышая дозу 200 мг), далее в дозе 1,5 мг/кг/сут (не превышая дозу 100 мг). Продолжительность противогрибковой терапии обычно составляет не менее 14 дней после последнего отрицательного результата посева и после исчезновения клинических признаков и симптомов *инвазивного кандидоза, включая кандидемию*. Эффективность и безопасность анидулафунгина не установлена у новорожденных детей младше 1 месяца.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** по данным клинических исследований нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне приема препарата Эраксис®, были слабыми или умеренными и редко приводили к отмене препарата. Связанные с инфузией препарата нежелательные явления включали сыпь, крапивницу, «приливы», зуд, одышку, бронхоспазм и артериальную гипотензию. Частые ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) нежелательные явления: гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагнемия; «приливы»

крови к коже лица; диарея, повышение концентрации билирубина, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; тромбоцитопения, коагулопатия; судороги, головная боль; сыпь, зуд; снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, удлинение интервала QT на ЭКГ.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Доклинические испытания *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования показали, что анидулафунгин не является клинически важным субстратом, индуктором или ингибитором изоферментов цитохрома P<sub>450</sub>. Исследование лекарственных взаимодействий проводили только у взрослых пациентов. Анидулафунгин продемонстрировал незначительную величину почечного клиренса (<1%). При комбинированной терапии вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами минимальна. Исследования *in vitro* показали, что анидулафунгин не метаболизируется цитохромом P450 человека или изолированными гепатоцитами человека, и что в клинически значимых концентрациях анидулафунгин только незначительно ингибирует активность изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> человека (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A).

При совместном применении с анидулафунгином не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий со следующими лекарственными средствами: циклоспорином (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4), вориконазолом (ингибитор и субстрат изоферментов цитохрома CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4), такролимусом (субстрат изофермента цитохрома CYP3A4), липосомальным амфотерицином В, рифампицином (мощный индуктор цитохрома P<sub>450</sub>).

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Данные о применении анидулафунгина у пациентов с нейтропенией ограничены. Связанные с инфузией препарата Эраксис® нежелательные явления возникают реже, если скорость инфузии не превышает 1,1 мг/мин. При развитии любых анафилактических реакций, следует прекратить терапию анидулафунгином и назначить соответствующее лечение. Раствор препарата Эраксис® не следует смешивать или вводить совместно с другими препаратами или электролитами за исключением 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий (9 мг/мл) или 5% раствора декстрозы для инфузий (50 мг/мл) Пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать препарат Эраксис®, за исключением случаев крайней необходимости.

Данных о влиянии анидулафунгина на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами нет. В связи с опасностью развития неврологических нарушения (головокружение, судороги, нарушение зрительного восприятия), Эраксис® следует с осторожностью назначать лицам, управляющим транспортом и занимающимся видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой двигательной реакции.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** по рецепту.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Лيوфилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг.

**РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-001066

См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению!

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭРАКСИС® ЛП-001066



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на набережной» (блок С, 22 этаж).  
Тел.: +7 (495) 287-50-00. Факс: +7 (495) 287-53-00

PP-ERA-RUS-0131 19.04.2021



Служба Медицинской Информации  
[Medinfo.Russia@Pfizer.com](mailto:Medinfo.Russia@Pfizer.com)

Доступ к информации  
о рецептурных препаратах  
Pfizer на интернет-сайте  
[www.pfizermedinfo.ru](http://www.pfizermedinfo.ru)



## ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И D У БЕРЕМЕННЫХ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Д. Ахмедова<sup>1</sup>, Ш.А. Ташпулатова<sup>1</sup>, Г.А. Ихтиярова<sup>2</sup>, М.Т. Каримова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup> Бухарский медицинский институт, Бухара, Узбекистан

### Chronic viral hepatitis B and D in pregnant women: course and outcomes (review)

M.D. Akhmedova<sup>1</sup>, Sh.A. Tashpulatova<sup>1</sup>, G.A. Ikhtiyarova<sup>2</sup>, M.T. Karimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup> Bukhara Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

#### Резюме

Гепатит В наиболее распространен среди лиц молодого возраста, что объясняется путями заражения — парентеральным, половым и вертикальным. В районах, где вирусный гепатит В (HBV) является эндемичным заболеванием, передача инфекции от матери ребенку является основным путем заражения детей.

Имеющиеся современные данные по течению и исходам хронического вирусного гепатита В у беременных противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что обострение хронического гепатита В у беременных чаще происходит в первом и в третьем триместрах, а с увеличением срока гестации отмечается ухудшение функции печени и растёт риск развития фульминантной печеночной недостаточности. Другие исследователи наблюдали более тяжелое течение во второй половине беременности или в первые месяцы после родов.

При выраженной репликации вируса повышается частота возникновения гестационного сахарного диабета, нарушений гемостаза, угрозы прерывания беременности, гестозов, фетоплацентарной недостаточности, и это приводит к повышению риска развития кровотечений в родах, преждевременных родов, несвоевременного отхождения околоплодных вод, рождения недоношенных детей.

При неонатальном гепатите дети становятся хроническими носителями HBsAg. Эти данные свидетельствуют о том, что трансплацентарная инфекция до рождения может быть механизмом, способствующим более высоким показателям неудачной профилактики у новорожденных, родившихся у женщин с высокой вирусной нагрузкой.

В доступных источниках мы не смогли найти данных об особенностях течения и исходов вирусного гепатита D у беременных. В то же время известно, что микст-инфекция протекает тяжелее.

Полиморфизм генов, связанных с регуляцией состояния сосудистой стенки, может оказывать существенное влияние на течение инфекции.

Широкая распространенность инфекции гепатита D в разных частях мира указывает на необходимость всестороннего изучения этого заболевания с последующей разработкой специальных программ по профилактике, ранней диагностике и лечению гепатитов В и D у беременных женщин.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, вирусный гепатит D, беременность.

#### Abstract

Hepatitis B is most common among young people, which is explained by the ways of infection — parenteral, sexual and vertical. Mother-to-child transmission is the main route of infection for children in areas where the hepatitis B virus (HBV) is endemic.

The available current data on the course and outcomes of chronic viral hepatitis B are contradictory in pregnant women. Some authors argue that the exacerbation of chronic hepatitis B is more common in the first and third trimesters in pregnant women, and with an increase in gestation, there is a deterioration in liver function and an increased risk of fulminant liver failure. Other researchers note a more severe course in the second half of pregnancy or in the first months after delivery.

High replication of the virus increases the frequency of gestational diabetes mellitus, hemostatic disorders, the threat of termination of pregnancy, gestosis, fetoplacental insufficiency, risk of bleeding in childbirth, premature birth, untimely discharge of amniotic fluid, and the birth of premature babies.

Children become chronic carriers of HBsAg in neonatal hepatitis. These findings suggest that transplacental infection before birth may be a mechanism contributing to higher rates of failed prevention in newborns born to women with a high viral load.

We could not find data on the features of the course and outcomes of viral hepatitis D in pregnant women in the available sources. At the same time, it is known that mixed infection is more severe.

Polymorphisms of genes associated with the regulation of the state of the vascular wall can have a significant impact on the course of infection.

The high prevalence of hepatitis D infection in different parts of the world indicates the need for a comprehensive study of this disease, followed by the development of special programs for the prevention, early diagnosis and treatment of hepatitis B and D in pregnant women.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, viral hepatitis D, pregnant women.

## Введение

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее значимых проблем здравоохранения во всем мире, поскольку хроническая инфекция может привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме и смерти [1, 2]. Во всем мире в 2017 г. около 257 миллионов человек жили с хроническим гепатитом, обусловленным вирусом гепатита В (HBV) [3]. По данным ВОЗ, не менее 5% людей с хронической HBV-инфекцией коинфицированы вирусом гепатита дельта (HDV), который обуславливает более тяжелое течение у 15–20 миллионов человек. Тем не менее, это лишь приблизительная оценка, так как многие страны не сообщают о распространенности HDV на своей территории [4].

Как известно, гибель клеток печени происходит из-за прямого цитотоксического действия вируса гепатита D или опосредованного иммунного ответа [5]. HDV в основном передается парентеральным путем через воздействие крови или продуктов крови. Люди с рискованным сексуальным поведением являются группой риска по инфицированию ВГД половым путем [6]. Существует мнение о бытовой передаче инфекции в эндемичных по ВГД регионах, то есть о внутрисемейной передаче ВГД [7], но следует отметить, что вертикальная передача от матери ребенку происходит крайне редко, дети заражаются в раннем возрасте в виде суперинфекции на фоне перинатального инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) [8]. Вирус чаще всего передается от матери к ребенку при родах, а также при контакте с кровью или другими биологическими жидкостями организма [4].

Заболееваемость гепатитом В наиболее высока среди лиц молодого возраста, что объясняется ведущими путями заражения — парентеральным, половым и вертикальным. Рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) неизбежно приводит к большому вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных [9]. В районах, где вирус гепатита В (HBV) является эндемичным заболеванием, передача инфекции от матери ребенку является основным путем заражения детей [10].

Узбекистан является одной из стран с недостаточным объемом сведений о распространенности HDV. Население составляет почти 34 миллиона, и заболевания печени являются одной из основных проблем здравоохранения. По данным статистики, распространенность ВГВ в Республике Узбекистан составляет 13%, что является одним из наиболее высоких показателей в мире. В то же время уровень инфицированности вирусом гепатита D до сих пор не определен. Ходжаева М. и соавт. (2020) в своих исследованиях показали, что из 3694 пациентов с HBsAg-положительным циррозом печени

оказалось 80,7% пациентов, которые были инфицированы одновременно и вирусом гепатита D.

## Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных

Как известно, у детей, рожденных от беременных женщин с более высокой вирусной нагрузкой ДНК HBV, вертикальная передача вируса высокая, даже если дети проходят как активную, так и пассивную вакцинацию [11].

Наиболее ярко эта проблема видна в странах Африки к югу от Сахары, откуда наиболее часто поступают сообщения о вертикальной передаче ВГВ [12]. Проведенные в 2018 г. систематический обзор и метааналитическое исследование по эпидемиологии вирусного гепатита В показали, что частота встречаемости ВГВ среди беременных составляет 20,5% в Сомали [13], 3,7% — в Руанде [9], в Западной Буркина-Фасо также высоко распространен HBsAg, но у носителей HbsAg имеется низкий уровень коинфекции HDV [14].

Частота выявления антигена HBsAg среди беременных варьирует в различных странах Европы от менее 0,1% в странах Северо-Западной Европы до 1–4% в Южной Европе. Неблагополучными территориями следует считать также юг и восток Центральной Азии [15, 16]. В странах Центральной и Восточной Европы (Болгарии, Эстонии, Латвии, Молдове, Российской Федерации) сохраняются достаточно высокие показатели [17]. Наиболее благополучными можно считать территории Европейского союза (EU) и единой экономической зоны (ЕЭЗ), где распространенность ХВГВ среди беременных существенно ниже [18].

По данным Wedemeyer H. et al. (2010), HDV также наиболее распространен в Средиземноморье, Восточной Африке, бассейне Амазонки, на Ближнем Востоке, в Центральной и Северной Азии, в некоторых районах Тихого океана. В западных странах HDV-инфекция встречается нечасто и только в группах высокого риска, таких как потребители инъекционных наркотиков, мигранты из регионов с наибольшим распространением и реципиенты множественных переливаний крови и ее компонентов. В европейской части РФ HDV встречается относительно редко, но на отдельных территориях азиатской части страны (в Тыве, Якутии, на Чукотке) встречается до 35% среди больных ХГВ [19].

Уровень инфицированности гепатитом В существенно зависит от расы и этнической принадлежности беременных. Наиболее высокий показатель инфицированности ВГВ отмечается у азиаток по сравнению с африканками и женщинами белой расы [20]. В Европе такие данные отсутствуют, но логично предположить, что инфицированность

ВГВ больше среди мигрантов из стран с высокой эндемичностью [21].

Ряд авторов указывают на то что, гепатит В — это одна из наиболее часто встречающихся инфекций у беременных за счёт высокой восприимчивости, однако другие авторы считают, что ВГВ у беременных связан с частыми парентеральными вмешательствами. Ряд авторов связывают вирусные гепатиты в большей степени с инфицированием в детстве. Очевидно, что проблема влияния вирусного гепатита на течение беременности, родов и послеродового периода, а также влияния беременности на течение и исходы вирусного гепатита остаётся на сегодняшний день актуальной [22 – 25].

Проведено много работ по изучению течения хронического вирусного гепатита В у беременных. Некоторые авторы утверждают, что обострение ХВГВ у беременных чаще происходит в первом и в третьем триместрах, при этом с увеличением срока гестации отмечается ухудшение функции печени с достоверным повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) [26] и угрозой развития фульминантной печеночной недостаточности [27]. Другие исследователи отмечают более тяжелое течение вирусного гепатита В у беременных женщин во второй половине беременности [28].

По исследованиям Nguyen M.H. et al. (2020), у ряда женщин отмечается обострение гепатита в первые месяцы после родов. Liu J et al. (2019) в своих работах описали также случаи сероконверсии по HBeAg от 12,5 до 17%.

Кувшинова Т.Д. (2008) выявила, что клиническая картина хронической формы HBV-инфекции у беременных имеет более разнообразные и выраженные проявления в репликативной фазе заболевания, характеризующиеся преобладанием астеновегетативного, диспепсического синдромов, ведущими клиническими проявлениями у беременных является синдром холестаза в сочетании с астеноневротическим синдромом и минимально или умеренно выраженным цитолитическим синдромом [29].

По данным Федосеева Л.Р. (2008), хронический вирусный гепатит В у беременных имеет минимальную и слабовыраженную степень активности (субклинический вариант гепатита В). При беременности показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ) могут оставаться неизменными. В некоторых случаях наблюдается нормализация их с увеличением срока гестации, а в других — повышение. При этом, по данным проведенного исследования, у всех женщин отмечался возврат показателей трансаминаз к исходным значениям через 2 месяца после родов [30]. В других исследованиях выявлено, что средние значения АЛТ не меняются во время беремен-

ности, однако после родов цитолитическая активность значительно увеличивается и сохраняется в течение 6 месяцев после родов [31]. При высоком титре HBeAg уровень АЛТ, как правило, повышается, но при отсутствии репликации вируса АЛТ не меняется [32]. HBeAg и увеличение печеночных трансаминаз являются маркерами, связанными с вертикальной передачей вируса гепатита В, в то время как наличие антител HBeAb является защитным маркером [33].

При высокой степени репликации вируса повышается частота возникновения гестационного сахарного диабета [34], наблюдаются серьёзные нарушения гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома, развивается анемия, угроза прерывания беременности (наиболее часто — на сроке 22 – 32 недели), гестозы, фетоплацентарная недостаточность, что приводит к повышению риска развития кровотечений в родах, вероятности преждевременных родов (на сроке до 34 недель), несвоевременного отхождения околоплодных вод, недоношенности новорожденных [35, 36]. Самопроизвольные аборт и преждевременные роды чаще наблюдаются в разгаре заболевания, но возможны и в периоде нарастания желтухи, и при ее уменьшении [37]. Зависимость частоты невынашивания беременности от степени тяжести течения вирусного гепатита у беременных подтверждают многие авторы. Так, при легкой форме болезни прерывание беременности отмечалось в 12,6% случаев, при средней тяжести — в 19,3%, при тяжелой — в 37,5%. В целом, при вирусном гепатите В прерывание беременности наблюдается в 1,5 раза чаще, чем при вирусном гепатите А [23, 28].

Под воздействием вируса гепатита развиваются различные виды патологии плода и новорожденных: гипоксические изменения, задержка внутриутробного развития, гипотрофия, недоношенность [9]. Осложнения беременности, связанные с другими причинами, сопутствующая патология, наличие интоксикации (например, при наркомагии) у матери усугубляют состояние ребёнка. Наряду с этим, неблагоприятным фактором является низкий показатель использования дородового противовирусного лечения гепатита В среди беременных женщин [38].

Как известно, в результате инфицирования плода и новорожденного вирусным гепатитом В от матери во время беременности у ребенка возникает своеобразный неонатальный гепатит с длительной HB-антигемией. Клинически выраженное заболевание при этом часто не развивается, а зараженные дети становятся хроническими носителями HbsAg. Несостоятельность иммунной системы у новорожденных, ее толерантность, когда иммунные клетки не распознают «чужое» и, следовательно, не элиминируют из организма вирус,

приводит к равновесию между вирусом и организмом [39].

Эти данные свидетельствуют о том, что трансплацентарная инфекция до рождения может быть механизмом, способствующим более высоким показателям неудачной профилактики новорожденных у женщин с высокой вирусной нагрузкой.

В основе осложненного течения ХВГВ и неблагоприятных исходов беременности лежит высокая вирусная нагрузка и наличие HBeAg у будущей матери. Это приводит к нарушению функции печени по инаktivации гормонов и накоплению в крови факторов, усиливающих сократительную функцию матки, повышенной проницаемости сосудов и кровоизлияниям в плаценту, внутриутробной смерти плода в результате цитотоксического действия вируса или обменных нарушений, а также деструктивных нарушений в околоплодных оболочках [25]. В то же время факторы, влияющие на формирование тяжелого и осложненного течения ХВГВ и исходы беременности, изучены недостаточно.

При наличии восприимчивости к ВГВ инфицирование обоими вирусами приводит к коинфекции гепатита В и D. Клинически сопутствующая инфекция напоминает классический острый гепатит В, за исключением того, что двухфазное течение двух пиков сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) может наблюдаться с интервалом в несколько недель. Еще по первоначальным данным было отмечено, что в большинстве случаев острый период коинфекции купируется и только примерно у 5% пациентов развивается хроническая инфекция (определяемая как персистенция инфекции после 6 месяцев) [40, 41].

У носителей HBsAg может развиваться суперинфекция, которая, как правило, проявляется как тяжелый острый гепатит или обострение ранее существовавшего хронического гепатита В. Клиническая картина заболевания, связанного с суперинфекцией, как правило, более тяжелая, чем при коинфекции HBV/HDV. При этом часто наблюдается активная репликация вируса HBV, что является ведущим условием непрерывной репликации вируса гепатита D, у 90% пациентов заболевание становится хроническим. Хроническая инфекция HDV ассоциирована с более тяжелой симптоматикой и развитием осложнений (прогрессирующего фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы) [42].

Учитывая вышесказанное, гепатит D является крайне неблагоприятной патологией для беременных. Однако в доступных публикациях мы не смогли найти сведений об особенностях течения и исходах этой инфекции у беременных, что, по-видимому, требует проведения дополнительных исследований.

### **Генетическая предрасположенность к осложнениям вирусного гепатита В у беременных**

Геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные особенности геномов, как в их смысловой части (экзоны), так и в их некодирующих последовательностях (межгенные промежутки, интроны), обусловлены мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму (ГП). На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен практически для всех генов человека [43].

Известно, что около 1,5% болезней человека обусловлены мутациями отдельных генов. Это наследственные болезни, точность диагностики которых очень высока и приближается к 100%. Все остальные заболевания, в том числе и такие частые, как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и даже инфекционные, являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, тем или иным образом повышающих вероятность развития патологии. Отсюда и их название — мультифакторные (сочетанные или комплексные) заболевания (МФЗ). Мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название «генов предрасположенности» [43].

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств [43].

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) состоит из VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактора роста плаценты. VEGF является основным фактором ангиогенеза и основным регулятором пролиферации эндотелиальных клеток. На ранней стадии беременности в различных тканях при физиологических и патологических состояниях наблюдается повышение VEGF, что необходимо для созревания ооцитов, пролиферации трофобластов, имплантации яйцеклетки. В то же время избыточная экспрессия факторов роста эндотелия VEGF может быть причиной развития различных заболеваний, включая аномалии развития эмбриона, нарушения ангиогенеза плаценты и рост кровеносных сосудов матки, связывающих материнский кровоток и растущий новый организм. Согласно данным проведенных исследований, изученные варианты VEGF: VEGFA 2578C/A (rs699947), 460T/C (rs833061), 1154G/A (rs15703060),

634G/C (rs2010963), 398G/A (rs833068), 497G/A (rs833070), 583T/C (rs3025020) и 936C/T (rs3025039) обуславливают различную активность факторов роста эндотелия [44].

Дальнейшее изучение основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием нарушений со стороны эндотелия и системного гемостаза у беременных, позволит прогнозировать течение и исходы вирусного гепатитов В и D у беременных.

### Генотипические особенности вирусов гепатитов В и D

Современная классификация включает 10 генотипов ВГВ, обозначенных как генотипы А–J. Генотип может быть фактором, связанным со степенью вирусной нагрузки и частотой вертикальной передачи. Например, при схожей распространенности ХВГВ частота передачи инфекции от матери к плоду в Восточной Азии, особенно в Китае, находится в диапазоне 10–88% [45, 46], по сравнению с 8% или менее в исследованиях, проведенных в странах Африки к югу от Сахары [47]. Это различие в значительной степени объясняется естественной историей инфекции ВГВ генотипа В и С в Юго-Восточной Азии, где большинство инфицированных людей имеют HBeAg и высокую вирусную нагрузку в возрастных группах, которые включают большинство женщин детородного возраста [48]. Напротив, в странах Африки южнее Сахары большинство больных с ХВГВ инфицировано генотипами А1 или Е, при которых сероконверсия с появлением анти-HBe происходит в возрасте до 15–16 лет, следовательно, большинство женщин гестационного возраста не имеют HBeAg [49].

В Узбекистане при изучении у детей встречаемости генотипов ХВГВ выявлено, что преобладают генотипы D (77,5%) и А (15,0%). Однако не подтверждена взаимосвязь генотипа вируса и характера заболевания, в том числе у беременных [50].

Выделяют 8 генотипов HDV, наиболее распространены 1, 2 и 3. Генотип 1 является преобладающим типом в западных странах [51]. При развитии острого гепатита этот вариант ассоциирован с молниеносным течением. При хроническом процессе он может усилить симптомы ранее диагностированного ХВГВ. Это может у некоторых пациентов привести к циррозу печени. Генотип 2 больше распространен в странах Дальнего Востока. В отличие от генотипа 1, он реже ассоциируется с молниеносным течением или прогрессированием хронических изменений печени [52]. Генотип 3 наиболее распространен в Южной Америке, ассоциирован с тяжелой формой острого гепатита и развитием печеночной недостаточности [53].

### Заключение

Гепатиты В и D остаются актуальной проблемой в мире. В современной литературе имеется много данных, в том числе противоречивых, о течении и исходах хронического вирусного гепатита В у беременных. В то же время течение вирусного гепатита D практически не изучено, не выявлены причины, приводящие к тяжелому и осложненному течению хронического вирусного гепатита В + D у беременных.

Широкая распространенность инфекции гепатита D в разных частях мира указывает на необходимость всестороннего изучения этого заболевания с последующей разработкой специальных программ по профилактике, ранней диагностике и лечению гепатитов В и D у беременных женщин.

### Литература

1. Yim SY, Kim JH. The epidemiology of hepatitis B virus infection in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*. September 2019; 34 (5): 945-953.
2. Nguyen MH, Email Author, Wong G, Gane E, Kao JH. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 April 26; 33 (2): e0046-19.
3. Platt L, French CE, McGowan CR. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020 March; 27 (3): 294-315.
4. Гепатит D. [Internet]. Всемирная организация здравоохранения; 2020 [cited 2020 июль 27]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d/>.
5. Polson AG, Bass BL, Casey JL. РНК-редактирование антигена вируса гепатита дельта-РНК-аденозиндеаминазой. *Природа*. 1996 04 апреля; 380 (6573): 454-6.
6. Wedemeyer H, Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7: 31–40.
7. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785); 73–85.
8. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Berot B. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018 apr; 38(4): 611-618.
9. Liu J, Wang J, Yan T. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019 October; 26 (10): 1170-1177.
10. Hou, J, Email Author, Cui F. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. *Virus Clinical Gastroenterology and Hematology*. 2019 September; 17(10): 1929-1936.
11. Ma T, Lee LY, Aw MM, Lee GH. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatment for pregnant women with high viral load to prevent hepatitis B virus vertical transmission. *Singapore medical journal*. 2020 January; 61 (1): 24-27.
12. Menner AS, Email Author, Kinkel H. Prevalence and behavioural risk factors for hepatitis B in Upper Dolpo, Nepal. *Journal of Public Health (Germany)*. 2019; 20 (3): 481-488.

13. Hassan-Kadle MA, Email Author, Osman MS. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 14 September; 24(34): 3927-3957.
14. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *J Infect Dis*. 2018 May; 70: 15-19.
15. Ahmad I. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Infection Among Pregnant Women in Peshawar, Pakistan. *Hepat Monthly*. 2016 Jun 1; 16(6): e36383/
16. Barros MM, Email A. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective study of seroprevalence screening. *Gastroenterologia*. 2018 July-September; 55(3): 267-273.
17. Невзорова, Т.Г. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных: клинико-лабораторная характеристика с учетом состояния антиоксидантной защиты, особенности течения беременности и родов: дис. ... канд. мед, наук. / Т.Г. Невзорова. — М., 2005. — 108 с.
18. Hofstraat SH, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct; 145(14): 2873-2885.
19. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. 14 th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 2012 June; 126 – 127.
20. Uyar Y, Cabar C, Balci A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus among Pregnant Women in Northern Turkey. *Hepatitis Monthly*. 2009; 9(2): 146 – 149.
21. Sloan RD, Strang AL, Ramsay ME. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997–2001. *J Clin Virol*. 2009; 44(2): 157 – 160.
22. Магомедова, З.М. Перинатальные аспекты вирусного гепатита / З.М. Магомедова // Вестник Волгоградского Медицинского Университета. — 2007. — № 3 (23). — С. 16 – 17.
23. Белопольская, М.А. Беременность и вирусный гепатит В / М.А. Белопольская, О.И. Воронина // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. — 2012. — № 5. — С. 465 – 475.
24. Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *PLoS One*. 2017 Jul 21; 12(7): 1-11.
25. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection Prenatal Diagnosis. February 2020; 40 (3): 380-386.
26. Федосеева, Л.Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита В у беременных в Республике Саха (Якутия): дис. ... канд. мед, наук / Л.Р. Федосеева — М., 2008. — 92 с.
27. Kushner T, Shaw PA, Kalra A. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: A regional hospital-based cohort study. *Liver International*. 2018 5 May; 38: 813-820.
28. Кувшинова, Т.Д. Прогнозирование и профилактика осложнений беременности на фоне вирусных гепатитов: дис. ... канд. мед, наук / Т.Д. Кувшинова. — М., 2008. — 90 с.
29. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Zoulim F. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-398.
30. Магомедова, З.М. Комплексная профилактика осложнений беременности и родов у женщин с вирусным гепатитом в Республике Дагестан: дис. ... канд. мед, наук. / З.М. Магомедова. — Волгоград, 2008. — 86 с.
31. Bzowej NH, Email A, Tran TT. Total Alanine Aminotransferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women with Chronic Hepatitis B Infection: Results from a Prospective Observational Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 August; 114 (8): 1283-1291.
32. Белопольская, М.А. Тактика ведения беременности у женщин с хроническим гепатитом В / М.А. Белопольская // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2013. — № 5. — С. 235 – 240.
33. Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS*. 2017; 6(1): 69-74.
34. Wu JC, Choo KB, Chen CM, Chen TZ, Huo TI, Lee SD. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*. 1995 Oct 07; 346(8980): 939-41.
35. Unal C, Tanacan A, Ziyadova G. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1 September 2019; 45(9): 1837-1842.
36. Xu C, Liu J, Liu L, Bi Y, Xu B, Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jul 6; 18(1): 292.
37. Перевертень, Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов у беременных / Л.Ю. Перевертень [и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2014. — № 1. — С. 66 – 70.
38. Ихтиярова, Г.А. Факторы риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа / Г.А. Ихтиярова, Ф.М. Аюпова, Г.М. Негматова // Педиатрия. — 2019. — № 1. — С. 223 – 229.
39. Ушакова, Р.А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста / Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун, Я.Б. Бейкин. — Екатеринбург.: Изд-во УГМУ, 2018. — 220 с.
40. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Передача дельта-антигена, ассоциированного с вирусом гепатита В, шимпанзе. *J. Infect*. 1980 май; 141 (5): 590-602.
41. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, Sagnelli E, Nordenfelt E, Actis GC, Rizzetto M. Заражение дельта-агентом у хронических носителей HBsAg. *Гастроэнтерологии*. 1981 дек; 81(6): 992-7.
42. Taghavi SA, Sedighi S, Mehrabani D, Khademolhosseini F. Hepatitis D in Chronic Active Hepatitis B: Prevalence, Liver Enzyme Levels and Histopathology- an Epidemiological Study in Shiraz, Southern Iran, 2003-2004. *Hepat Mon*. 2008; 8(4): 248 – 51.
43. Баранов, В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предиктивная персонализированная медицина / В.С. Баранов // Журн. Экологическая генетика. — 2011. — Т. IX, № 3. — С. 3 – 14.
44. Ялинг Сун. Связь между полиморфизмом гена фактора роста эндотелия сосудов и привычным невынашива-

нием беременности: систематический обзор и метаанализ / Ялинг Сун, Мин Чен, Беню Мао, Хянглин Ченг, Хянпинг Жанг, Чуанхин Ху // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. — 2018. — №2. — С. 32–41.

45. Зайцев, И.А. Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике / И.А. Зайцев [и др.] // *Aktual'naâ Infektologîa*. — 2019. — № 7(2). — С. 63–70.

46. Han L, Zhang HW, Xie JX. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(38): 4321–4333.

47. Kramvis A, Clements CJ. Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home deliveries in Africa-Too soon? *Vaccine*. 2010; 28 (39): 6408–6410.

48. Su TH, Chen PJ, Chen TC. The clinical significance of occult hepatitis B trans-fusion in Taiwan — a look-back study. *Transf Med*. 2011; 21: 33–41.

49. Candotti D, Opare-Sem O, Rezvan H. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus in deferred Ghanaian blood donors with and without elevated alanine aminotransferase. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 715–724.

50. Даминов, Т.А. Клинико-эпидемиологические аспекты генотипов вируса гепатита В встречающихся в Узбекистане / Т.А. Даминов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 98–100.

51. Niro GA, Smedile A, Andriulli A, Rizzetto M, Gerin JL, Casey JL. The predominance of hepatitis delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology*. 1997 Mar; 25(3): 728-34.

52. Wu D. Correlation of viral load of Hepatitis B with the gestation period and the development of diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. December 2019; 26 (8): 2022-2025.

53. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993 Oct 01; 90(19): 9016-20.

54. Ходжаева, М. Вирус гепатита D в Узбекистане / М. Ходжаева, Н. Ибодуллаева, А. Хикматуллаева // *The Lancet Gastroenterology and hepatology*. — 2020. — Т. 5, Выпуск 3. — С. 238–240.

## References

1. Yim SY, Kim JH. The epidemiology of hepatitis B virus infection in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*. September 2019; 34 (5): 945-953.

2. Nguyen MH, Email Author, Wong G, Gane E, Kao JH. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 April 26; 33 (2): e0046-19.

3. Platt L, French CE, McGowan CR. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020 March; 27 (3): 294-315.

4. Gepatit D. [Internet]. Vsemirnaja organizacija zdra-voohranenija; 2020 [cited 2020 ijul' 27]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d/>. (in Russian)

5. Polson AG, Bass BL, Casey JL. RNK-redaktirovanie antigenoma virusa gepatita del'ta-RNK-adenozin-deaminazoj. *Priroda*. 1996 04 aprelja; 380 (6573): 454-6. (in Russian)

6. Wedemeyer H, Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7: 31–40.

7. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785); 73–85.

8. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Berçot B. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018 apr; 38(4): 611-618.

9. Liu J, Wang J, Yan T. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019 October; 26 (10): 1170-1177.

10. Hou, J, Email Author, Cui F. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. *Virus Clinical Gastroenterology and Hematology*. 2019 September; 17(10): 1929-1936.

11. Ma T, Lee LY, Aw MM, Lee GH. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatment for pregnant women with high viral load to prevent hepatitis B virus vertical transmission. *Singapore medical journal*. 2020 January; 61 (1): 24-27.

12. Menner AS, Email Author, Kinkel H. Prevalence and behavioural risk factors for hepatitis B in Upper Dolpo, Nepal. *Journal of Public Health (Germany)*. 2019; 20 (3): 481-488.

13. Hassan-Kadle MA, Email Author, Osman MS. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 14 September; 24(34): 3927-3957.

14. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *J Infect Dis*. 2018 May; 70: 15-19.

15. Ahmad I. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Infection Among Pregnant Women in Peshawar, Pakistan. *Hepat Monthly*. 2016 Jun 1; 16(6): e36383/

16. Barros MM, Email A. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective study of seroprevalence screening. *Gastroenterologia*. 2018 July-September; 55(3): 267-273.

17. Nevzorova T.G. Hronicheskie virusnye gepatity V i S u beremennyh: kliniko-laboratornaja harakteristika s uchetom sostojanija antioksidantnoj zashhity, osobennosti techenija beremennosti i rodov: dis. ... kand. med. nauk. / T.G. Nevzorova. — Moskva. — 2005. — 108 s. (in Russian)

18. Hofstraat SH, Falla AM, Duffell EF, Hahn SJM. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct; 145(14): 2873-2885.

19. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. 14 th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 2012 June; 126–127.

20. Uyar Y, Cabar C, Balci A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus among Pregnant Women in Northern Turkey. *Hepatitis Monthly*. 2009; 9(2): 146–149.

21. Sloan RD, Strang AL, Ramsay ME. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997–2001. *J Clin Virol*. 2009; 44(2): 157–160.

22. Magomedova Z.M. Perinatal'nye aspekty virusnogo gepatita / Z.M. Magomedova // *Vestnik Volgogradskogo Medicinskogo Universiteta*. — 2007. — 3 (23). — S. 16-17. (in Russian)

23. Belopol'skaja M.A. Beremennost' i virusnyj gepatit V / M.A. Belopol'skaja, O.I. Voronina // *Vestnik RUDN, serija Me-*

- dicina. Akusherstvo i ginekologija. — 2012. — № 5. — S. 465-475. (in Russian)
24. Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *PLoS One*. 2017 Jul 21; 12(7): 1-11.
25. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection *Prenatal Diagnosis*. February 2020; 40 (3): 380-386.
26. Fedoseeva L.R. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika virusnogo gepatita V u beremennyh v Respublike Saha (Jakutija): dis. ... kand. med, nauk. / L.R. Fedoseeva — Moskva. — 2008. — 92 s. (in Russian)
27. Kushner T, Shaw PA, Kalra A. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: A regional hospital-based cohort study. *Liver International*. 2018 5 May; 38: 813-820.
28. Kuvshinova T.D. Prognozirovanie i profilaktika oslozhnenij beremennosti na fone virusnyh gepatitov: dis. ... kand. med, nauk. / T.D. Kuvshinova. — Moskva. — 2008. — 90 s. (in Russian)
29. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Zoulim F. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-398.
30. Magomedova Z.M. Kompleksnaja profilaktika oslozhnenij beremennosti i rodov u zhenshhin s virusnym gepatitom v Respublike Dagestan: dis. ... kand. med, nauk. / Z.M. Magomedova. — Volgograd. — 2008. — 86 s. (in Russian)
31. Bzowej NH, Email A, Tran TT. Total Alanine Amino-transferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women with Chronic Hepatitis B Infection: Results from a Prospective Observational Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 August; 114 (8): 1283-1291.
32. Belopol'skaja M.A. Taktika vedenija beremennosti u zhenshhin s hronicheskim gepatitom V / M.A. Belopol'skaja // *Vestnik RUDN, serija Medicina*. — 2013. — № 5. — S. 235-240. (in Russian)
33. Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS*. 2017; 6(1): 69-74.
34. Wu JC, Choo KB, Chen CM, Chen TZ, Huo TI, Lee SD. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*. 1995 Oct 07; 346(8980): 939-41.
35. Unal C, Tanacan A, Ziyadova G. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1 September 2019; 45(9): 1837-1842.
36. Xu C, Liu J, Liu L, Bi Y, Xu B, Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jul 6; 18(1): 292.
37. Pereverten' L.Ju. Kliniko-laboratornaja harakteristika hronicheskikh virusnyh gepatitov u beremennyh / L.Ju. Pereverten', L.Ju. Pereverten', L.S. Matjushkina, E.V. Rachkova // *Sovremennye naukoemkie tehnologii*. — 2014. — № 1. — S. 66-70. (in Russian)
38. Ihtijarova G.A. Faktory riska perinatal'nyh oslozhnenij po dannym retrospektivnogo analiza / G.A. Ihtijarova, F.M. Ajupova, G.M. Negmatova // *Pediatrics*. — Tashkent. — 2019. — № 1. — S. 223 — 229. (in Russian)
39. Ushakova R.A. Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i prognoza techenija gepatitov u detej rannego vozrasta / Ushakova R.A., Kovtun O.P., Bejkin Ja.B. — Ekaterinburg.: Izd-vo UGMU, 2018. — 220 s. (in Russian)
40. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Peredacha del'ta-antigena, associirovannogo s virusom gepatita V, shimpanze. *J. Infect*. 1980 maj; 141 (5): 590-602. (in Russian)
41. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, Sagnelli E, Nordenfelt E, Actis GC, Rizzetto M. Zarazhenie del'ta-agentom u hronicheskikh nositelej HBsAg. *Gastrojenterologii*. 1981 dek; 81(6): 992-7. (in Russian)
42. Taghavi SA, Sedighi S, Mehrabani D, Khademolhosseini F. Hepatitis D in Chronic Active Hepatitis B: Prevalence, Liver Enzyme Levels and Histopathology- an Epidemiological Study in Shiraz, Southern Iran, 2003-2004. *Hepat Mon*. 2008; 8(4): 248 — 51.
43. Baranov V.S. Polimorfizm genov, jekogeneticheskie bolezni i prediktivnaja personalizirovannaja medicina / V.S. Baranov // *Zhurn. Jekologicheskaja genetika*. — 2011. — T.IX, № 3. — S. 3-14. (in Russian)
44. Jaling Sun. Svjaz' mezhdju polimorfizmom gena faktora rosta jendotelija sosudov i privychnym nevnashivaniem beremennosti: sistematicheskij obzor i metaanaliz / Jaling Sun, Min Chen, Benju Mao, Hianglin Cheng, Hianping Zhang, Chuanxin Hu // *Zhurnal dlja nepreryvnogo medicinskogo obrazovanija vrachej*. — 2018. — №2. — S. 32-41. (in Russian)
45. Zajcev I.A. Znachenie genotipov virusa gepatita V v klinicheskoj praktike / I.A. Zajcev, I.N. Novak, O.E. Zajceva, V.T. Kirienko // *Aktual'naâ Infektologija*. — 2019. — 7(2). — S. 63-70. (in Russian)
46. Han L, Zhang HW, Xie JX. Ameta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(38): 4321 — 4333.
47. Kramvis A, Clements CJ. Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home deliveries in Africa-Too soon? *Vaccine*. 2010; 28 (39): 6408 — 6410.
48. Su TH, Chen PJ, Chen TC. The clinical significance of occult hepatitis B trans-fusion in Taiwan — a look-back study. *Transf Med*. 2011; 21: 33 — 41.
49. Candotti D, Opare-Sem O, Rezvan H. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus in deferred Ghanaian blood donors with and without elevated alanine amino-transferase. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 715 — 724.
50. Daminov T.A. Kliniko-jepidemiologicheskije aspekty genotipov virusa gepatita V vstrechajushhihsja v Uzbekistane / T.A. Daminov, A.I. Kamilov, L.N. Tujchiev, T.R. Hegaj // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2003. — T. 2., №3. — S. 98-100. (in Russian)
51. Niro GA, Smedile A, Andriulli A, Rizzetto M, Gerin JL, Casey JL. The predominance of hepatitis delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology*. 1997 Mar; 25(3): 728-34.
52. Wu D. Correlation of viral load of Hepatitis B with the gestation period and the development of diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. December 2019; 26 (8): 2022-2025.
53. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 1993 Oct 01; 90(19): 9016-20.
54. Hodzhaeva M. Virus gepatita D v Uzbekistane / M. Hodzhaeva, N. Ibodullaeva, A Hikmatullaeva // *The Lancet Gastroenterology and hepatology*. — 2020. — T. 5, Vypusk 3. — S. 238-240. (in Russian)

---

*Авторский коллектив:*

*Ахмедова Мубарахон Джалиловна* — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: tmainfection@mail.ru

*Ташпулатова Шахноза Абдуллахатовна* — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел.: +998-90-960-90-76, e-mail: tashpulatova.shaknoza@bk.ru

*Ихтиярова Гулчехра Акмаловна* — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института, д.м.н.; тел.: +998-90 718-19-17, e-mail: ixtiyarova7272@mail.ru

*Каримова Мавлуда Турапжановна* — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел.: +998-94-619-45-35, e-mail: tmainfection@mail.ru

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Е.А. Малашёнков<sup>1</sup>, С.В. Гудова<sup>1,2</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>, И.П. Федуняк<sup>1</sup>, Е.Л. Денисова<sup>1</sup>, О.И. Федуняк<sup>1</sup>, Е.А. Горелова<sup>1</sup>, Н.В. Козьмовская<sup>1</sup>, С.С. Першин<sup>1</sup>, Е.А. Чернозёмова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

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

### Novel coronavirus infection (COVID-19) in tuberculosis patients in St. Petersburg

E.A. Malashenkov<sup>1</sup>, S.V. Gudova<sup>1,2</sup>, D.A. Gusev<sup>1</sup>, I.P. Fedunyak<sup>1</sup>, E.L. Denisova<sup>1</sup>, O.I. Fedunyak<sup>1</sup>, E.A. Gorelova<sup>1</sup>, N.V. Kozmovskaya<sup>1</sup>, S.S. Pershin<sup>1</sup>, E.A. Chernozemova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

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

### Резюме

*Цель:* попытка выполнить анализ демографической структуры, клинико-рентгенологических форм туберкулёза и COVID-19, а также течения и исхода заболевания у пациентов с указанной коинфекцией в свете новой и пока малоизученной проблемы взаимного влияния туберкулёза и COVID-19.

*Материалы и методы.* Обследование и лечение проводилось в инфекционно-туберкулёзных отделениях Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Обследованы 63 пациента, выявленные в первые 7 месяцев эпидемии в многомиллионном городе Санкт-Петербурге (Россия). Туберкулёз, подтверждённый общепринятыми бактериологическими и молекулярно-генетическими методами, у всех имел активную фазу течения. Новая коронавирусная инфекция верифицирована положительным тестом полимеразно-цепной реакции на SARS-CoV-2.

*Результаты.* Туберкулёз у 43 больных был обнаружен одновременно с COVID-19, у 20 человек он предшествовал коронавирусной инфекции. Преобладали диссеминированные формы туберкулёза – 50,8%; в 36,5% имело место поражение двух и более органов и систем, что связано с высокой долей (54,0%) ВИЧ-положительных пациентов с продвинутой стадией заболевания. Поражение лёгких при COVID-19 отмечено в 36,5%. Летальным исходом завершились 20,6% случаев коинфекции, приведена структура причин смерти.

*Заключение.* Сделано предположение о возможностиотягощающего влияния туберкулёза на COVID-19 в случае тяжёлых или распространённых форм этих заболеваний. Показано также отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на исход заболевания. Требуется дальнейшие наблюдения для выявления более достоверных взаимосвязей туберкулёза и COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, туберкулёз, ВИЧ-инфекция, коинфекция, структура, исходы, Санкт-Петербург.

### Abstract

*The aim of this work was to attempt to analyze the demographic structure, clinical and radiological forms of tuberculosis and COVID-19, as well as the course and outcome of the disease in patients with this coinfection in the light of a new and still poorly understood problem of the mutual influence of tuberculosis and COVID-19.*

*Material and methods.* Examination and treatment were carried out in the infectious-tuberculosis departments of the Botkin Clinical Infectious Disease Hospital. We examined 63 patients identified in the first seven months of the epidemic in the multimillion city of St. Petersburg (Russia). Tuberculosis, confirmed by conventional bacteriological and molecular genetic methods, had an active phase in all of them. The new coronavirus infection was verified by a positive polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2.

*Results.* Tuberculosis in 43 patients was detected simultaneously with COVID-19, in 20 people it preceded coronavirus infection. Disseminated forms of tuberculosis prevailed - 50.8%; in 36.5%, two or more organs and systems were affected, which is associated with a high proportion (54.0%) of HIV-positive patients with an advanced stage of the disease. Lung damage with COVID-19 was noted in 36.5%. Fatal outcomes ended in 20.6% of cases of coinfection, the structure of the causes of death is given.

*Conclusion.* An assumption was made about the possibility of an aggravating effect of tuberculosis on COVID-19 in the case of severe or widespread forms of these diseases. The negative influence of HIV infection on the outcome of the disease has also been shown. Further follow-up is required to identify more reliable associations between tuberculosis and COVID-19.

**Key words:** coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, tuberculosis, HIV infection, coinfection, structure, outcomes, St. Petersburg.

## Введение

До настоящего времени туберкулёз являлся одним из самых грозных инфекционных заболеваний, распространённым на всех континентах и уносящим ежегодно до 1,5 млн жизней. Благодаря объединённым усилиям государств и медицинских сообществ в последние годы удавалось сдерживать ситуацию и в ряде стран даже добиться снижения заболеваемости и смертности от туберкулёза.

2020 г. принёс человечеству новый вызов в виде пандемии неизвестной ранее болезни — новой коронавирусной инфекции, или COVID-19. Широкое и быстрое распространение этой острой респираторной инфекции привело не только к большим человеческим жертвам, но и к введению в большинстве стран карантинных мероприятий и серьёзных ограничений во многих сферах человеческой деятельности. Экономические кризисы, снижение уровня жизни среди широких слоёв населения всегда неблагоприятно отражались на эпидемиологических показателях туберкулёза, поэтому аналогичного отрицательного влияния на них следует ожидать и сейчас [1, 2].

Пандемия COVID-19 отражается и на повседневной работе медицинских учреждений. Результатом этого стали приостановление профилактических мероприятий по раннему выявлению туберкулёза, рост числа бактериовыделителей и возрастание случаев заражения в эпидемиологических очагах, позднее начало лечения генерализованных и остро прогрессирующих форм туберкулёза. Все эти факторы, как ожидается, приведут к росту заболеваемости и смертности от туберкулёза [3–5].

Если прогнозов об отрицательном влиянии пандемии COVID-19 на эпидемиологические показатели туберкулёза высказано достаточно много, то о том, каково же клиническое взаимодействие этих двух заболеваний при наличии коинфекции, публикаций пока немного.

Одним из самых первых сообщений на эту тему стала статья итальянских авторов, основанная на 49 клинических наблюдениях, выполненных в 8 различных странах мира в первые месяцы пандемии [6]. В описанную когорту были включены 42 больных активным туберкулёзом и 7 — с остаточными посттуберкулёзными изменениями в лёгких. Первый пациент с COVID-19 и посттуберкулёзными изменениями в лёгких был выявлен в Италии 12 марта 2020 г. У большинства (53 %) туберкулёз предшествовал выявлению COVID-19, у остальных оба диагноза были установлены впервые практически одновременно. Несмотря на то, что исследователи выделили подгруппу больных (28,5 %), у которых диагноз COVID-19 был выявлен на несколько дней или даже недель прежде тубер-

кулёза, такую последовательность, видимо, следует считать формальной, и можно говорить лишь о более позднем выявлении туберкулёза, но не о начале заболевания [7].

Авторами проанализированы возраст, социальный статус больных, длительность предшествующего противотуберкулёзного лечения у тех, кто его получал, лекарственная чувствительность возбудителя туберкулёза, клиническая симптоматика, рентгенологическая картина, методы лечения COVID-19, а также уровень летальности (которая составила 12,3%). 83,3% умерших находились в возрасте старше 60 лет и имели хотя бы одно сопутствующее заболевание.

В другом исследовании [8] описанная выше когорта была проанализирована в сравнении с группой из 20 больных такой же коинфекцией, которые последовательно поступили в отдельно взятую больницу, находящуюся в Северной Италии [9]. Во второй группе было больше мигрантов (85,0 против 53,1%), за счёт чего оказались ниже средний возраст, частота сопутствующей патологии и, наконец, летальность (5% против 14,3%).

Встречались также наблюдения единичных клинических случаев коинфекции туберкулёза различных локализаций и COVID-19 [10–13].

**Цель исследования** — изучение демографической структуры, клинико-рентгенологических форм туберкулёзной и новой коронавирусной инфекций при их одновременном развитии, особенностей их диагностики, течения и исхода.

## Материалы и методы

Материалом исследования послужили 63 больных с коинфекцией туберкулёз + COVID-19, последовательно госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина в течение первого полугодия эпидемии новой коронавирусной инфекции. В группу обследуемых включены исключительно пациенты, находившиеся в активной группе диспансерного наблюдения; лица с клиническим излечением туберкулёза или с остаточными посттуберкулёзными изменениями в органах дыхания нами не рассматривались. Методы исследования: рентгенография, компьютерная томография, бактериоскопия, бактериологические исследования с применением твёрдых и жидких (ВАСТЕС) сред, молекулярно-генетические методы (GeneXpert), ПЦР-тест на SARS-CoV-2, клинические и биохимические анализы.

## Результаты и обсуждение

С началом эпидемии новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге все больные COVID-19, у которых одновременно имелись проявления активного туберкулёза или подозрение на

него, направлялись для обследования и лечения в два боксированных инфекционно-туберкулёзных отделения КИБ им. С.П. Боткина. Первый больной коинфекцией туберкулёз + COVID-19 был зарегистрирован в больнице 13 апреля 2020 г.

Среди 63 обследованных пациентов было 47 мужчин (возраст от 24 до 75 лет; средний возраст 44,0 года) и 16 женщин (24 – 86 лет; 47,3 года). Общий средний возраст составил 44,8 года.

42 больных являлись жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 11 – других российских регионов, 8 – гражданами стран ближнего зарубежья, 2 – лицами без определённого места жительства. 43 были переведены из стационаров общего профиля или туберкулёзных больниц, 20 доставлены скорой медицинской помощью или направлены амбулаторной службой.

У большей части – 43 человек (68,3 %) – туберкулёз был выявлен практически одновременно с коронавирусной инфекцией: 35 больных с впервые в жизни выявленным туберкулёзом, 8 – с поздним рецидивом (рис. 1). Внутри этой подгруппы несколько чаще встречались ВИЧ-инфицированные пациенты, находящиеся в 4Б или 4В стадии заболевания, – 53,5 % (23 человека).

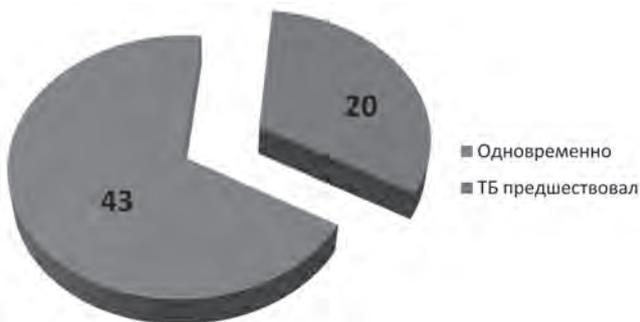


Рис. 1. Последовательность выявления туберкулёза и COVID-19 при сочетанной инфекции, % (n = 63)

Остальные 20 человек (31,7 %) уже наблюдались фтизиатрической службой и получали адекватную туберкулостатическую химиотерапию в туберкулёзных стационарах или противотуберкулёзных диспансерах в течение месяца и более. Многие из них поступили уже с положительной клинко-рентгенологической динамикой в поражённом органе, у части специфический процесс характеризовался фазой рассасывания, а иногда и уплотнения. Двое больных проходили курс химиотерапии после того, как были прооперированы в связи с подозрением на периферический рак лёгкого, в действительности оказавшийся туберкулёзом. ВИЧ-инфицированные составили в этой подгруппе 50,0 % (10 человек).

Во всех случаях коронавирусная инфекция была подтверждена положительным ПЦР-

тестом на SARS-CoV-2. Формальное обнаружение COVID-19 на несколько дней и даже недель ранее, чем у больного был выявлен туберкулёз, очевидно, не должно означать, что он заболел им позже, чем COVID-19. Это говорит лишь о том, что благодаря вирусной инфекции, послужившей поводом для углублённого обследования, удалось выявить торпидно протекавший до этого туберкулёз. Кроме того, интервал между диагностированием COVID-19 и выявлением туберкулёза может удлиниться в тех случаях, когда обширная вирусная пневмония затрудняет визуализацию туберкулёзных очагов и оказывает своего рода маскирующий эффект до тех пор, пока не начнётся её обратное развитие. Интерстициальные изменения в лёгких, присущие вирусному поражению, присутствовали в той или иной степени у 23 пациентов (36,5 %).

Преобладающей (50,8 %) клинко-рентгенологической формой туберкулёза в обследуемой когорте явился диссеминированный (32), в том числе милиарный (2) туберкулёз лёгких. У 23 человек (36,5 %) имелось поражение двух и более органов и систем (т. е. генерализованный туберкулёз), что объясняется значительным числом больных ВИЧ-инфекцией в продвинутой стадии.

Летальные исходы (рис. 2) имели место в 13 (20,6 %) случаях – у 10 мужчин и 3 женщин (средний возраст  $49,3 \pm 4,7$  года), 10 из них переносили ВИЧ-инфекцию в стадии СПИДа. В 12 случаях проведено патолого-анатомическое, в одном – судебно-медицинское исследование, по результатам которых установлено следующее.

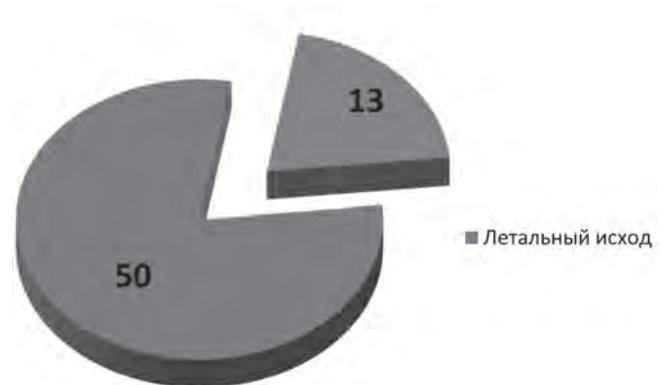


Рис. 2. Доля летальных исходов среди больных коинфекцией туберкулёз + COVID-19, % (n = 63)

Коронавирусная инфекция как основная причина смерти была установлена только у 2 ВИЧ-негативных пациентов с леченым или почти излеченным туберкулёзом (в том числе у 1 – с исключительно внелёгочным поражением), что практически исключает влияние этой сопутствующей патологии на течение и исход COVID-19. Ещё у 1 больного COVID-19 и ВИЧ-инфекция с несколь-

кими вторичными заболеваниями, в том числе туберкулезом, признаны конкурирующими. У всех троих при вскрытии в лёгочной ткани обнаружены признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии.

Комбинированное основное заболевание «ВИЧ, осложнённый распространённым туберкулезом и COVID-19» установлено в 2 случаях. При посмертном исследовании присутствуют как полиорганные туберкулёзные поражения, так и признаки вирусной пневмонии. Подразумевается, что коронавирусная инфекция выступала здесь как конкурирующее заболевание, однако важно отметить, что иммунодефицит у этих лиц (средний уровень CD<sub>4</sub>-лимфоцитов  $30,9 \pm 15,9$  кл./мкл) и степень генерализации туберкулёза были настолько тяжёлыми, что вероятность летального исхода была весьма высока и в отсутствие COVID-19.

У 5 умерших от ВИЧ-ассоциированного туберкулёза коронавирусная инфекция была расценена как сопутствующее заболевание, не имевшее значения в танатогенезе. На вскрытии определялось массивное туберкулёзное поражение органов различной локализации, в то время как проявлений вирусного поражения лёгочной ткани зафиксировано не было.

2 ВИЧ-инфицированных скончались от прочих причин, не связанных напрямую ни с туберкулезом, ни с COVID-19 (неспецифический спондилодисцит с генерализацией гнойной инфекции и отравление психоактивным веществом).

1 больная умерла от туберкулёза, коронавирусная же инфекция оказалась в этом случае лишь посмертной лабораторной находкой.

Только один раз из всех перечисленных случаев туберкулез был обнаружен посмертно: в данном случае гистологическое исследование позволило выявить ограниченную форму верхнедолевого инфильтративного туберкулёза на фоне тотального вирусного поражения лёгких (сочетания COVID-19, пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонии).

Говоря о течении коинфекции туберкулёз + COVID-19, нельзя не заметить, что серьёзное влияние на её исход в описанных случаях имел ВИЧ-статус пациентов (рис. 3).

Как видно из приведённых данных, среди ВИЧ-положительных пациентов с коинфекцией туберкулёз + COVID-19 уровень смертности (30,3 %) был заметно выше, чем среди ВИЧ-отрицательных (10,0 %) ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

По достаточно небольшому количеству вышеприведённых наблюдений довольно сложно однозначно судить о том, какое влияние оказывает туберкулёз на течение новой коронавирусной ин-

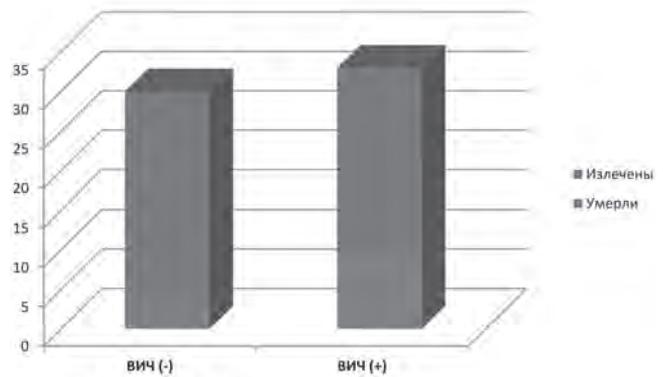


Рис. 3. Доля умерших с коинфекцией туберкулёз + COVID-19 в зависимости от ВИЧ-статуса

фекции. По-видимому, отягощающее влияние активно протекающей туберкулёзной инфекции на COVID-19 возможно только при тяжёлых его формах (генерализованный или диссеминированный туберкулёз органов дыхания) при одновременном тяжёлом течении COVID-19 (распространённое поражение лёгких степени КТ-3–4). Безусловно, ухудшает прогноз присутствие ВИЧ-инфекции в 4Б стадии и выше.

Что касается противоположного воздействия (COVID-19 на туберкулёз), то среднетяжёлые и лёгкие формы остропротекающей коронавирусной инфекции вряд ли способны оказать сколько-нибудь существенное влияние на текущий месяцами туберкулёзный процесс, управляемый химиотерапией и имеющий определённую инерцию. Отдалённые же последствия COVID-19 с точки зрения риска реактивации туберкулёза следует оценивать в более поздние сроки, уже после того, как пациенты, выжившие от COVID-19, покинули стены инфекционного стационара и продолжили лечение в туберкулёзных больницах или перешли под наблюдение амбулаторной фтизиатрической службы.

Полученные данные требуют дополнительного осмысления. Поскольку обследованные больные представляли собой довольно разнородный материал – от прогрессирующих генерализованных форм туберкулёза до рассасывающихся или даже прооперированных процессов, необходимы дальнейшие клинические наблюдения для выявления более достоверных взаимосвязей туберкулёза и COVID-19.

### Литература

1. На фоне пандемии коронавируса поднимается угроза распространения туберкулёза [Internet]. Available from: <http://cgon.rosпотребнадзор.ru/content/63/4408/>.
2. Уроки COVID-19: как не допустить новой эпидемии туберкулёза. Разработка и регистрация лекарственных средств : научно-производственный журнал [Internet]. Available from: <https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/452>.

3. Кучерявая, Д.А. Влияние пандемии COVID-19 на систему оказания противотуберкулёзной помощи населению по состоянию на май 2020 года: данные оперативного мониторинга / Д.А. Кучерявая [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2020. — № 3. — С. 312–326.
4. Стерликов, С.А. Возможное влияние пандемии COVID-19 на эпидемическую ситуацию по туберкулезу / С.А. Стерликов [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. — 2020. — № 2. — С. 191–205.
5. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. *Infusion and Chemotherapy*. 2020; 3: 27-34.
6. Tadolini M, Codecasa LR, Garcia-Garcia JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020; 2001398. doi:10.1183/13993003.01398-2020.
7. Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002105 [https://doi.org/10.1183/13993003.02105-2020].
8. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-40.
9. Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian referense hospital. *Eur Respir J* 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020).
10. Воробьев, А.А. Случай коинфекции туберкулез / COVID-19 у больной в раннем послеоперационном периоде после пневмонэктомии и торакомиопластики / А.А. Воробьев [и др.] // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2020. — № 2. — С. 71–75.
11. He G, Wu J, Shi J, et al. COVID-19 in tuberculosis patients: a report of three cases. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25943. doi:10.1002/jmv.25943
12. Singh A, Gupta A, Das K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis coinfection: double trouble. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-22464/v4
13. Yousaf Z, Khan AA, Chaudhary HA, et al. Cavitory pulmonary tuberculosis with COVID-19 coinfection // ID Cases. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00973
2. Uroki COVID-19: kak ne dopustit novoy epidemii tuberkulyoza. *Razrabotka I registratsiya lekarstvennykh sredstv : nauchno-proizvodstvennyy zhurnal* [Internet]. Available from: https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/452.
3. Kucheryavaya D.A. Vliyaniye pandemii COVID-19 na sistemu okazaniya protivotuberkulyoznoy pomoshchi nasele-niyu po sostoyaniyu na may 2020 goda: dannye operativnogo monitoringa / D.A. Kucheryavaya, S.A. Sterlikov, L.I. Rusakova [et al.] // Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki. — 2020. — № 3. — С. 312–326.
4. Sterlikov S.A. Vozmozhnoye vliyaniye pandemii COVID-19 na epidemicheskuyu situatsiyu po tuberkulyozu / S.A. Sterlikov, I.M. Son, S.S. Sayenko [et al.] // Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki. — 2020. — № 2. — С. 191–205.
5. Todoriko LD, Semianiv IO. Peculiarities of tuberculosis in the COVID-19 pandemic. *Infusion and Chemotherapy*. 2020; 3: 27-34.
6. Tadolini M, Codecasa LR, Garcia-Garcia JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020; 2001398. doi:10.1183/13993003.01398-2020.
7. Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002105 [https://doi.org/10.1183/13993003.02105-2020].
8. Motta I, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Tuberculosis, COVID-19 and migrants: Preliminary analysis of deaths occurring in 69 patients from two cohorts. *Pulmonology*. 2020;26(4):233-40.
9. Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian referense hospital. *Eur Respir J* 2020; in press (https://doi.org/10.1183/13993003.01708-2020).
10. Vorobyov A.A. Sluchay koinfektsii tuberkulyoz / COVID-19 u bolnoy v rannem posleoperatsionnom periode posle pnevmonektomii i torakomioplastiki / A.A. Vorobyov, Ye.Yu. Romanova, M.V. Sinityn [et al.] // Tuberkulyoz i sotsialno-znachimye zabolevaniya. — 2020. — № 2. — С. 71–75.
11. He G, Wu J, Shi J, et al. COVID-19 in tuberculosis patients: a report of three cases. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.25943. doi:10.1002/jmv.25943
12. Singh A, Gupta A, Das K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and pulmonary tuberculosis coinfection: double trouble. DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-22464/v4
13. Yousaf Z, Khan AA, Chaudhary HA, et al. Cavitory pulmonary tuberculosis with COVID-19 coinfection // ID Cases. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00973

## References

1. Na fone pandemii koronavirusa podnimayetsya ugroza rasprostraneniya tuberkulyoza [Internet]. Available from: http://cgon.rosпотребнадзор.ru/content/63/4408/.

## Авторский коллектив:

*Малашёнков Евгений Анатольевич* — врач-фтизиатр Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-85-96, e-mail: malashenkov@mail.ru

*Гудова Светлана Вадимовна* — врач-фтизиатр Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И П. Павлова, к.м.н.; e-mail: sgudova@mail.ru

*Гусев Денис Александрович* — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

*Фегунык Иван Павлович* — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)409-79-97, e-mail: gib30f@mail.ru

*Денисова Елена Леонидовна* — заведующая инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-85-96; e-mail: eldeniso@yandex.ru

*Федуняк Оксана Ивановна* — заведующая инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-50-79, e-mail: oksana.fedunyak@mail.ru

*Горелова Екатерина Алексеевна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-85-96, e-mail: tuhinspb@gmail.com

*Козьмовская Наталья Васильевна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-50-79, e-mail: natasha\_kozmovsk@mail.ru

*Першин Станислав Сергеевич* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-85-96, e-mail: shrivas108@yandex.ru

*Черноземова Елена Александровна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-50-79, e-mail: mgku@mail.ru

## СОХРАННОСТЬ АНТИТЕЛ К КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОМУ ПАРОТИТУ, КРАСНУХЕ И ДИФТЕРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ИДИОПАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

И.В. Фридман<sup>1</sup>, Н.А. Любимова<sup>2,3</sup>, О.В. Голева<sup>1</sup>, Ю.Е. Константинова<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

### Safety of antibodies to measles, mumps, rubella and diphtheria in patients with juvenile idiopathic arthritis

I.V. Fridman<sup>1</sup>, N.A. Lybimova<sup>2,3</sup>, O.V. Goleva<sup>1</sup>, Yu.E. Konstantinova<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infection Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

#### Резюме

**Введение:** вопрос защиты от управляемых инфекций приобрел новую актуальность в связи с установленным Всемирной организацией здравоохранения снижением уровня привитости на фоне пандемии COVID-19. Это создает условия для вспышек и подвергает особому риску пациентов с иммунопатологическими заболеваниями, которые чаще всего не вакцинируются с момента верификации диагноза.

**Цель:** оценить сохранность специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у детей с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от давности вакцинации, длительности заболевания и получаемой терапии.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных привитости 171 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в возрасте  $11,31 \pm 0,31$  года с продолжительностью заболевания к моменту обследования —  $4,69 \pm 0,29$  года, ранее получивших 1–2 прививки против кори, паротита, краснухи и 3–6 прививок против дифтерии. Оценен уровень антител к указанным инфекциям методом ИФА.

**Результаты.** В целом, не имели защитных титров антител к кори 42,1% детей, к паротиту — 19,9%, к краснухе — 9,4% и к дифтерии — 16,4%. Среди 93 вакцинированных и ревакцинированных против кори, паротита, краснухи не имели защитных титров к кори 40,9% (38 детей), паротиту — 13,9% (13 человек), краснухе — 5,4% (5 детей), а среди 78 привитых однократно соответственно: к кори — 43,6% (34 ребенка), к эпидемическому паротиту — 25,6% (20 детей), к краснухе — 14,1% (11). Уровень защищенности от дифтерии был сравним при наличии 3–5 прививок. В зависимости от терапии, которую получали пациенты, выделено 3 группы: 1 — получали метатрексат и глюкокортикостероиды (71 ребенок), 2 — получали различные биологические препараты (82 ребенка) и 3 — не получали терапии (18 детей). Дети 2 группы были в среднем старше ( $12,48 \pm 0,42$  лет), чем в 1 и 3 группах ( $10,04 \pm 0,48$  и  $10,96 \pm 0,96$  лет соответственно), у них достоверно чаще отмечался

#### Abstract

**Introduction.** The issue of protection against vaccine-preventable diseases has acquired new urgency in connection with the decrease in the vaccination rate established by WHO against the background of the COVID-19 pandemic. This creates the conditions for outbreaks and puts patients with immunopathological diseases at particular risk, who are most often not vaccinated from the moment of diagnosis

**Purpose of the study** — to assess the safety of specific antibodies to measles, mumps, rubella and diphtheria in children with JIA, depending on the duration of vaccination, the duration of the disease and the therapy received.

**Materials and methods.** The vaccination rate of 171 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) aged ( $11,31 \pm 0,31$  years) with the duration of the disease at the time of examination was  $4,69 \pm 0,29$  years, who had previously received 1-2 vaccinations against measles, mumps, rubella and 3-6 vaccinations against diphtheria. Antibodies to these infections were determined by ELISA.

**Results.** 42.1% of children had no protective titers of antibodies to measles, 19.9% — to mumps, 9.4% — to rubella and 16.4% — to diphtheria. Among 93 vaccinated and revaccinated patients, there were no protective titers of antibodies to measles — 40.9% (38 children), mumps — 13.9% (13 people), rubella — 5.4% (5 children), and among 78 vaccinated once, respectively: measles — 43.6% (34 children), mumps — 25.6% (20 children), rubella — 14.1% (11). The level of protection against diphtheria was comparable for those who received 3-5 vaccinations. Depending on the therapy, 3 groups were identified: group 1-71 children received metatrexate and glucocorticosteroids, 2-82 children received modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and 18 children without this therapy (Group 3). Children of the 2nd group were on average older ( $12,48 \pm 0,42$  years) than in the 1st and 3rd groups ( $10,04 \pm 0,48$  and  $10,96 \pm 0,96$  years, respectively), they had significantly more frequent systemic variant and polyarthritis (64.6% compared to 36.6% and 16.7%,  $p < 0,001$ ). The number of vaccine doses received by children in all groups before the onset of the disease did not significantly differ.

системный вариант течения или полиартрит (64,6% в сравнении с 36,6% и 16,7%,  $p_{X^2} < 0,001$ ). Число доз вакцин, полученных детьми во всех группах до дебюта заболевания, достоверно не отличалось. Средний уровень антител к кори у детей 2 группы ( $0,32 \pm 0,07$  МЕ/мл) был в 2,8 раз меньше, чем в 3, и достоверно меньше, чем в 1 группе ( $0,78 \pm 0,16$ ,  $Pt=0,009$ ), средняя величина антител к краснухе также была достоверно меньше во 2 группе ( $84,48 \pm 7,34$  МЕ/мл), чем в 1 ( $109,73 \pm 8,09$ ,  $Pt=0,022$ ) и в 3 ( $120,01 \pm 15,42$ ,  $Pt=0,042$ ). Анализ показал, что на сохранность антител, особенно коревых, негативное влияние оказывает длительность заболевания и характер терапии. Дети с сочетанной терапией препаратами анти ФНО, анти ИЛ-6 и анти CD-80 имели более длительный срок заболевания ( $7,5 \pm 0,97$  лет  $Pt=0,00082$  по сравнению с получавшими только анти ИЛ-6 ( $2,9 \pm 0,7$  лет) и анти ФНО терапию ( $6,1 \pm 0,5$  лет) и при сопоставимом числе полученных доз вакцины достоверно меньшую среднюю величину антител и большее число незащищенных.

**Выводы.** Длительность заболевания, отсутствие своевременных возрастных ревакцинаций, наличие сочетанной терапии, направленной на подавление разных механизмов иммунного ответа у детей с ювенильным идиопатическим артритом, являются факторами, увеличивающими число незащищенных среди ранее привитых от управляемых инфекций. Больше всего страдает иммунитет к кори, который утрачивает 40,9% ревакцинированных.

**Ключевые слова:** вакцинация, антитела к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии, дети, ювенильный идиопатический артрит, DMARD терапия.

## Введение

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уделяет особое внимание своевременной вакцинации против управляемых инфекций, так как в связи с пандемией COVID-19 во многих регионах она оказалась нарушена [1]. Это приводит к снижению уровня коллективного иммунитета, что, при сохраняющейся циркуляции возбудителей, создает условия для заболевания не привитых или утративших иммунитет. Дети с аутоиммунными заболеваниями входят в группу риска по тяжелому течению инфекций, в том числе вакциноуправляемых, за счет особенностей иммунного ответа, присущего им и получаемой иммуносупрессивной терапии [2–4]. Однако, как правило, их не прививают с момента установления диагноза, так как врачи боятся активации основного заболевания после прививки, возможной неэффективности вакцинации, развития вакциноассоциированных заболеваний у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [5, 6]. К сожалению, мнение о связи вакцинации с развитием ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) распространено и среди родителей пациентов [7].

В то же время Европейская лига против ревматизма (EULAR) рекомендует вакцинацию пациентов, страдающих аутоиммунными воспалительными ревматическими заболеваниями (AIIRD), в том

The average level of antibodies to measles in children of group 2 ( $0,32 \pm 0,07$  IU/ml) was 2,8 times less than in group 3 and significantly less than in group 1 ( $0,78 \pm 0,16$ ,  $Pt=0,009$ ), the average value of antibodies to rubella was also significantly less in group 2 ( $84,48 \pm 7,34$  IU/ml) than in group 1 ( $109,73 \pm 8,09$ ,  $Pt=0,022$ ) and in group 3 ( $120,01 \pm 15,42$ ,  $Pt=0,042$ ). The analysis showed that the safety of antibodies to antigens of live vaccines, especially against measles, is negatively affected by the duration of the disease and the nature of therapy. Children who received combined therapy with anti-TNF, anti-IL-6 and anti-CD-80 drugs had a longer duration of the disease ( $7,5 \pm 0,97$  years)  $=0,00082$  compared to those who received only anti-IL-6 ( $2,9 \pm 0,7$  years) and anti-TNF therapy ( $6,1 \pm 0,5$  years) and with a comparable number of vaccine doses received, significantly lower average values of antibodies and a larger number of unprotected ones.

**Conclusions.** The duration of the disease, the lack of timely age-related revaccinations, as well as the presence of combination therapy aimed at suppressing various mechanisms of the immune response in children with JIA are factors that lead to an increase in the number of unprotected from controlled infections. Immunity to measles suffers the most – 40.9% of revaccinated people are unprotected.

**Key words:** immunization, antibodies, measles, mumps, rubella, diphtheria, children, juvenile idiopathic arthritis, DMARD therapy.

числе получающих современную терапию болезнь модифицирующими антиревматическими препаратами (DMARDs), для взрослых рекомендации были обновлены в 2019 г. [8], рекомендации для детей пока не обновлялись [9,10].

Общие положения рекомендаций специалистам включают:

- необходимость ежегодно оценивать вакцинальный статус и показания к дальнейшей вакцинации;
- разъяснение пациенту индивидуальной программы вакцинации и совместное принятие решений;
- вакцинацию пациентов с AIIRD преимущественно в период ремиссии заболевания;
- вакцинацию предпочтительно до запланированной иммуносупрессивной терапии, в частности, подавляющей В-клетки;
- безопасность введения неживых вакцин пациентам с AIIRD даже при лечении системными глюкокортикоидами и DMARDs;
- нежелательность применения живых аттенуированных вакцин или большую осторожность при их применении у пациентов с AIIRD.

Наиболее строго рекомендована вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, другие неживые вакцины рекомендуются, как в целом в популяции (вакцинация анатоксинами, против

гепатита В и А, а также против вируса папилломы человека). Люди, находящиеся в окружении пациентов с АИИРД (домашние контакты, медицинские работники), должны быть привиты в соответствии с национальными программами иммунизации, но не должны получать живую полиомиелитную вакцину, а дети, рожденные женщинами, получавшими во вторую половину беременности биологические препараты, не должны вакцинироваться живыми вакцинами до возраста 6 месяцев [8].

В отношении прививок детям EULAR также рекомендует контроль титров антител после проведенной иммунизации и оценку их сохранности на фоне терапии [10].

В нашей стране вакцинацию пациентов с ревматоидным артритом против дифтерии и столбняка начали активно проводить в 1990-е гг. в связи с эпидемией дифтерии, а затем начали вакцинировать против кори и эпидемического паротита. Была показана безопасность и эффективность иммунизации на противовоспалительной терапии и невысоких дозах гормональной терапии [11–13], но в дальнейшем наступил регресс в отношении вакцинации таких пациентов на десятилетия, во многом это связано с изменением характера терапии. В настоящее время ряд исследований [14–16] показали снижение защищенности этих детей от управляемых инфекций по сравнению с общей популяцией, а в связи с отмечавшимся в последнее десятилетие ростом заболеваемости коклюшем, корью, нарастанием числа регистрируемых случаев дифтерии в мире интерес к вакцинации пациентов с ЮИА активизировался. Проведены наблюдения по эффективности вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной, в том числе в нашей стране [17], вакцинами против гриппа, отдельные исследования по введению живых вакцин [18–24]. В нашей стране вопрос полноценной тактики иммунизации против вакциноуправляемых инфекций до настоящего времени не решен. Первым этапом в понимании важности этой проблемы является оценка необходимости иммунизации у ранее прививавшихся пациентов, т.е. сохранность у них ранее приобретенных антител.

**Цель исследования** — оценить сохранность специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у детей с ЮИА в зависимости от давности вакцинации, длительности заболевания и получаемой терапии.

#### Материалы и методы

В 2018 г. проведено ретроспективное когортное исследование совместно Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Санкт-Петербургским государственным педиатрическим медицинским университетом

(СПбГПМУ), направленное на оценку сохранности специфических антител к кори, эпидемическому паротиту, дифтерии, гепатиту В у ранее привитых детей с ЮИА, получающих различную терапию.

На основании информированного согласия родителей в исследование включен 171 ребенок с диагнозом ЮИА в возрасте от 3,7 до 18 лет ( $11,31 \pm 0,31$  года): 105 (61,4%) девочек и 61 (38,6%) мальчик. Средний возраст дебюта ЮИА —  $6,67 \pm 0,29$  лет, продолжительность заболевания к моменту обследования составляла  $4,69 \pm 0,29$  года. Диагноз установлен на основании критериев ILAR (Международная лига ревматологических ассоциаций) в специализированном отделении СПбГПМУ.

Критерии включения в обследование:

1. Информированное письменное согласие родителей.

2. Наличие подтвержденных «Сертификатом о прививках» ф 63/у сведений о прививках: наличие 1 или 2 доз вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита (вакцинация и/или ревакцинация); вакцинация и 1–3 ревакцинации против дифтерии (количество ревакцинаций определяется национальным календарем прививок).

3. Продолжительность терапии не менее 7 недель:  $3,41 \pm 0,5$  года для ГКС (глюкокортикостероиды) и  $3,52 \pm 0,28$  года для МТХ (метотрексат); терапии генно-инженерными биологическими препаратами — ГИБП не менее 2 месяцев ( $2,53 \pm 0,38$  года). В зависимости от терапии все пациенты были разделены на 3 группы (табл. 1):

– 1 группа — 71 пациент, получавший терапию МТХ (у 7 в сочетании с ГКС). Длительность заболевания составила в этой группе в среднем  $3,54 \pm 0,33$  года

– 2 группа — 82 пациента, получавшие терапию биологически активными препаратами, в 80 случаях в сочетании с МТХ и из них в 30 случаях МТХ + ГКС, у одного ребенка ГИБП с ГКС. В данной группе 56 из 82 детей получали препараты, подавляющие функцию фактора некроза опухоли (Этанерцепт (Энбрел) — 32, Адалimumаб (Хумира) — 21 (из них 1 ребенок получал последовательно эти два препарата), 2 детей — Голимумаб и 1 ребенок Инфликимаб); 13 детей получали препараты, влияющие на ИЛ6, — Тоцилизумаб (Актетра), 3 детей лечились Абатацептом (Оренсия), модулирующим ко-стимулирующий сигнал, активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих (CD28), 10 детей получали сочетание 2 препаратов (5 детей Оренсия + Хумира или Энбрел и 5 — Актетра + Хумира или Эмбрел). Длительность заболевания в этой группе была  $5,80 \pm 0,43$  года, что достоверно больше, чем в 1 ( $p = 4,94E-05$ ) и 3 группе ( $p = 0,042$ ). В этой же группе достоверно чаще дети имели полиартрит и тенденцию к более частому проявлению в виде увеита, чем в двух других (табл.1).

## Характеристика обследованных на сохранность антител детей с ЮИА

Группа		Мальчики/ девочки	Возраст на момент обследования (годы)	Возраст дебюта (годы)	Характер заболевания					
					Полиартрит		Олигоартрит		+ Увеит	
№	n				абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	71	22/49	10,04±0,48	6,51±0,46	26	36,6	45	63,4	9	12,7
2	82	30 /52	12,48±0,42	6,67±0,41	53*	64,6	29	35,4	17	20,7
3	18	14 /4	10,96±0,96	7,29±1,01	3*	16,7	15	83,3	0	0
Всего 171		66 /105	11,31±0,31	6,67±0,29	82	47,7	90	52,3		15,1

\*  $pX^2 < 0,001$  (коэффициент сопряженности Пирсона) = 0,274 и 0,348 – сила связи – средняя).  $\chi^2_{pt} = 0,0002$ .

– 3 группа – 18 детей с ЮИА, не получающих терапию указанными препаратами, длительность заболевания в группе 3,67±0,93 года.

Специфические антитела определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и IBL International GmbH (Германия) на базе отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования ДНКЦИБ. Исследование сывороток крови проводилось на иммуноферментном аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «DynexTechnologiesInc» (США). Количественное определение концентраций IgG антител осуществлялось на основе колибровочных кривых, построенных с использованием программного обеспечения «DynexTechnologiesInc» (США).

Проведено по 171 исследованию титров антител к каждому антигену. Исследования уровня антител к кори, паротиту и краснухе проведено в среднем через 7,32±0,38 лет после прививок, антител к дифтерии – через 7,39±1,34 лет.

Минимальные защитные уровни антител определялись в соответствии с указанными в инструкциях к тест-системам показателями и составляли для коревых антител  $\geq 0,18$  МЕ/мл, краснушных  $\geq 25$  МЕ/мл, противодифтерийных  $\geq 0,03$  МЕ/мл. Антитела к эпидемическому паротиту оценивали на основании коэффициента позитивности, достаточный для защиты составляет  $\geq 1,0$ .

Исследование проводили в рамках выполняемой по плану ДНКЦИБ докторской диссертации «Вакцинация детей с иммунопатологическими заболеваниями (клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса и разработка тактики иммунизации)», имеющей одобрение локального этического комитета ДНКЦИБ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (расчет  $X^2$  коэффициента корреляции Пирсона) критериев. Использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних ве-

личин, средней стандартной ошибки. Различия предполагаются достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ привитости, проведенный по прививочным сертификатам детей (ф63/у), показал, что все дети имели в анамнезе вакцинацию против кори и эпидемического паротита – в 1,23±0,06 год, против краснухи – в 1,49±0,11 год. Ревакцинацию против кори и паротита получили 93 ребенка в возрасте 6,22±0,04 года, краснухи – в 6,36±0,24 года. Различие в среднем возрасте вакцинации определялось тем, что прививки против кори и паротита осуществляются дивакциной, а краснухи – монопрепаратом, и некоторые дети получали вакцинацию против краснухи через 1 и более месяцев после прививки дивакциной. Остальные 78 детей не были ревакцинированы: 61 из-за медицинских отводов, а 17 были младше 6 лет, поэтому не могли еще быть привиты по возрасту (ревакцинация по национальному календарю проводится в 6–7 лет). Следует отметить, что 3 детей были ревакцинированы живыми вакцинами уже на фоне приема метатрексата. У одного сохранились антитела только к краснухе, у второго, привитого против кори и паротита, титр антител к эпидемическому паротиту был минимальный; противокоревые антитела не сохранились, у третьего сохранились антитела ко всем трем инфекциям. Соотношение вакцинированных и ревакцинированных детей во всех трех группах было сходным (табл. 2).

Против дифтерии все дети получили не менее 3 прививок в составе препарата АКДС или аналогов, содержащих бесклеточный коклюшный компонент, но идентичных по дифтерийному анатоксину. Первая вакцинация осуществлялась в возрасте 4,39±0,39 месяцев, вторая – в 6,46±0,51 месяцев, третья – в 8,41±0,44 месяцев, первая ревакцинация – в 25,3±1,58 месяцев. У 17 детей было сделано 3 прививки, у 154 остальных от 4 до 6, в зависимости от возраста. Ревакцинацию против дифтерии 1 ребенок получил на фоне терапии ГКС (антитела не сохрани-

Таблица 2

## Число введений вакцины у детей с ЮИА, получавших разную терапию

Группа		Число доз вакцин в анамнезе		
№	n	против кори и паротита	против краснухи	против дифтерии
1	71	1,55±0,06	1,55±0,06	4,48±0,09
2	82	1,49±0,05	1,49±0,05	4,5±0,08
3	18	1,78±0,1	1,78±0,1	4,78±0,16

лись), 12 человек – на фоне терапии МТХ, 4 ребенка – на фоне ГИБП (у всех титры на момент обследования – защитные).

Различий в числе прививок, полученных детьми в группах, в среднем, выявлено не было (см. табл. 2), что позволило на первоначальном этапе рассмотреть средние титры антител и число незащищенных в группах в целом (табл. 3, 4).

Из таблицы 3 видно, что в группе детей, получавших терапию биологически активными препаратами, средний уровень антител к кори, краснухе и дифтерии (в сравнении с 3 группой) был существенно ниже, чем в группах без указанной терапии, а число детей с незащитными титрами антител к кори (достоверно), эпидемическому паротиту и краснухе – больше (см. табл. 4).

Таким образом, группа детей, получавших терапию моноклональными препаратами, была до-

стоверно старше, имела более длительное течение заболевания, существенно чаще протекавшее в виде полиартрита и с клиническими проявлениями увеита. Это, несмотря на одинаковое число доз полученных ранее вакцин, сравнимое с другими группами, возможно, привело к увеличению числа незащищенных в этой группе и снижению среднего уровня титров антител. Чтобы оценить влияние используемого препарата у детей 2-й группы на сохранность антител, было проанализировано число доз вакцин, полученных детьми, средний титр антител и число лиц с незащитными титрами у пациентов, получающих препараты, влияющие на уровень ФНО (56 человек), по сравнению с препаратами, влияющими на ИЛ 6 (13 детей), и с группой получавших сочетанную терапию (13 человек), из которых 10 детей разнонаправленными препаратами (влияющими на CD28 и ФНО, ИЛ6 и ФНО),

Таблица 3

## Средние титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии в группах детей с различной терапией

Группа	n	Средняя величина титров антител против (M±m)			
		кори (МЕ/мл)	эпидемического паротита (КП)	краснухи (МЕ/мл)	дифтерии (МЕ/мл)
1	71	0,78±0,16*	3,34±0,28	109,73±8,09**	0,26±0,03
2	82	0,32±0,07*	2,99±0,27	84,48±7,34**■	0,19±0,03●
3	18	0,89±0,38	2,41±0,46	120,01±15,42■	0,46±0,13●

\*P=0,009, \*\*P=0,022, ■P=0,042, ●P=0,05.

Таблица 4

## Доля серонегативных и детей с незащитными титрами в группах различной терапией ЮИА

Группа		Корь (менее 0,18 МЕ/мл)		Паротит (менее 1,0 КП)		Краснуха (менее 25 МЕ/мл)		Дифтерия (менее 0,03 МЕ/мл)	
№	n	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	71	23*●	32,4	11	15,5	6	8,5	14	19,7
2	82	42*	51,1	20	24,4	10	12,2	12	14,6
3	18	7●	38,9	3	16,7	0	0	2	11,1
Всего	171	72	42,1	34	19,9	16	9,4	28	16,4

\*pX<sup>2</sup>=0,029, ●pX<sup>2</sup>=0,05.

в нее же были включены 3 ребенка с терапией Оренсией (блокатор костимулирующего сигнала Т-клеток CD28) (табл. 5).

Анализ данных таблицы 5 свидетельствует, что дети с большей длительностью заболевания и ранним началом заболевания имели более интенсивную терапию, что определяло отсутствие у них своевременных ревакцинаций живыми вакцинами и достоверно более низкий уровень антител к кори, паротиту, краснухе, так же, как и увеличение числа незащищенных. Однако из 13 детей с терапией, включающей препараты, влияющие как на ИЛ6, так и на ФНО и на СВ80, 4 из 13 имели ревакцинирующую прививку против кори, паротита, краснухи, однако 3 из них были серонегативны к кори и только 2 – к паротиту и 1 человек – к краснухе. Это свидетельствует о том, что, помимо влияния длительности заболевания и, возможно, терапии, важную роль в сохранении поствакцинального иммунитета играют наличие бустерных доз и особенность вакцинного антигена. Интересно, что на иммунитет к дифтерии такого выраженного влияния рассматриваемых факторов выявлено не

было. Таким образом, дети с ЮИА, не имеющие возрастных ревакцинаций против управляемых инфекций, становятся группой, угрожаемой по развитию этих заболеваний.

Хорошо известно, что число введений вакцины влияет на уровень и длительность сохранения антител, процент незащищенных, это и определяет принцип бустерных доз в вакцинопрофилактике. Однако наличие в анамнезе у детей с ЮИА бустерных доз (вакцинация и ревакцинация) способствовало снижению числа серонегативных к паротиту и краснухе и не влияло на число незащищенных против кори. Так, из 93 человек, имеющих 2 прививки, с незащитными или нулевыми титрами к кори было 38 детей (40,9%), к паротиту – 13 (13,9%), к краснухе – 5 (5,4%), а у 78 привитых однократно соответственно: к кори – 34 (43,6%), к эпидемическому паротиту – 20 (25,6%), к краснухе – 11 (14,1%). Следовательно, детям с ЮИА необходимо проводить ревакцинации против паротита и краснухи, как и всем детям, но с учетом выбора времени в связи с проводимой терапией, и разрабатывать индивидуальную тактику

Таблица 5

**Возраст, длительность заболевания, средний уровень антител к кори, паротиту, краснухе, дифтерии и число незащищенных у детей с ЮИА в зависимости от получаемой DMARD терапии**

Показатели	Анти ИЛ-6 терапия n = 13	Анти-ФНО терапия n = 56	Сочетание препаратов n = 13	Pt или PX2
Возраст на момент обследования (лет)	9,8±0,9*1*2	13,1±0,5*1	12,6±0,98*2	*10,004 *20,029
Девочки/мальчики	10 / 3	33 / 23	9 / 4	
Возраст дебюта (лет)	6,9±0,7	6,9±0,5	5,2±0,8	
Длительность заболевания (лет)	2,9±0,7*1*2	6,1±0,5*1	7,5±0,97*2	*10,00082 *20,00091
Число доз вакцин против кори, паротита, краснухи в анамнезе	1,5±0,2	1,5±0,1	1,3±0,1	
Уровень коревых АТ в м\мл	0,63±0,39*	0,32±0,05	0,02±0,01*	0,000002
Число незащищенных к кори (абс./%)	6 46,2%	24* 42,9%	12* 92,3%	pX2 0,002
Уровень АТ к эпидемическому паротиту/КП	3,31±0,63	3,18±0,35*	1,84±0,49*	0,035
Число незащищенных к эпидемическому паротиту (абс./%)	2 15,4%	15 26,8%	3 23,1%	
Уровень АТ к краснухе в МЕ/мл	114,18±23,68	85,34±8,45*	51,14±14,24*	0,0508
Число незащищенных против краснухи (абс./%)	1 7,7%	5* 8,9%	4* 30,8%	pX2 0,036
Число доз вакцин с дифтерийным анатоксином	4,4±0,2	4,6±0,1	4,3±0,2	
Уровень АТ к дифтерии в МЕ/мл	0,19±0,09	0,21±0,04	0,12±0,04	
Число незащищенных к дифтерии (абс./%)	3 23,1%	6 10,7%	3 23,1%	

иммунизации против кори в связи с невысокой эффективностью стандартной схемы вакцинации из двух прививок (вакцинации и ревакцинации). Вакцинация против дифтерии эффективна при применении общих принципов иммунизации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с момента постановки диагноза и особенно назначения DMARDs терапии только в единичных случаях дети с ЮИА получают плановые прививки в соответствии с национальным календарем прививок. Эта ситуация, как отмечалось, характерна для разных стран [14–16]. При этом в последнее десятилетие проводятся отдельные исследования по эффективности и безопасности вакцинации не только неживыми вакцинами, но и живыми аттенуированными препаратами против кори, паротита, краснухи, ветряной оспы. Результаты достаточно разноречивы. В обзоре [10] по эффективности вакцинации детей с ревматическими заболеваниями на фоне ГКС терапии проанализировано 11 статей с участием 401 пациента. При применении ГКС в низких дозах – менее 20 мг/сутки пациенты сформировали «защитные» титры антител к кори. Высокие дозы ГКС в виде монотерапии или в составе комбинированной снижали выработку антител. В то же время другие авторы не отмечают отрицательного влияния MTX и ГКС на иммуногенность вакцины и длительность сохранения антител. Анализ эффективности вакцинации пациентов, получающих ингибиторы ФНО- $\alpha$ , показал, что они имели более низкие титры по сравнению с теми, кто не принимал данные препараты (15 исследований, включающих 296 пациентов). Кроме того, у этих детей отмечалось более быстрое снижение уровня антител. В ряде работ отмечалось, что лечение биологическими препаратами может ускорить снижение уровня антител с течением времени [22–24].

Большинство исследователей едины во мнении о необходимости и безопасности вакцинации против управляемых инфекций детей с ЮИА, находящихся на различной терапии, несмотря на сниженный ответ и более быструю, чем в популяции, утрату антител, что было получено и в ходе нашего исследования. Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что дети с ЮИА утрачивают защитный уровень антител и, при отсутствии бустерных доз вакцин, становятся восприимчивы к управляемым инфекциям. Полученные данные являются основанием для проведения и в нашей стране работ по вакцинации детей с ЮИА вакцинами национального календаря прививок, а не только против пневмококковой инфекции, как это осуществляется сегодня.

### Заключение

Длительность заболевания, отсутствие своевре-

менных возрастных ревакцинаций, наличие сочетанной терапии, направленной на подавление разных механизмов иммунного ответа у детей с ЮИА, являются факторами, увеличивающими число незащищенных среди ранее привитых против кори, эпидемического паротита и, в меньшей степени, против краснухи и дифтерии. Максимально страдает иммунитет к кори, который утрачивают 40,9% ранее ревакцинированных.

Дети с ЮИА должны планомерно обследоваться на сохранность антител к управляемым инфекциям, и при отсутствии защитных титров ревматологи и педиатры должны решать вопрос о проведении ревакцинаций с учетом характера вакцины (живая, неживая) и терапии, которую получает ребенок.

### Литература

1. McNally V. V., Henry H. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Childhood Immunizations: Ways to Strengthen Routine Vaccination *Pediatric Annals*. 2020;49(12):e516-e522 <https://doi.org/10.3928/19382359-20201115-01>
2. Abinun M., J. P. Lane, M. Wood, M. Friswell, T. J. Flood, H. E. Foster Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic/Arthritis *Emerging Infectious Diseases* [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol. 22, No. 10, October 2016
3. Atzeni F. et al. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases // *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. – 2016. – Т. 18. – №. 3-4. – С. 164-167.
4. Giancane G, Swart J, Bovis F *et al*. Risk of Infections in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologic Agents and/or Methotrexate: Results from Pharmachild Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10): 4168–9
5. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.-M., Israeli E., Gatto M., Shoenfeld Y. // Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment // *Autoimmunity Reviews* 2012, 11 p.572–576 [doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.015)
6. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Jin-an Zhang // Vaccinations and Risk of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis *Autoimmunity Reviews* 2017 Jul;16(7):756-765, [doi:10.1016/j.autrev.2017.05.012](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.012)
7. Toussirof É., Bereau M., // Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. // *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 2015, Volume 14, Issue 2, DOI : 10.2174/1871528114666160105113046
8. Furer V, Rondaan C., Heijstek M W, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases/*Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. [doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882)
9. Minden K., Speth F., Huppertz H-I, Borte // Immunization in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases *Z Rheumatol*. 2014 Dec;73(10):878-89 [doi:10.1007/s00393-014-1396-x](https://doi.org/10.1007/s00393-014-1396-x)
10. Groot N., Heijstek M. W., Wulffraat N. M. // Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments *Curr Rheumatol Rep*. 2015; 17(7): Published online 2015 May 30. [doi:10.1007/s11926-015-0519-y](https://doi.org/10.1007/s11926-015-0519-y)
11. Кощеева, Ю.В. Клинико-иммунологическая характеристика дифтерийного вакцинального процесса и специфическое антителообразование у детей с ревматическими заболеваниями : автореф. дисс. ... канд.мед.наук / Ю.В. Кощеева. – СПб., 1998. – 21 с.
12. Харит, С.М. Клинико-иммунологическая характери-

стика вакцинального процесса у детей с иммунопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы : автореф. дисс. ... докт.мед.наук / С.М. Харит. — СПб., 2002. — 42 с.

13. Костинов, М.П. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях : руководство для врачей / М.П. Костинов, А.А. Тарасова. — М.: МДВ, 2009. — 252 с.

14. Намазова-Баранова, Л.С. Анализ вакцинального статуса у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13, № 4. — С. 334–339.

15. Heijstek M., GM van Gageldonk P., AM Berbers G., Wulfraat N/M. // Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study, *Ann Rheum Dis* 2012 Jun;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.

16. Rollet-Cohen V., Mirete J., Dingulu G. et al // Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort // *Clin. Rheumatol.* 2021\$ Jan 13. doi: 10.1007/s10067-020-05553-y. Online ahead of print.

17. Солошенко, М.А. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом / М.А. Солошенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 24–28.

18. Akikusa J. D., Crawford N. W. Vaccination in paediatric rheumatology // *Current rheumatology reports*. — 2014. — Т. 16. — №. 8. — С. 432.

19. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA.* 2013;309:2449–56

20. Szenborn L. Vaccinations in autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Reumatologia*. — 2016. — Т. 54. — №. 6. — С. 275.

21. N/ M. Alfayadh, P/ J. Gowdie, J.D. Akikusa, M.Lee Easton, J.P. Buttery // Vaccinations Do Not Increase Arthritis Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Study of the Relationship between Routine Childhood Vaccinations on the Australian Immunisation // *International Journal of Rheumatology* / 2020 / Volume 2020 | Article ID 1078914 | <https://doi.org/10.1155/2020/1078914>

22. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulfraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):948–54.

23. Borte S. et al. Efficacy of measles, mumps and rubella re-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept // *Rheumatology*. — 2009. — Т. 48. — №. 2. — С. 144-148.

24. S/ Sousa, A. C. Duarte, I. Cordeiro, J. Ferreira, M.J. Gonçalves, T. Meirinhos, T. Martins Rocha, V. C Romão, M. José Santos / Efficacy and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: a systematic review of the literature / *Acta Reumatol Port.* Jan-Mar 2017;42(1):8-16.

25. Uziel Y, Bergonzo VM, Onozo B, et al. Live attenuated vaccines in pediatric rheumatic diseases are safe: multicenter, retrospective data collection. Presented at: Annual European Congress of Rheumatology; June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract OP0205.

26. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi:10.1186/ar4358

## References

1. McNally V. V., Henry H. The Effect of the COVID-19 Pandemic on Childhood Immunizations: Ways to Strengthen Routine Vaccination *Pediatric Annals.* 2020;49(12):e516-e522 <https://doi.org/10.3928/19382359-20201115-01>

2. Abinun M., J. P. Lane, M. Wood, I M. Friswell, T. J. Flood, H. E. Foster Infection-Related Death among Persons with Refractory Juvenile Idiopathic // *Arthritis Emerging Infectious Diseases* [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid) .Vol. 22, No. 10, October 2016

3. Atzeni F. et al. Infections and biological therapy in patients with rheumatic diseases // *The Israel Medical Association journal: IMAJ.* — 2016. — Т. 18. — №. 3-4. — С. 164-167.

4. Giancane G, Swart J, Bovis F et al. Risk of Infections in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients Treated with Biologic Agents and/or Methotrexate: Results from Pharmachild Registry. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10): 4168–9

5. Bijl M., Agmon-Levin N., Dayer J.-M., Israeli E., Gatto M., Shoenfeld Y. // Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment // *Autoimmunity Reviews* 2012, 11 r.572–576 doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015

6. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Jin-an Zhang // Vaccinations and Risk of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis *Autoimmunity Reviews* 2017 Jul;16(7):756-765, doi:10.1016/j.autrev.2017.05.012

7. Toussirot É., Bereau M., // Vaccination and Induction of Autoimmune Diseases. // *Inflammation & Allergy – Drug Targets*, 2015, Volume 14, Issue 2, DOI : 10.2174/1871528114666160105113046

8. Furer V, Rondaan C., Heijstek M W, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215882

9. Minden K., Speth F., Huppertz H-I, Borte S. // Immunization in children and adolescents with rheumatic and musculoskeletal diseases *Z Rheumatol.* 2014 Dec;73(10):878-89 doi: 10.1007/s00393-014-1396-x

10. Groot N., Heijstek M. W., Wulfraat N. M. // Vaccinations in Paediatric Rheumatology: an Update on Current Developments *Curr Rheumatol Rep.* 2015; 17(7): Published online 2015 May 30. doi: 10.1007/s11926-015-0519-y

11. Koshcheeva YU.V. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika differirnogo vakcinal'nogo processa i specificheskoe antiteloobrazovanie u detej s revmaticheskimi zabolevaniyami: Avtoref. Diss.kand.med.nauk, SPb, 1998, 21 s.

12. Harit S.M. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika vakcinal'nogo processa u detej s immunopatologicheskimi zabolevaniyami i porazheniem nervnoj sistemy. Avtoref. Diss.dokt.med.nauk SPb, 2002, 42s.

13. Kostinov M.P. Vакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. /Kostinov M.P., Tarasova A.A. // *Rukovodstvo dlya vrachej.* — М.: МДВ; 2009. — 252 с.

14. Namazova-Baranova L.S. i dr., Analiz vakcinal'nogo statusa u pacientov s yuvenil'nym idiopateskim artritom / Namazova-Baranova L.S., Valieva S.I., Fedoseenko M.V., Novikova D.A., Tkachenko N.E., Gajvoronskaya A.G, Broeva M.I., Kalyuzhnaya T.A., SHahtahtinskaya F.CH., Alekseeva E.I., Isaeva K.B. // *Pediatricheskaya farmakologiya/2016/ tom 13/ № 4, str 334-339.*

15. Heijstek M., GM van Gageldonk P., AM Berbers G., Wulfraat N/M. // Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study, *Ann Rheum Dis* 2012 Jun;71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.

16. Rollet-Cohen V., Mirete J., Dingulu G. et al // Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort // *Clin. Rheumatol.* 2021\$ Jan 13. doi: 10.1007/s10067-020-05553-y. Online ahead of print.

17. Soloshenko M.A. i dr. Profilaktika pnevmokokkovoy infekcii u detej s yuvenil'nyim idiopateskim artritom. /Soloshenko M.A. Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Isaeva K.B., Denisova R.V., Lomakina O.L., Kashchenko E.M., Karasyova A.V. // *Voprosy sovremennoj pediatrii* /2017/ TOM 16/ № 1, str. 24-28 DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691

18. Akikusa J. D., Crawford N. W. Vaccination in paediatric rheumatology // *Current rheumatology reports.* — 2014. — Т. 16. — №. 8. — S. 432.

19. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA.* 2013;309:2449–56

20. Szenborn L. Vaccinations in autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Reumatologia.* — 2016. — Т. 54. — №. 6. — S. 275.

21. N/ M. Alfayadh, P/ J. Gowdie, J.D. Akikusa, M. Lee Easton, J.P. Buttery // Vaccinations Do Not Increase Arthritis Flares in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Study of the Re-

lationship between Routine Childhood Vaccinations on the Australian Immunisation // *International Journal of Rheumatology* / 2020 / Volume 2020 | Article ID 1078914 | <https://doi.org/10.1155/2020/1078914>

22. Heijstek MW, van Gageldonk PG, Berbers GA, Wulfraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: a retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):948–54.

23. Borte S. et al. Efficacy of measles, mumps and rubella re-vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept // *Rheumatology.* — 2009. — Т. 48. — №. 2. — S. 144-148.

24. S/ Sousa, A. C. Duarte, I. Cordeiro, J. Ferreira, M.J. Gonçalves, T. Meirinhos, T. Martins Rocha, V. C Romão, M. José Santos / Efficacy and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: a systematic review of the literature / *Acta Reumatol Port.* Jan-Mar 2017;42(1):8-16.

25. Uziel Y, Bergonzo VM, Onozo B, et al. Live attenuated vaccines in pediatric rheumatic diseases are safe: multicenter, retrospective data collection. Presented at: Annual European Congress of Rheumatology; June 12-15, 2019; Madrid, Spain. Abstract OP0205.

26. Kapetanovic MC, Saxne T, Jonsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R171. doi:10.1186/ar4358

*Авторский коллектив:*

*Фригман Ирина Владимировна — старший*

научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: fridiv@mail.ru

*Любимова Наталья Андреевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-ревматолог, педиатр Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: natali18111989@gmail.com*

*Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; e-mail: golev.ao@mail.ru*

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

*Костик Михаил Михайлович — профессор кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: kost-mikhail@yandex.ru*

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ СЕЗОНЫ 2017–2018 ГГ. И 2018–2019 ГГ.

Д.А. Гужов<sup>1</sup>, Е.А. Елпаева<sup>1</sup>, М.А. Егорова<sup>1</sup>, В.А. Едер<sup>1</sup>, И.Л. Барановская<sup>1</sup>, С.А. Клотченко<sup>1</sup>, И.И. Токин<sup>1</sup>, А.В. Васин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

### Epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring in St. Petersburg during the 2017–2018 and 2018–2019 epidemic seasons

D.A. Guzhov<sup>1</sup>, E.A. Elpaeva<sup>1</sup>, M.A. Egorova<sup>1</sup>, V.A. Eder<sup>1</sup>, I.L. Baranovskaya<sup>1</sup>, S.A. Klotchenko<sup>1</sup>, I.I. Tokin<sup>1</sup>, A.V. Vasin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Polytechnic University of Peter the Great, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель:** сравнительный анализ эпидемиологических данных и клинических характеристик течения острых респираторных инфекций у больных в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг.

**Материалы и методы:** в исследование включено 457 пациентов, находившихся на лечении в клиниках Санкт-Петербурга в 2017–2019 гг. с симптомами острых респираторных инфекций, проведен анализ эпидемиологических данных и клинических характеристик течения заболевания. Методом полимеразной цепной реакции определен вид патогена. Статистический анализ проведен с использованием методов математической статистики при помощи пакета Statistica 10, StatSoft Inc.

**Результаты.** В сезон 2017–2018 гг. было характерно преобладание инфекций, вызванных вирусами гриппа В и А (H3N2). В сезоне 2018–2019 гг. было отмечено большее число случаев острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа, вызванного вирусом гриппа А (H1N1pdm); вирус гриппа В регистрировали в единичных случаях. Характерным симптомом в сезоне 2017–2018 гг. для гриппа А (H1N1pdm) были мышечные боли и боли в горле, для бактериальных инфекций – также боли в горле. Боли в горле и инъекции сосудов склер и мягкого неба достоверно чаще были отмечены в 2017–2018 гг. по сравнению с 2018–2019 гг. Кашель и гиперемия задней стенки глотки были характерными симптомами для острых респираторных вирусных инфекций в 2018–2019 гг.

**Заключение:** рассмотренные два эпидемических сезона характеризовались не только различной частотой острых респираторных инфекций, но и различной частотой их клинических проявлений. Для глобального мониторинга, оценки эффективности лечения и более детального изучения клинических особенностей острых респираторных инфекций целесообразно использовать точные, специфичные и быстрые молекулярно-биоло-

#### Abstract

**Objective:** to analyze the epidemiological and clinical features of acute respiratory infections occurring during the St. Petersburg 2017-2018 and 2018-2019 epidemic seasons.

**Materials and methods:** the study included 457 patients, treated in St. Petersburg clinics from 2017-2019, displaying symptoms of acute respiratory infection (ARI), including evaluation of their clinical histories. Pathogen types were determined by polymerase chain reaction (PCR). Data analysis was carried out using mathematical statistics methods using the Statistica 10 software package (StatSoft Inc.).

**Results:** in this study, we examined the epidemiological and clinical features of acute respiratory infections in St. Petersburg occurring during two epidemic seasons, 2017-2018 and 2018-2019. The 2017-2018 season was characterized by a prevalence of infections caused by influenza B viruses and influenza A subtype H3N2 viruses. In the 2018-2019 season, there was a greater number of acute respiratory viral infections (ARVIs) and infections caused by influenza A subtype H1N1pdm; influenza B virus was detected only in isolated cases. In the 2017-2018 sore throats and muscle aches were a characteristic symptom of influenza A H1N1pdm infections, of bacterial infections – only sore throats. It was shown that throat pain and vasodilation of the scleral and soft palate vessels were significantly more frequent in the 2017-2018 season, compared to the 2018-2019 season. Cough and redness of the posterior pharyngeal wall were hallmark signs of ARVIs in the 2018-2019 season.

**Conclusion:** according to the data, each epidemic season is characterized not only by its own type-specific acute respiratory infection frequencies, but also by different clinical manifestation frequencies. For global monitoring, treatment effectiveness evaluation, and refined study of acute respiratory infection clinical features, it is advisable to use approaches which incorporate accurate, specific, and rapid molecular biological methods capable of identifying a broad range of pathogens.

гические методы с большим количеством определяемых патогенов.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, клиническое течение, грипп.

## Введение

В клинической практике существует соби­ра­тельное понятие «Острые респираторные ин­фек­ции», которое включает заболевания преимущественно верхних дыхательных путей.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают значительную долю в структуре инфекционной заболеваемости человека. В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 случаев ОРИ в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз. Пик заболеваемости респираторными инфекциями наблюдается в период с сентября по май [1, 2]. Следует отметить, что цифры официальной статистики не вполне отражают реальную картину заболеваемости ОРИ. Во-первых, значительное количество случаев инфекции не регистрируются, поскольку пациенты не обращаются в лечебно-профилактические учреждения. Во-вторых, за ОРИ могут принимать заболевания респираторного тракта аллергической и другой этиологии [3, 4].

Несмотря на то, что ОРИ вызываются различными этиологическими агентами (вирусами гриппа и парагриппа, рино-, адено-, коронавирусами, а также бактериями), их объединяет общность путей передачи, особенностей патогенеза, а также клинических проявлений. Характер течения инфекционного процесса определяется сложной системой защитных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции микроорганизмов и их элиминацию [5]. Также стоит отметить, что во время и после перенесенного острого респираторного вирусного заболевания имеет место истощение местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия, и ослабленный организм становится особенно подверженным другим видам инфекции, в частности, бактериальным [3, 5].

**Цель исследования** – сравнительный анализ эпидемиологических данных и клинических характеристик течения острых респираторных инфекций у больных в Санкт-Петербурге в эпидемиологические сезоны 2017 – 2018 гг. и 2018 – 2019 гг.

## Материалы и методы

С целью изучения этиологической структуры ОРИ в эпидемиологические сезоны 2017 – 2019 гг. у 457 взрослых больных, госпитализированных в клинику Санкт-Петербурга, выполнили забор носоглоточных мазков с последующим исследованием на обнаружение генов бактериальных и вирусных патогенов. Носоглоточные мазки со-

**Key words:** acute respiratory infections, clinical course, influenza.

бирали в пробирки, содержащие 3 мл универсальной транспортной среды для вирусов (Транспортные системы СОРАН, Италия). Взятие образцов проводилось в первые сутки госпитализации, но не позднее 7-го дня заболевания. Экстракцию нуклеиновых кислот (НК) возбудителей проводили с применением набора «Рибо-преп» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), реакцию обратной транскрипции – набором реагентов «Реверта-L» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Для выявления НК вирусов гриппа А и В и возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) использовали тест-системы «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс® Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва), основанные на методе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени на приборах Rotor-Gene 6000 («Corbett Research», Австралия) и Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). ДНК *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* определяли методом ПЦР с помощью набора реагентов «АмплиСенс® N. meningitidis/ H. influenzae/ S. pneumoniae-FL» (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). Полученные данные сопоставляли с клиническими характеристиками течения инфекционного процесса у больных.

Для оценки клинико-лабораторных характеристик заболевания все пациенты были разделены на группы в зависимости от выявленного патогена (табл. 1).

## Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, в эпидемиологические сезоны 2017 – 2018 гг. (сезон 1) и 2018 – 2019 гг. (сезон 2) ОРИ наиболее часто были вызваны вирусами гриппа (39% и 31% в сезоне 1 и 2 соответственно). В сезон 1 преобладали инфекции, вызванные вирусами гриппа В (18%) и А(Н3N2) (17%). В сезоне 2 отмечено большее по сравнению с предыдущим сезоном число ОРВИ (9%) и инфекций, вызванных вирусом гриппа А(Н1N1pdm) (17%). Среди ОРВИ негриппозной этиологии в сезоне 1 преобладали риновирусные инфекции (57%). В сезоне 2 отмечено наибольшее распространение риновирусной инфекции (32%), наряду с коронавирусной и парагриппозной инфекцией (32% и 21% соответственно). Случаи аденовирусной, метап-

Таблица 1

## Распределение больных по полу и возрасту в зависимости от выделенного возбудителя ОРВИ

Патоген	2017 – 2018				2018 – 2019			
	Всего, чел.	Муж., чел.	Жен., чел.	Средний возраст	Всего, чел.	Муж., чел.	Жен., чел.	Средний возраст
Грипп А/Н1N1pdm	10	5	5	44,50±20,20	37	22	15	41,08±14,37
Грипп А/Н3N2	39	20	19	37,28±19,18	32	14	18	41,34±18,60
Грипп В	42	21	21	43,81±20,92	–	–	–	–
ОРВИ (не гриппозной этиологии)	14	7	7	49±24	19	14	5	40±19
Бактериальная инфекция	18	11	7	47,11±17,13	22	15	7	39,18±14,86
Микст-инфекции	18	10	8	41,11±19,55	31	19	12	37,94±17,63
ОРИ неустановленной этиологии	95	48	47	45,72±19,74	80	37	43	38,78±18,70
Всего	236	122	114	43,90±19,98	221	121	100	39,56±17,41

Протокол исследования и информирование согласие участника одобрены локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева. Статистический анализ проведен с использованием методов математической статистики при помощи пакета Statistica 10, StatSoft Inc.

невмовирусной, респираторно-синцитиальной вирусной инфекций в течение обоих сезонов были единичны. Бактериальные инфекции были в основном вызваны *Streptococcus pneumoniae* (94%, в сезоне 1 и 91%, в сезоне 2), также регистрировали единичные случаи инфицирования *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae*.

Случаи микст-инфекции преимущественно были вызваны сочетанием *Str. pneumoniae* и вирусов гриппа (78% и 61% в сезоне 1 и 2 соответственно). В сезоне 2 вирус гриппа типа В был идентифицирован только при сочетанном инфицировании с риновирусом. Также выявлены единичные случаи микст-инфекций, вызванных вирусом гриппа типа А и риновирусом, аденовирусом, бокавирусом, респираторно-синцитиальным вирусом в этом сезоне.

Клинические проявления ОРВИ у больных представлены в таблице 2. У всех пациентов при поступлении в стационар ведущим синдромом был интоксикационный. Лихорадка наблюдалась у всех больных гриппом А в сезоне 2, более чем у половины пациентов регистрировали высокую (>39°C) температуру тела в обоих эпидемических сезонах (70% – при гриппе А(Н1N1pdm) и 54% – при А(Н3N2) в сезоне 1 и 68% и 53% – в сезоне 2 соответственно). При гриппе В в сезоне 1 у 98% больных наблюдалась лихорадка, из них фебрильная – у 50%. В сезоне 2 у четверти больных ОРВИ (26%) температура тела была в норме, в то время как в предыдущем сезоне таких случаев не отмечено. Фебрильная лихорадка при ОРВИ была определена у 43% больных в сезоне 1 и у 68% в сезоне 2. Высокая температура тела при бактериальной инфекции наблюдалась у 83%, что статистически значимо выше, чем при гриппе В, гриппе А(Н3N2)

и при ОРВИ неустановленной этиологии (ОРИНЭ) (52%) в сезоне 1. Отмечено, что высокая лихорадка при бактериальной инфекции в сезоне 2 регистрировалась значительно реже (49%) по сравнению с первым сезоном ( $P \leq 0,05$ ).

На головную боль жаловались 100% больных при гриппе А(Н1N1pdm) в эпидемический сезон 1 и 84% – в сезоне 2, при гриппе А(Н3N2) так же у 100% в сезоне 1 и 69% в сезоне 2. В группе ОРВИ головные боли были отмечены у 86% и у 79%, при микст-инфекции у 94% и 87% соответственно в эпидемических сезонах 1 и 2. В группе бактериальной инфекции в эпидемический сезон 1 данный симптом наблюдался у 100% больных, у 91% – в сезоне 2. Статистически значимая разница выявлена при сравнении гриппа А(Н1N1pdm), гриппа А(Н3N2) и ОРИНЭ – в зависимости от эпидемического сезона, а также при сравнении гриппа А(Н3N2) и бактериальной инфекции 2-м сезоне ( $P \leq 0,05$ ).

Миалгии как один из симптомов интоксикации были характерным симптомом при гриппе А(Н1N1pdm) в сезоне 1 (80%), при сравнении с другими группами ( $P \leq 0,05$ ), а также с сезоном 2 (35%). При гриппе А(Н3N2) симптом отмечен в 41% и 34% случаев, при гриппе В у 12 больных (29%) в сезоне 1, при ОРВИ – у 36% в сезоне 1 и в 47% в сезоне 2, при бактериальной инфекции – у 22% и у 45%, при микст-инфекции – в 33% и 42% соответственно. Статистически значимые различия ( $P \leq 0,05$ ) были выявлены между группой гриппа В и группой бактериальной инфекции в сравнении с группой ОРИНЭ в эпидемический сезон 1.

Катарально-респираторный синдром был представлен симптомами соответственно уровню поражения респираторного тракта.

Таблица 2

Клинические проявления ОРВИ у больных

Клинические проявления ОРВИ	ГРУППА 1 – Грипп А (H1N1pdm), % (n =)		ГРУППА 2 – Грипп А (H3N2), % (n =)		ГРУППА 3 – Грипп В, % (n =)		ГРУППА 4 – ОРВИ, % (n =)		ГРУППА 5 – Бактериальные инфекции, % (n =)		ГРУППА 6 – Микст инфекции, % (n =)		ГРУППА 7 – ОРВИ неустановленной этиологии, % (n =)	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
СЕЗОН	80(8)	35(13)	41(16)	34(11)	29(12)	НА	36(5)	47(9)	22(4)	45(10)	33(6)	42(13)	48(46)	43(34)
Мышечные боли	20(2)	30(11)	46(18)	38(12)	45(19)	НА	50(7)	32(6)	33(6)	23(5)	56(10)	35(11)	34(32)	30(24)
Ринит	40(4)	46(17)	54(21)	63(20)	67,5,7 (28)	НА	43(6)	37(7)	333(6)	36(8)	56(10)	55(17)	41 <sup>3</sup> (39)	51(41)
Заложенность носа	100 <sup>2,3,7</sup> (10)*	51(19)*	87 <sup>5,1</sup> (34)	34(11)*	835,1(35)	НА	86(12)	68(13)	100 <sup>2,3,7</sup> (18)*	50(11)*	83(15)*	45(14)*	76 <sup>5,1</sup> (72)*	45(36)*
Боль в горле	100(10)*	86 <sup>1</sup> (32)*	95(37)	88 <sup>1</sup> (28)	95(40)	НА	100(14)	100 <sup>1,2,7</sup> (19)	100(18)	95(21)	94(17)	94(29)	93(88)	914(73)
Гиперемия задней стенки глотки	50*(5)	22*(8)	46*(18)	22*(7)	57(24)	НА	43(6)	37(7)	61*(11)	36*(8)	44(8)	29(9)	54(51)	21(17)
Инъекции сосудов склер и мягкого неба	100(10)*	84(31)*	100(39)*	69 <sup>5</sup> (22)*	98(41)	НА	86(12)	79(15)	100(18)	91 <sup>2</sup> (20)	94(17)	87(27)	96(92)*	86(69)*
Головная боль	90(9)	95(35)	95(37)	88 <sup>1</sup> (28)	98(41)	НА	93(13)	100 <sup>2,6,7</sup> (19)	100(18)	95(21)	89(16)	87 <sup>4</sup> (27)	95(90)	81 <sup>4</sup> (75)
Кашель	10(1)	11(8)	15(6)	22(7)	10(4)	НА	21(3)	11(2)	22(4)	27(6)	28(5)	16(5)	21(20)	14(11)
Саднение за грудной	20(2)	8(3)	21(8)	6(2)	21(9)	НА	14(2)	16(3)	39 <sup>6</sup> (7)*	0(0)*	6 <sup>3</sup> (1)	6(2)	16(15)	10(8)
Региональная лимфаденопатия	30(3)	35(13)	31(12)	28 <sup>4</sup> (9)	24(10)	НА	43(6)	58 <sup>2</sup> (11)	50 <sup>6</sup> (9)	45(10)	17 <sup>5</sup> (3)*	48(15)*	39(37)	40(32)
Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки	40(4)	27(10)	26(10)	34(11)	31(13)	НА	43(6)	47(9)	33(6)	36(8)	28(5)	45(14)	38(36)	35(28)
Хрипы в легких														

Сезон 1 – сезон 2017–2018 гг., сезон 2 – сезон 2018–2019 гг.; 2, 3, 4, 5, 6, 7 – разница достоверна с 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 группой соответственно (P<0,05); \* – разница достоверна при сравнении с сезоном 2018–2019 гг. (P<0,05).

Ринит наблюдался у каждого второго пациента при ОРВИ и микст-инфекции в сезоне 1 и у каждого третьего – в сезоне 2, при гриппе А(Н3N2) – в 46% и 38% случаев соответственно, при бактериальной инфекции – у 33% больных в эпидемический сезон 1 и у 23% – сезоне 2. Статистически значимой разницы не выявлено как при сравнении групп между собой, так и при сравнении эпидемических сезонов.

Заложенность носа чаще наблюдалась при гриппе В (67%) в сравнении с бактериальной инфекцией (33%) и группой ОРИНЭ (41%) в эпидемический сезон 1 ( $P \leq 0,05$ ). При гриппе А(Н1N1pdm) симптом наблюдался у 40% и у 46% больных, при гриппе А(Н3N2) – у 54% и 63%, при ОРВИ – у 43% и у 37% пациентов, при микст-инфекции – у 56% и у 55% в сезонах 1 и 2 соответственно. Заложенность носа в сезоне 2 при течении бактериальной инфекции регистрировалась у 36% больных и у 51% в группе ОРИНЭ.

Боль в горле в эпидемический сезон 1 была отмечена практически в два раза чаще по сравнению с сезоном 2 ( $P \leq 0,05$ ), у 100% больных при гриппе А(Н1N1pdm) – в первый эпидемический сезон и у 51% – во втором сезоне, при гриппе А(Н3N2) – у 87% и 34% больных. Также симптом выявлен в 100% случаев при бактериальной инфекции в сезон 1 и у 50% – во втором сезоне. В группе ОРВИ боли в горле отмечали 86% в сезоне 1 и 68% в сезоне 2, при микст-инфекции у 83% и 45%, соответственно. Статистически значимая разница ( $P \leq 0,05$ ) выявлена при сравнении гриппа А(Н1N1pdm) и бактериальной инфекции с гриппом А(Н3N2), с гриппом В и с группой ОРИНЭ в сезоне 1 (см. табл. 2). Проявления фарингита в виде гиперемии задней стенки глотки были распространенным симптомом, независимо от этиологии ОРИ. Статистически значимая разница была определена при сравнении гриппа А(Н3N2) с ОРВИ, гриппа А(Н1N1pdm) и ОРИНЭ, а также при гриппе А(Н1N1pdm) в зависимости от эпидемического сезона.

Инъекция сосудов склер и мягкого неба регистрировалась у 50% больных при гриппе А(Н1N1pdm) в эпидемический сезон 1 и у 22% – в сезон 2, при гриппе А(Н3N2) – у 46% и 22%, при ОРВИ – у 43% и у 37%, при микст-инфекции – у 44% и 29% соответственно в эпидемических сезонах 1 и 2. Данные симптомы при бактериальной инфекции были отмечены у 61% больных в сезоне 1 и у 36% в сезоне 2. Статистически значимая разница выявлена при сравнении гриппа А(Н1N1pdm) и гриппа А(Н3N2), а также групп бактериальной инфекции в зависимости от эпидемического сезона ( $P \leq 0,05$ ). Различий между группами в пределах одного эпидемического сезона не выявлено.

Увеличение лимфатических узлов шеи на-

блюдалось у 21% больных при гриппе А(Н3N2) в эпидемический сезон 1 и у 6% – в сезоне 2. При гриппе А(Н1N1pdm) лимфаденопатия выявлялась у 20% и 8%, при ОРВИ – у 14% и 16%, при микст-инфекции – в 6% и 6% соответственно в первом и втором эпидемических сезонах. Регионарная лимфаденопатия также выявлена у 39% больных при бактериальной инфекции в сезоне 1, однако не наблюдалась в сезоне 2. Статистически значимая разница выявлена при сравнении бактериальной инфекции с микст-инфекцией в сезоне 1 и при сравнении бактериальной инфекции в зависимости от эпидемического сезона ( $P \leq 0,05$ ).

Кашель был распространенным симптомом во всех группах и был отмечен в 90–100% случаев в эпидемический сезон 1 (см. табл. 2). Статистически значимая разница ( $P \leq 0,05$ ) была определена в эпидемический сезон 2 при сравнении гриппа А(Н3N2) (88%,) с ОРВИ (100%), микст-инфекцией (87%) и с группой ОРИНЭ (81%).

Боль в груди как проявление трахеита являлась неспецифическим симптомом и отмечалась при гриппе А(Н3N2) у 15% больных в эпидемический сезон 1 и у 22% в сезоне 2. При гриппе А(Н1N1pdm) – у 10% и 11%, при ОРВИ – у 21% и у 11% больных, при микст-инфекции у 28% и 16% соответственно сезонах 1 и 2. В группе бактериальной инфекции в эпидемический сезон 1 трахеит выявлен у 22%, и в сезоне 2 – у 27%. Статистически значимой разницы не выявлено как при сравнении групп между собой, так и при сравнении сезонов.

Хрипы в легких также были неспецифическим симптомом. Статистически значимой разницы не определено как при сравнении групп пациентов в зависимости от этиологии, так и при сравнении эпидемических сезонов между собой.

Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки наблюдались у 50% больных при бактериальной инфекции в эпидемическом сезоне 1 и у 45% в сезоне 2, при ОРВИ – у 43% и у 58%, при гриппе А(Н1N1pdm) – у 30% и 35%, при гриппе А(Н3N2) – у 31% и 28%, при микст-инфекции у 17% и 48% в эпидемических сезонах 1 и 2 соответственно. На рентгенограмме при всех ОРИ наиболее часто наблюдались острый бронхит и левосторонняя нижнедолевая пневмония. Статистически значимая разница выявлена при сравнении микст-инфекции и бактериальной инфекции в сезоне 1 и при сравнении ОРВИ и гриппа А(Н3N2) в сезоне 2, а также при микст-инфекции в зависимости от эпидемического сезона ( $P \leq 0,05$ ).

При оценке показателей клинического анализа крови у 43% пациентов с гриппом уровень лейкоцитов, включая нейтрофилы и лимфоциты, оставался в пределах нормы. Лимфопения определена у 26%. Этот показатель статистически значимо от-

личался ( $P < 0,05$ ) при сравнении с бактериальной инфекцией, микст-инфекцией и ОРВИ. У больных с бактериальной инфекцией закономерно отмечено, что почти в половине случаев (51%) наблюдали лейкоцитоз и нейтрофилез на фоне снижения уровня лимфоцитов. Эти данные статистически достоверны ( $P < 0,05$ ) при сравнении с результатами обследования больных гриппом, микст-инфекцией и группой ОРВИ.

При сравнении двух эпидемиологических сезонов 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. было показано, что для первого сезона характерно большое количество случаев инфицирования вирусом гриппа В, в то время как во втором сезоне вирус гриппа В был выявлен лишь в составе сочетанной инфекции с риновирусом в нашем исследовании. Этот факт не позволил сравнить клинические особенности течения данной инфекции в разные эпидемиологические сезоны. Помимо большого числа случаев инфекции гриппа В, в эпидемиологический сезон 1 преобладало инфицирование гриппом А(Н3N2). Для сезона 2 было замечено наибольшее распространение вируса гриппа А(Н1N1pdm), а также увеличение доли инфицирования ОРВИ. У 40% пациентов в сезоне 1 и у 36% в сезоне 2 не удалось определить этиологический агент инфекции. Данный факт, возможно, связан с наличием у пациентов инфекции, диагностика которой в клинических лабораториях не ведется. Однако при исследовании уровня цитокинов и уровня лейкоцитов, а также при оценке клинической картины можно предположить обострение хронических вирусных и бактериальных инфекций на фоне общей интоксикации организма у этих пациентов.

По данным глобальной системы надзора за гриппом (GISRS), в эпидемиологическом сезоне 1 в Санкт-Петербурге преимущественно циркулировали вирус гриппа В Ямагатской линии (18,4%), вирус гриппа А (Н3N2) (14,9%) и вирус гриппа А (Н1N1pdm) (5,1%) [6]. Для сезона 2 было отмечено наибольшее распространение вируса гриппа А (Н1N1pdm) (17%) и А (Н3N2) (25%), а также увеличение доли инфицирования ОРВИ (12,5%) по сравнению с предыдущим эпидемиологическим сезоном. Вирус гриппа В регистрировался в единичных случаях [7]. Эти данные подтверждают результаты, полученные в нашем исследовании.

Оценка показателей крови, используемых как маркеры бактериального воспаления, уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина не всегда помогают в дифференциальной диагностике [8, 9]. В нашем исследовании было показано, что бактериальная инфекция проявляется снижением уровня лимфоцитов при лейкоцитозе и нейтрофилезе, увеличением регионарных лимфатических узлов (39% – в сезоне 1), кашлем (100% – в сезоне 1 и 95% – в сезоне 2), болью в горле

(100% в первом, 50% – во втором сезоне), лихорадкой (83%). При гриппозной инфекции характерно: нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов (43%), кашель (90–98%), миалгии (80% при гриппе А(Н1N1pdm) в сезоне 2), заложенность носа (67% – при гриппе В в сезоне 1), боль в горле (100% при гриппе А (Н1N1pdm) в сезоне 1). При ОРВИ наблюдался нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов (30%), лейко- и нейтрофилез на фоне лимфопении (36%), мышечные боли (47% в сезоне 2), ринорея (50% в сезоне 1), кашель (93% и 100% в 1 и 2 сезонах соответственно), гиперемия задней стенки глотки (100%), изменения на рентгенограмме (58% в сезоне 2).

Для подтверждения диагноза «Грипп» необходимо проведение вирусологического и/или молекулярно-генетического исследования с выделением вируса гриппа или его нуклеиновой кислоты, а сами по себе клинические признаки часто приводят к ошибочной диагностике [5]. В исследовании показано, что статистически значимой разницы между клиническими данными пациентов при большинстве ОРВИ либо не обнаружено, либо специфично для конкретного эпидемиологического сезона.

Для гриппа А(Н1N1pdm) первого сезона были специфичны миалгии и боли в горле по сравнению с другими группами. Для бактериальных инфекций сезона 2017–2018 гг. также были характерны боли в горле. Отмечено, что боли в горле и инъекции сосудов склер и мягкого неба достоверно чаще были отмечены во всех группах в сезоне 2017–2018 гг. по сравнению с сезоном 2018–2019 гг. Кашель и гиперемия задней стенки глотки были характерным симптомом для ОРВИ во сезоне 2018–2019 гг.

### Заключение

В исследовании мы рассмотрели эпидемиологические и клинические особенности ОРВИ в Санкт-Петербурге за два эпидемических сезона: 2017–2018 гг. и 2018–2019 гг. В сезоне 2017–2018 гг. было характерно преобладание инфекций гриппа В и гриппа А(Н3N2), в то время как в сезоне 2018–2019 гг. было отмечено большее число ОРВИ и гриппа А(Н1N1pdm). Вирус гриппа В регистрировался в единичных случаях. В отличие от вирусов гриппа, активно выделяющихся от больных только в период сезонного подъема (с конца декабря до середины апреля), остальные ОРВИ выявляются от больных в течение года, но с разной частотой. По данным исследования, каждый эпидемический сезон характеризуется не только различной частотой ОРВИ, но и различной частотой клинических проявлений. Для глобального мониторинга, оценки эффективности лечения и более детального изучения клинических особенностей

острых респираторных инфекций целесообразно использовать точные, специфичные и быстрые молекулярно-биологические методы с большим количеством определяемых патогенов.

### Благодарности

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (идентификационный номер проекта RFMEFI60417X0180, Соглашение о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий № 075-15-2019-1241 от 10.06.2019 г. (ранее № 14.604.21.0180 от 26.09.2017 г., а также в рамках Государственного задания на проведение фундаментальных исследований 0784-2020-0023).

### Литература

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Рудакова, А.В. Вакцинации против гриппа детей дошкольного возраста в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты применения квадριвалентной вакцины / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1 — С. 92–97.
3. Баранов, А.А. Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения / А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Баркрадзе. — 3-е издание. — М.: Педиатр, 2017. — 304 с.
4. Соминина, А.А. Результаты молекулярной детекции и характеристика вирусов гриппа и других возбудителей респираторных инфекций в России, сезон 2017–2018 гг. / А.А. Соминина // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 4 — С. 473–488.
5. Аитов, К.А. К вопросу о клинике, диагностике и лечении гриппа и ОРВИ / К.А. Аитов // Медицинский совет. — 2015. — №. 2. — С. 33–37.
6. Sominina A. The results of GIHSN study in Saint Petersburg and Ekaterinburg (Russia) in 2017-2018 season / A. Sominina, A. Komissarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, K. Stolyarov, A. Fadeev, D. Danilenko, N. Konovalova, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, S. Smirnova, E. Lelenkova, A. Alimov, A. Vasin // Poster. Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris — 2018.
7. Sominina A. Genetic and clinical results of 2018-2019 GIHSN study in cities of North-Western, Ural and Siberian regions of Russia / A. Sominina, D. Danilenko, A. Komissarov, A. Fadeev, K. Stolyarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, N. Konovalova, M. Bakaev, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, D. Petrov, E. Lelenkova, A. Alimov, O. Kurskaya, A. Shestopalov, D. Lioznov, A. Vasin // Poster Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris -2019
8. Skovbjerg S. et al. High Cytokine Levels in Tonsillitis Secretions Regardless of Presence of Beta-Hemolytic Streptococci

/ S. Skovbjerg, K. Roos, S. Olofsson, M. Lindh, A. Ljung, L. Hynsjö, S.E. Holm, I. Adlerberth, A.E. Wold // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2015. — Т. 35, №. 9. — С. 682-689.

9. Рубис, Л. В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения / Л.В. Рубис // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 34–40.

### References

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Rudakova A.V. Vakcinacii protiv grippa detej doskol'nogo vozrasta v Rossijskoj Federacii: farmakojekonomichekije aspekty primenenija kvadриvalentnoj vakciny / A.V. Rudakova, D.M. Danilenko, D.A. Lioznov, L.S. Karpova, S.M. Harit, E.V. Mikitenko, A.N. Uskov, A.S. Kolbin, L.N. Konovalova, Ju.V. Lobzin // Zhurnal infektologii — 2019. — Т. 11, № 1 — С.92-97.
3. Baranov A.A., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Lihoradjashnij rebenok. Protokoly diagnostiki i lechenija. 3-e izdanie. M.: Pediatr. 2017. 304 c.
4. Sominina A.A. Rezul'taty molekularnoj detekcii i harakteristika virusov grippa i drugih vozбудitelej respiratornyh infekcij v Rossii, sezon 2017–2018 gg. // Infekcija i immunitet — 2018. — Т. 8, № 4 — С. 473–488.
5. Aitov K.A. K voprosu o klinike, diagnostike i lechenii grippa i ORVI / K.A. Aitov // Medicinskij sovet. — 2015. — №. 2. — С. 33-37.
6. Sominina A. The results of GIHSN study in Saint Petersburg and Ekaterinburg (Russia) in 2017-2018 season / A. Sominina, A. Komissarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, K. Stolyarov, A. Fadeev, D. Danilenko, N. Konovalova, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, S. Smirnova, E. Lelenkova, A. Alimov, A. Vasin // Poster. Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris — 2018.
7. Sominina A. Genetic and clinical results of 2018-2019 GIHSN study in cities of North-Western, Ural and Siberian regions of Russia / A. Sominina, D. Danilenko, A. Komissarov, A. Fadeev, K. Stolyarov, M. Pisareva, E. Smorodintseva, N. Konovalova, M. Bakaev, O. Afanasieva, E. Rozhkova, D. Guzhov, D. Petrov, E. Lelenkova, A. Alimov, O. Kurskaya, A. Shestopalov, D. Lioznov, A. Vasin // Poster Annual Meeting of Global Influenza Hospital-based Surveillance Network (GIHSN) Paris -2019
8. Skovbjerg S. et al. High Cytokine Levels in Tonsillitis Secretions Regardless of Presence of Beta-Hemolytic Streptococci / S. Skovbjerg, K. Roos, S. Olofsson, M. Lindh, A. Ljung, L. Hynsjö, S.E. Holm, I. Adlerberth, A.E. Wold // Journal of Interferon & Cytokine Research. — 2015. — Т. 35, №. 9. — С. 682-689.
9. Rubis L. V. Harakteristika vozбудitelej ostryh respiratornyh virusnyh infekcij i znachenie dezinfekcionnyh meroprijatij v preduprezhdenii ih rasprostraneniya // Detskie infekcii. — 2018. — Т. 17, №. 1. — С. 34-40.

### Авторский коллектив:

Гужов Дмитрий Александрович — врач-инфекционист консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-921-978-7471, e-mail: dimas1992@list.ru

Елпаева Екатерина Александровна — старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии и экспрессии рекомбинантных белков Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-921-584-7690, e-mail: elpaevak@gmail.com

*Егорова Мария Алексеевна* — младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-952-386-82-36, e-mail: [marya.egorova@influenza.spb.ru](mailto:marya.egorova@influenza.spb.ru)

*Егер Вероника Анатольевна* — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, PhD; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: [veronika.eder@influenza.spb.ru](mailto:veronika.eder@influenza.spb.ru)

*Барановская Ирина Леонидовна* — младший научный сотрудник лаборатории системной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: +7-953-355-88-20, e-mail: [irina.baranovskaja@influenza.spb.ru](mailto:irina.baranovskaja@influenza.spb.ru)

*Клотченко Сергей Анатольевич* — заведующий лабораторией разработки молекулярных диагностических систем Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-921-375-92-93, e-mail: [sergey.klotchenko@influenza.spb.ru](mailto:sergey.klotchenko@influenza.spb.ru)

*Токин Иван Иванович* — заведующий отделением экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: [ivan.tokin@influenza.spb.ru](mailto:ivan.tokin@influenza.spb.ru)

*Васин Андрей Владимирович* — заведующий отделом молекулярной биологии вирусов Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, и.о. директора института биомедицинских систем и биотехнологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: +7-962-715-95-15, e-mail: [vasin\\_av@spbstu.ru](mailto:vasin_av@spbstu.ru), [andrey.vasin@influenza.spb.ru](mailto:andrey.vasin@influenza.spb.ru)

## НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, А.С. Шеломов, Т.Н. Виноградова

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

### Coronavirus infection in patients with HIV infection, features of the course

E.V. Stepanova, O.N. Leonova, A.S. Shelomov, T.N. Vinogradova

Center for the Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* провести анализ и выявить особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ВИЧ-инфицированных больных.

*Материалы и методы.* Проведен анализ течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у 16 больных с ВИЧ-инфекцией, находившихся на стационарном лечении в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями с апреля по октябрь 2020 г. Всем больным проведено исследование биологического материала из рото- и носоглотки на COVID-19 и поставлен диагноз на основании положительного результата ПЦР.

*Результаты.* У ВИЧ-инфицированных больных с диагностированной коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, установлены признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции (75%), клинические, иммунологические, вирусологические, оппортунистические заболевания и сопутствующая патология (хронические вирусные гепатиты в цирротической декомпенсированной стадии, сердечно-сосудистые заболевания и др.) (94%). Малая выборка больных не позволила с достоверной точностью определить взаимовлияние имеющихся заболеваний и патологий, но, безусловно, множественная коморбидная патология играет роль в развитии тяжелых состояний и неблагоприятных исходов. Представлен клинический случай.

*Заключение.* Выявлены провоцирующие факторы, играющие роль в развитии инфицирования и более тяжелых форм коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов: употребление инъекционных наркотиков, злоупотребление алкоголем, поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) и прогрессирование более ранних стадий (4А), низкое количество CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл), множественная коморбидная патология (ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, сопутствующая патология, особенно хронические поражения печени в стадии декомпенсированного цирроза), отсутствие терапии, прерванная антиретровирусная терапия, множественные смены схем, отсутствие профилактики оппортунистических заболеваний). У больного с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В с множественной коморбидностью установлена возможность длительной персистенции коронавируса COVID-19 с получением положительных и отрицательных результатов в течение

#### Abstract

*Purpose.* Analyze and identify the features of the course of the new coronavirus infection (COVID-19) in HIV-infected patients.

*Materials and methods.* An analysis of the course of coronavirus infection (COVID-19) was carried out in 16 patients with HIV infection who were hospitalized at the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases from April to October 2020. All patients underwent a study of biological material from the oropharynx and nasopharynx for COVID-19 and diagnosed based on a positive PCR result.

*Results.* In HIV-infected patients with diagnosed coronavirus infection caused by COVID-19, signs of progression of HIV infection, clinical, immunological, virological (75%), opportunistic diseases and comorbidities (chronic viral hepatitis in the cirrhotic decompensated stage, cardiovascular diseases and others) (94%). A small sample of patients did not allow to determine with reliable accuracy the mutual influence of existing diseases and pathologies, but, of course, multiple comorbid pathologies play a role in the development of severe conditions and unfavorable outcomes. A clinical case is presented.

*Conclusion.* The provoking factors have been identified that play a role in the development of infection and more severe forms of coronavirus infection caused by COVID-19 in HIV-infected patients (injecting drug use, alcohol abuse, late stage of HIV infection (4B, 4C) and progression of earlier stages (4A), a low number of CD4 lymphocytes (less than 200 cells /  $\mu$ l), multiple comorbid pathology (HIV infection, opportunistic diseases, comorbidities, especially chronic liver damage in the stage of decompensated cirrhosis), absence, interrupted antiretroviral therapy, multiple changes of regimens, absence prevention of opportunistic diseases). A patient with HIV infection at ART. 4B with multiple comorbidity, the possibility of long-term persistence of the COVID-19 virus coronavirus with positive and negative results for more than 2 months and later development of lung damage caused by COVID-19 was established.

более 2 месяцев и позднее развитие поражения легких, вызванного COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, ВИЧ-инфекция, коморбидные состояния, хронический вирусный гепатит.

**Введение**

В конце 2019 г. весь мир столкнулся с новой инфекцией, вызванной неизвестным ранее штаммом коронавируса человека SARS-CoV-2. На сегодняшний день новая коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой глобальную проблему человечества, характеризуется высоким уровнем заболеваемости, относительно высокой летальностью, которая, по данным разных исследований, колеблется в широких пределах (от 0,5 до 15%) [1 – 3].

Потепление климата, изменение окружающей среды, увеличение плотности населения и другие факторы провоцируют появление инфекционных болезней, о которых никто ранее не знал, а высокая миграционная активность населения способствует распространению их по всему миру. По прогнозам ООН, к 2050 г. население планеты достигнет 10 миллиардов человек. Это значит, что процессы миграции и урбанизации еще более ускорятся. Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») уже вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения.

**Key words:** COVID-19, HIV infection, comorbid conditions, chronic viral hepatitis.

На конец ноября 2020 г. количество зараженных COVID-19 в мире составило 60 973 636 человек, выздоровело – 39 069 813, умерло – 1 432 047 человек (рис. 1). В России число заболевших людей за тот же период составило 2 187 990 человек (на 26.11.2020 г.) (рис. 2), выздоровело 1 685 492 человек, умерло 38 062 человека.

В процессе эпидемии стало ясно, что нам еще предстоит изучение особенностей этой эпидемии. Новые вирусы будут появляться, и это неотъемлемая часть нашего мира. Человечество должно научиться противостоять этим угрозам. Отсутствие значимого коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 однозначно указывает на то, что возбудитель продолжит свою циркуляцию в восприимчивой популяции. Такие ведущие международные организации, как ВОЗ, Центр по контролю за заболеваемостью (США) и Европейское региональное бюро ВОЗ, предупредили о последующих волнах распространения SARS-CoV-2 [4].

В соответствии с Постановлением Правительства РФ новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, включена в перечень заболева-

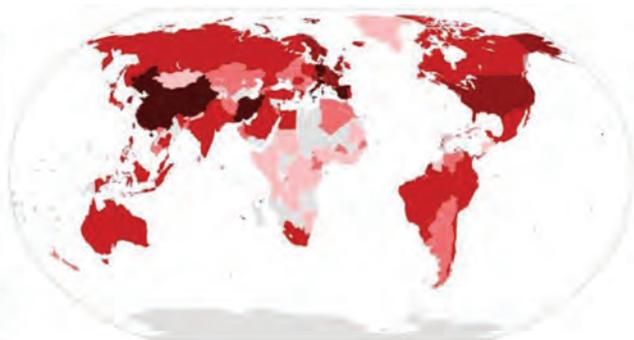


Рис. 1. Количество людей в мире, зараженных COVID-19, на конец ноября 2020 г. (источник <https://yandex.ru/covid19/stat>)

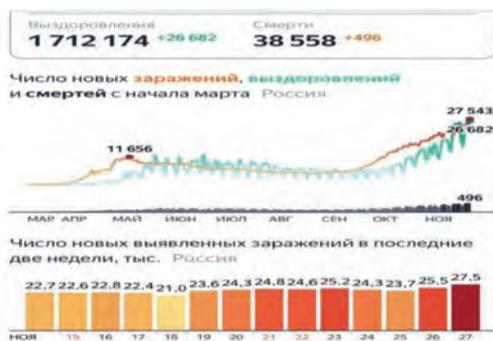


Рис. 2. Количество людей в РФ, зараженных COVID-19 на конец ноября 2020 г. (источник <https://yandex.ru/covid19/stat>)

ний, представляющих опасность для окружающих (Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66). Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с приказом Минздрава России от 19.03.2020 г. № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19» (в редакции приказов Минздрава России от 27.03.2020 г. № 246н, от 02.04.2020 г. № 264н, от 29.04.2020 г. № 385н, от 18.05.2020 г. № 459н, от 29.05.2020 г. № 513н, от 07.07.2020 г. № 685н, от 27.08.2020 г. № 905н, от 15.09.2020 г. № 982н, от 01.10.2020 г. № 1062н).

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — это острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом вируса из рода коронавирусов SARS-CoV-2, с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым путями передачи. Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), обуславливающего риск летального исхода. У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоемболиями, поражаются также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможно развитие сепсиса и септического шока [5].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 относится к семейству Coronaviridae, подсемейству Orthocoronavirinae, роду  $\beta$ -коронавирусов. Учитывая высокую патогенность, вирусы SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности. Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2).

С начала развития эпидемии появились исследования по вопросу течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией, которые носят наблюдательный и описательный характер. Доказательных исследований в этой области пока нет, идет накопление данных [6–10].

**Цель исследования** — провести анализ и выявить особенности течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у ВИЧ-инфицированных больных.

## Материалы и методы

В стационаре Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центре СПИД) проходят лечение пациенты с ВИЧ-инфекцией и хроническими вирусными гепатитами. Стационар рассчитан на 180 коек + 5 коек отделения анестезиологии и реанимации. С апреля по октябрь 2020 г. в стационаре Центра СПИД прошли лечение 2014 пациентов.

В приемном отделении стационара пациентам, поступившим по экстренным показаниям, проводился забор биологического материала из рото- и носоглотки на COVID-19 (Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 23.06.2020 г. № 437-р). В отдельных случаях по показаниям обследование выполнялось в период пребывания больного в стационаре.

За время исследования (апрель — октябрь 2020 г.) у 16 больных с ВИЧ-инфекцией, поступивших в стационар Центра СПИД, была выявлена новая коронавирусная инфекция (положительная ПЦР на COVID-19), преимущественный период выявления май — июнь (69%). Больным проводилось общее обследование (согласно стандартам обследования больного с ВИЧ-инфекцией, Приказ МЗ РФ от 09.11.12 г. № 758), пульсоксиметрия с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Установленные отклонения от нормы в биохимических и клинических анализах у пациентов были связаны с рядом причин: ВИЧ-инфекцией, развитием тяжелых оппортунистических заболеваний, хроническими вирусными гепатитами с декомпенсированным циррозом и коронавирусной инфекцией. В связи с тяжестью состояния, нарастающей дыхательной недостаточностью в отделение реанимации было переведено 5 пациентов.

После получения подтверждения диагноза COVID-19 (положительный тест ПЦР) все больные были переведены в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина.

## Результаты и обсуждение

Из 16 ВИЧ-инфицированных пациентов женщин было 6 (37,5%), мужчин — почти в 2 раза больше (10 — 62,5%). Средний возраст пациентов составил  $\pm 48,4$  лет. Половой путь заражения ВИЧ-инфекцией имели только 3 (19%) больных, остальные пациенты заразились при внутривенном употреблении наркотических веществ. На момент поступления активная зависимость от наркотиков была у 5 больных, 6 человек злоупотребляли алкоголем, у 2 человек отмечалась зависимость от психотропных веществ и алкоголя. Таким образом, у 81% пациентов выявлены такие провоцирующие

факторы, как употребление наркотиков и злоупотребление алкоголем, что усугубляло тяжесть течения основного заболевания. Из 16 пациентов 12 (75%) больных сообщили о курении.

Длительность ВИЧ-инфекции у анализируемых больных в среднем составляла  $8,3 \pm 2,3$  лет. Более 15 лет о своем заболевании знали 3 больных, которые не обращались за медицинской помощью в Центр СПИД и впервые обратились к врачам, когда у них появились жалобы в связи с тяжелыми оппортунистическими инфекциями. У 8 (50%) больных была диагностирована 4В стадия, у 2 (12,5%) – 4Б стадия. У 6 человек (37,5%) была диагностирована стадия 4А. Из 10 больных на стадиях 4Б-В в 5 случаях установлена неполная ремиссия, у 5 – прогрессирование.

Из 16 больных среднее количество CD4-лимфоцитов составило  $\pm 226,9$  (16,9%) кл/мкл. Количество CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл выявлено у 7 пациентов (44%), из них менее 100 кл/мкл – у 5. При этом следует обратить внимание на то, что процентное содержание CD4-лимфоцитов было снижено у 12 человек (75%), менее 14% – у 9 человек.

Средняя вирусная нагрузка ВИЧ составила 135 694,75 копий/мл (100 тыс. коп/мл и более – у 5 человек). У больных на стадиях 4В и 4Б количество CD4-лимфоцитов было значительно ниже, а вирусная нагрузка (количество РНК ВИЧ) значительно больше, чем на стадии 4А (табл. 1).

Таблица 1

**Количество CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ у больных с коронавирусной инфекцией в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции**

Показатель	Стадии ВИЧ-инфекции	
	4А (n=6)	4Б, 4В (n=10)
Количество CD4 лимфоцитов, кл/мкл	427,5	170,3
Количество РНК ВИЧ, копий/мл	8 318,75	101 390,7

Пневмония, связанная с COVID-19, была выявлена у 4 (25%) пациентов, из них 3 имели стадию ВИЧ-инфекции 4В.

В результате обследования в период госпитализации в стационаре Центра СПИД у исследуемых ВИЧ-инфицированных больных были диагностированы оппортунистические заболевания (табл. 2).

Следует отметить, что пациенты не получали профилактику оппортунистических инфекций до госпитализации в соответствии с протоколами и стандартами в связи со сниженными показателями количества CD4-лимфоцитов.

Таблица 2

**Оппортунистические заболевания, выявленные у пациентов, находящихся на стационарном лечении в Центре СПИД (n=16)**

Оппортунистическое заболевание	Абсолютное количество (n=16)	%
Орофарингеальный кандидоз	11	68,8
Кандидоз пищевода	4	25,0
Генитальный кандидоз	1	6,2
ВИЧ, менингоэнцефалит, энцефалит	4	25,0
Токсоплазмоз головного мозга	1	6,2
Менингоэнцефалит (токсоплазмоз головного мозга + вирусная инфекция Эпштейна – Барр)	1	6,2
Энцефалопатия смешанной этиологии (ВИЧ + токсическая)	5	31,2
Полинейропатия (ВИЧ)	1	6,2
Туберкулез генерализованный, туберкулез генерализованный с контрактурой левой нижней конечности (в анамнезе)	2	12,4
ДМТ более 10% (ВИЧ-ассоциированный)	6	37,5
ЦМВ-пневмонит	1	6,2
Увеит ЦМВ-этиологии	1	6,2
Анемия ВИЧ-ассоциированная	10	62,5
Тромбоцитопения ВИЧ-ассоциированная	6	37,5

Сопутствующая патология выявлена практически у всех обследованных больных (табл. 3).

Все больные имели множественную коморбидность, включая ВИЧ-инфекцию, коронавирусную инфекцию (COVID-19). Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) диагностирован у 75% пациентов, из них у 3 – в цирротической стадии декомпенсации, класс С по Чайлд – Пью, что осложняло течение и ВИЧ-инфекции, и COVID-19; алкогольную болезнь печени имели 3 человека, в том числе 1 – в стадии декомпенсированного цирроза. Заболевание сердечно-сосудистой системы диагностировано у 25% пациентов, из которых острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе перенесли 3 больных. У половины больных выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта. Множественная коморбидность, с учетом сопутствующих хронических заболеваний, может быть провоцирующим фактором в развитии коронавирусной инфекции и прогрессировании на этом фоне ВИЧ-инфекции. Так, рентгенологические изменения в виде интерстициальной пневмонии были установлены у 4 пациентов на фоне: туберкулеза кишечника (КУМ+) и диссеминированного туберкулеза в анамнезе (от 2018 г.) – у 1 пациента; микоза пи-

щевода — у 1; анемии, ВИЧ-энцефалопатии смешанного генеза — у 2 больных; снижения массы тела более 10% — у 2 пациентов; хронического вирусного гепатита, алкогольного гепатита — у 3, из которых у 2 больных — в цирротической стадии декомпенсации.

Таблица 3

**Сопутствующая патология у пациентов, находящихся на стационарном лечении в Центре СПИД (n=16)**

Сопутствующее заболевание	Абсолютное число (n = 16)	%
Хронический вирусный гепатит С Из них: цирротическая стадия, декомпенсация	12 3	75,0
Сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ИБС, ОНМК, ЦВБ)	4	25
Заболевание желудочно-кишечного тракта (хронический калькулезный холецистит, хронический гастрит, дуоденит, обострение, панкреатит и др.)	8	50,0
Заболевания нервной системы (нейропатия, посттравматическая нейропатия, парез стопы, гемипарез)	3	18,8
Дерматологические заболевания в стадии обострения (псориаз, себорейный, атопический дерматит)	4	25
Алкогольная болезнь печени, в том числе в стадии цирроза	3/1	18,8
Сахарный диабет	2	12,5
Новообразование печени	1	6,3
Другие (гематома, абсцессы, ДДЗП, пиелонефрит)	2	12,5

Из предварительных наблюдений известно, что примерно у 18% пациентов коронавирусная инфекция, вызываемая COVID-19, имеет тяжелое или крайне тяжелое течение [5], у 80% — легкие формы или отсутствие симптомов заболевания. Первыми признаками COVID-19 могут быть жалобы на: лихорадку, слабость, утомляемость, головную боль, першение в горле, кашель, затрудненное дыхание. Аналогичные жалобы могут иметь и пациенты с ВИЧ-инфекцией в стадиях 4Б — 4В, при наличии оппортунистических заболеваний, включая и поражения легких (пневмоцистная пневмония, ЦМВ-пневмонит, туберкулез и др.). Это затрудняет диагностику коронавирусной инфекции, особенно при отрицательном результате обследования пациента на COVID-19.

Из жалоб, которые предъявляли анализируемые пациенты, наиболее частыми были: лихорадка (62,5%); кашель (21%), одышка (1%), головная боль

(7%), артралгия/миалгия (4%) и боль в горле (5%). О нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея) сообщили 3% больных. Жалобы на аносмию предъявляли 2% пациентов. Легкая форма коронавирусной инфекции наблюдалась у 7 больных, среднетяжелая — у 7, тяжелая — у 2 пациентов. Среднетяжелая и тяжелая формы развивались у больных на фоне следующих состояний: ВИЧ-инфекция 4В стадия (4); 4А стадия в фазе прогрессирования без АРТ (2), декомпенсированный цирроз печени (4), злоупотребление алкоголем и активное употребление наркотиков (8).

Из 16 ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусная терапия (АРТ) не назначалась 3 больным. Это были больные, у которых установлена стадия 4А, прогрессирование, диспансеризацию пациенты не проходили, ВИЧ-инфекция была выявлена более 15 лет назад (2 чел.), злоупотребляли алкоголем и находились вне поля зрения врачей. В течение диспансерного наблюдения АРТ назначалась 12 больным, но больные принимали ее неприверженно или бросали самостоятельно и на момент поступления в стационар находились без терапии: имели множественные смены препаратов в связи с неприверженным приемом или побочными эффектами, перерывы в лечении — 7 пациентов; прервали терапию — 3 больных, 2 пациентам АРТ была назначена поздно (перед самой госпитализацией или в период госпитализации) на поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, В). И только 1 больной регулярно принимал терапию и на момент поступления в стационар находился в ремиссии по ВИЧ-инфекции. Отсутствие антиретровирусной терапии, нерегулярный прием может оказывать влияние на утяжеление состояния больного.

Из 16 пациентов умерли 3 (1 больной в стационаре Центра СПИД, 2 — в КИБ им. С.П. Боткина).

Пациент, умерший в стационаре Центра СПИД — мужчина, 47 лет.

Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, цирротическая стадия, класс С по Чайлд — Пью. ВИЧ-инфекция стадия 4А фаза прогрессирования без АРТ. Энцефалопатия смешанного генеза (ВИЧ + токсическая). Подозрение на новую коронавирусную инфекцию средней тяжести. Левосторонняя интерстициальная пневмония. ДН1 ст.

Патолого-анатомический диагноз: 1.Новая коронавирусная инфекция COVID19 (ПЦР от 31.08 полож.) U07.1. Диффузное альвеолярное повреждение легких 2. Хронический вирусный гепатит С с исходом в мелкоузловой цирроз печени класс С по Чайлд — Пью V18.2. ВИЧ-инфекция стадия 4А фаза прогрессирования без АРВ. Энцефалопатия смешанного генеза (ВИЧ + токсическая).

2 больных умерли после перевода в КИБ им. С.П. Боткина: один — с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В и оппортунистическими заболеваниями, двусторонней интерстициальной пневмонией, вследствие коронавирусной инфекции, второй — активный потребитель внутривенных наркотиков, от тромбоза аортального клапана, эмболически-септического менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции 4В стадии, хронического вирусного гепатита С.

Представляем случай пациентки с ВИЧ-инфекцией и коронавирусной инфекцией (COVID-19), которая проходила лечение в стационаре Центра СПИД.

Больная К., 44 года. ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 г. Состоит на учете в Центре СПИД с 2014 г. Путь заражения — парентеральный (употребление ПАВ до 2019 г.). ХВГС с 2006 г.

В 2017 г. перенесла генерализованный туберкулез: туберкулезный менингоэнцефалит; диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации; туберкулез грудины, осложненный абсцессом передней грудной стенки; туберкулез мезентериальных лимфоузлов — лечилась в КИБ им. С.П. Боткина до марта 2018 г. С 2017 г. назначена антиретровирусная терапия: ламивудин + тенофовир + эфавиренз. К лечению не была привержена, принимала с перерывами.

Ухудшение по туберкулезу с августа 2018 г. — появилась свежая инфильтрация в легких, увеличился нижний парапарез, была госпитализирована в Городскую туберкулезную больницу № 2. В октябре 2018 г. впервые выявлено объемное образование правой лобной доли головного мозга с развитием вторичной эпилепсии и генерализованными судорожными приступами.

На фоне приема АРВТ до 2019 г. активно употребляла наркотические вещества.

17.10.2019 г. больная упала, потеряв сознание, отмечалось нарушение речи. Проходила лечение в Елизаветинской больнице с диагнозом: ушиб головного мозга с формированием острой субдуральной гематомы на фоне хронической субдуральной гематомы над левой лобной и височной долями. Дислокационный синдром (оперативное лечение 18.10.2019 г.).

В марте 2020 г. поступила в стационар Центра СПИД для проведения планового обследования.

При поступлении состояние средней тяжести, пациентка не может себя обслуживать вследствие последствий заболевания головного мозга, а также перенесенной травмы правой голени.

При обследовании:

— количество CD4-лимфоцитов — 7% — 110 кл/мкл; ПЦР ВИЧ — 27 943 коп/мл;

— в клиническом анализе крови: гемоглобин — 137 г/л; эритроциты — 4,97; лейкоциты — 4,29 тромбоциты — 47;

— в биохимическом анализе крови: глюкоза — 5,38 ммоль/л; АЛАТ — 41 е/л; АсАТ — 44 е/л; креатинин — 55 мкмоль/л; мочевина — 3,5 ммоль/л;

— УЗИ брюшной полости: эхопризнаки спленомегалии. ЭКГ без существенных патологических изменений;

— рентгенография легких: очаговых и инфильтративных изменений в легких не определяется. Легочный рисунок не изменен. Корни структурны. Сердце, аорта, легочная артерия без особенностей. Диафрагма обычно расположена, синусы свободны.

В связи с вирусологической неэффективностью 07.05.2020 г. была проведена смена схемы АРТ, больной назначено: ламивудин/зидовудин + атазанавир 300 мг/ритонавир.

Была осмотрена специалистами: окулист, невролог, терапевт, дерматолог, хирург. Проведена спинно-мозговая пункция. Патологии не установлено.

Состояние больной на протяжении всей госпитализации было стабильным. Температура не повышалась. В мае на рентгенограмме легких отмечалось некоторое усиление легочного рисунка, на томограмме — некоторое увеличение правого корня легкого. Химиопрофилактика по туберкулезу не проводилась в связи с отсутствием показаний.

Больная находилась в отделении паллиативной медицины, была поставлена на очередь в отделение сестринского ухода.

19.06.2020 г. пациентке был взят мазок на COVID-19 в связи с наличием контакта (12.06. — контакт с больной в палате с коронавирусной инфекцией). Мазок оказался положительным, и пациентка была переведена в специализированный стационар для лечения больных с коронавирусной инфекцией — КИБ им. С.П. Боткина с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, U07.1. вирус идентифицирован».

Перед переводом состояние больной было относительно удовлетворительным, стабильным. Жалоб активно не предъявляла. Температура тела не повышалась. Одышки не было (ЧД — 16 в мин). Аускультативно хрипы не выслушивались, дыхание было жестким. АД-115/87 мм рт. ст, ЧСС — 76 ударов в мин. SpO<sub>2</sub> — 99%. Рентгенография легких без патологии. CD4 — 6%, 55 кл/мкл; ПЦР ВИЧ — 112 коп/мл.

В течение 2 месяцев (с 29.06 по 20.08.2020 г.) больная находилась на лечении в КИБ им. С.П. Боткина. Во время госпитализации у больной ухудшилось состояние, появилась дыхательная недостаточность. 17.07.2020 г. на КТ легких — картина двусторонней интерстициальной пневмонии, высокая вероятность КТ паттерна COVID-19 (КТ-2).

Появилась лейкопения, нейтро- и лимфопения, снизилось количество CD4 лимфоцитов.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 128 г/л; эритроциты – 3,31; лейкоциты – 2,67; нейтрофилы 1,67, лимфоциты – 0,67, тромбоциты – 121; количество CD4 лимфоцитов – 4% – 29 кл/мкл; ПЦР ВИЧ – менее 40 коп/мл.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,0 ммоль/л; АЛАТ – 41 е/л; АсАТ – 43 е/л; креатинин – 5 мкмоль/л; мочевина – 3,4 ммоль/л; С-реактивный белок – 3,3 – 4,76 мг/л, КФК – 91.

Результаты обследования на коронавирусную инфекцию (ПЦР на COVID-19):

– положительный – от 29.06, 03.07, 11.07, 16.07, 21.07, 30.07, 09.08;

– отрицательный – от 15.08, 17.08.

Проводилось лечение: азитромицин, левофлоксацин, симптоматическая, патогенетическая терапия.

В динамике рентгенография легких:

10.08.2020 г. – в обоих легких на фоне усиленного легочного рисунка за счет сосудистого компонента определяется неоднородная полисегментарная слабоинтенсивная инфильтрация легочной ткани без четких границ;

19.08.2020: диффузное усиление легочного рисунка. Слабоположительная динамика.

20.08.2020 больная была переведена в стационар Центра СПИД для дальнейшего лечения. При поступлении состояние средней тяжести, обращенную речь понимает, команды выполняет. На вопросы отвечает с затруднениями. ЧД – 16 в мин. Одышкинет. АД – 115/85 мм рт. ст., ЧСС – 86 уд/мин.

При поступлении в стационар Центра СПИД (20.08.2020 г.) получен положительный результат на РНК COVID-19. В связи с положительным результатом обследования больная повторно была переведена в КИБ им.С.П. Боткина для лечения 25.08.2020. На момент перевода SpO<sub>2</sub> – 96%. АД – 110/80 мм рт. ст, пульс 86 уд. в мин.

Диагноз:

Основной: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован (дата забора теста 22.08.2020 г., дата подтверждения 24.08.2020 г.).

Осложнения: Двусторонняя пневмония. Положительная динамика от 19.08.2020 г. Реконвалесцент от ноября 2020 г.

Сопутствующий: ВИЧ-инфекция 4В стадия, фаза неполной ремиссии на фоне АРТ (нерегулярный прием, резистентность), смена АРТ от 07.05.2020 г.

Генерализованный туберкулез от 2017 г. Оральный кандидоз. Подострый и хронический вагинит кандидозный. Анемия 1 ст. Тромбоцитопения 2 ст. Энцефалопатия смешанного генеза (ВИЧ+токсическая).

Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени биохимической активности. Послед-

ствия субдуральной гематомы (от 2018 г.) в виде левостороннего гемипареза, речевых и выраженных когнитивных нарушений. Остеопороз правой голени. Множественные поверхностные травмы голени. Состояние после вскрытия и дренирования гематомы правой голени от 21.05.20 г. Вторичная эпилепсия с генерализованным судорожным приступом от 2018 г. Объемное образование лобной доли головного мозга неуточненной этиологии от октября 2018 г. Артериальная гипертензия смешанного генеза 1–2 ст. Аменорея II. Медикаментозная токсикодермия (на бисептол).

Данный случай демонстрирует течение коронавирусной инфекции у больной с 4В стадией ВИЧ-инфекции на АРТ, с наличием генерализованного туберкулеза в анамнезе, множественной коморбидностью. Наблюдается длительное течение коронавирусной инфекции (только через месяц после получения первого положительного результата обследования на COVID-19 у больной развивается пневмония). Форма тяжести коронавирусной инфекции – среднетяжелая при наличии множественной патологии. Установлена возможность длительной персистенции коронавируса с получением положительных и отрицательных результатов в течение более 2 месяцев.

С появлением в декабре 2019 г. заболеваний, вызванных новым коронавирусом (COVID-19), перед специалистами в области здравоохранения были поставлены непростые клинические задачи, связанные со своевременной диагностикой заболевания, определением тяжести течения, тактики ведения пациентов, лечения тяжелых осложненных форм. В настоящее время сведения о клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены [11–16].

Известно, что к рискам более тяжелого течения инфекции COVID-19 относят возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких, диабет [17–19].

Ввиду длительности эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ за последние годы изменился портрет ВИЧ-инфицированного пациента. Значительно увеличилось количество больных старшей возрастной группы: старше 40 и старше 50 лет. Возраст больных увеличился, как среди пациентов, состоящих на диспансерном учете, так и среди вновь выявленных. В результате это привело к росту сопутствующей патологии. ВИЧ-инфицированные пациенты стареют раньше, и сопутствующие заболевания (гипертония, диабет II типа, ССЗ, остеопороз) в возрастной группе старше 40 лет наблюдается значительно чаще, чем у ВИЧ-негативных лиц [20].

Кроме того, ВИЧ-инфицированные пациенты в продвинутой стадии заболевания, с иммуносупрессией и высокой вирусной нагрузкой более

подвержены инфекционным заболеваниям и соответствующим осложнениям.

При этом нет достоверных данных о более тяжелом или более легком течении COVID-19 у ВИЧ-инфицированных, об эффективности АРТ для профилактики и лечения COVID-19, нет доказательств необходимости смены схемы АРТ больным с ВИЧ-инфекцией для профилактики/лечения COVID-19 [6, 7, 8, 21].

У представленной в данной статье группы ВИЧ-инфицированных больных с диагностированной коронавирусной инфекцией, вызванной COVID-19, имелись признаки прогрессирования ВИЧ-инфекции, тяжелые оппортунистические заболевания и сопутствующая патология (хронические вирусные гепатиты в цирротической декомпенсированной стадии, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Малая выборка больных не позволяет нам с достоверной точностью определить взаимовлияние данных инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция и COVID-19), но, безусловно, эти процессы, множественная коморбидная патология играют роль в развитии тяжелых состояний и неблагоприятных исходов.

### Выводы

1. Провоцирующими факторами в инфицировании и развитии более тяжелых форм коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, могут быть:

- употребление инъекционных наркотиков, злоупотребление алкоголем;
- поздняя стадия ВИЧ-инфекции (4Б, 4В) и прогрессирование более ранних стадий (4А);
- низкое количество CD4-лимфоцитов (менее 200 кл/мкл);
- множественная коморбидная патология (ВИЧ-инфекция, оппортунистические заболевания, сопутствующая патология, особенно хронические поражения печени в стадии декомпенсированного цирроза);
- отсутствие лечения, прерванная антиретровирусная терапия, множественные смены схем;
- отсутствие профилактики оппортунистических заболеваний.

2. У больного с ВИЧ-инфекцией в стадии 4В с множественной коморбидностью установлена возможность длительной персистенции коронавируса с получением положительных и отрицательных результатов в течение более 2 месяцев и позднее развитие поражения легких, вызванное COVID-19.

### Литература

1. Пшеничная, Н.Ю. COVID-19 – Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидеми-

ология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы – 2020. – №1. – С. 6 – 13.

2. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ.* 2020; 729: 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817

3. Sebastiani G, Massa M, Riboli E. Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures // *Eur J Epidemiol.* – 2020; 35(4):341-345. doi:10.1007/s10654-020-00631-6

4. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.

5. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Временные методические рекомендации МЗ РФ, версия 9 (26.10.2020), 235 с.

6. Электронный ресурс: <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>,

7. Электронный ресурс: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>.

8. Электронный ресурс: <https://www.unaids.org/ru/resources/infographics/hiv-and-covid-19>

9. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebick G, Klein E, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* Volume 85, Number 1, September 1, 2020:6 – 10. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002423.

10. Patel RH, Pella PM. COVID-19 in a patient with HIV infection *J. Med. Virol.* 2020;1 – 2. DOI: 10.1002/jmv.26049

11. Гусев, Д.А. Опыт применения рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020 – Т. 12, № 3. – С. 28 – 33.

12. Малинникова, Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 18 – 32.

13. Руженцова, Т.А. Возможности этиотропной терапии коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у амбулаторных пациентов / Т.А. Руженцова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2020. – № 1 (9). – С. 48 – 58.

14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

15. Электронный ресурс: Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/teams/risk-communication>

16. Начало эпидемии COVID-19 / год ред. С.Ф. Багненко, Н.А. Белякова. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. – 360 с.

17. NHS. Coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.nhs.uk/conditions/wuhan-novel-coronavirus/> Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>

18. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>

19. Federal Ministry of Health. Current information on the coronavirus URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>

20. Guaraldi G et al. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. San Francisco, Feb 16-19. Poster presentation # 727 <http://www.retroconference.org/2010/PDFs/727.pdf>

21. Benkovic S., Kim M., Sin E. Four cases: Human immunodeficiency virus and novel coronavirus 2019 Co-infection in patients from Long Island. *J. Med. Virol.* 2020; 92:2338 – 2340. DOI: 10.1002 / jmv.26029

#### References

1. Pshenichnaya N.Yu. COVID-19 – Novaya globalnaya ugroza chelovechestvu / Pshenichnaya N.Yu. [et al] // *Epidemiology and infectious diseases. Topical issue* – 2020. – №1. – S. 6 – 13

2. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. *Sci Total Environ.* 2020; 729: 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817

3. Sebastiani G, Massa M, Riboli E. Covid-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures // *Eur J Epidemiol.* – 2020; 35(4):341-345. doi:10.1007/s10654-020-00631-6

4. World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization; 2020.

5. "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 9 (26.10.2020), 235 p.

6. Electronic resource: <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>,

7. Electronic resource: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-hiv-and-antiretrovirals>,

8. Electronic resource: <https://www.unaids.org/ru/resources/infographics/hiv-and-covid-19>

9. Karmen-Tuohy S, Carlucci PM, Zervou FN, Zacharioudakis IM, Rebeck G, Klein E, et al. Outcomes Among HIV-Positive Patients Hospitalized With COVID-19. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* Volume 85, Number 1, September 1, 2020:6 – 10. DOI: 10.1097 / QAI.0000000000002423.

10. Patel RH, Pella PM. COVID-19 in a patient with HIV infection *J. Med. Virol.* 2020;1 – 2. DOI: 10.1002/jmv.26049

11. Gusev D.A. Opyit ptimenenya recombinantnogo humanizirovannogo monoclonalnogo antitela k chelovecheskomu re-

ceptoru interleukina-6 u pacientov s COVID-19 / Vashukova M.A., Feduniak I.P., Musatov V.B., Kapatzina V.A. // *Jurnal Infektologii.* – 2020 – Т. 12, №3. – S. 28-33.

12. Malinnikova E.Yu. Novaya coronavirusnaya infectzia. // *Infectious diseases news, opinions, training.* – 2020. – Т. 9, № 2. – S. 18 – 32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32

13. Ruzhentzova T.A., Chuhlaev P.V., Havkina D.A., et al. Vozmozhnosti etiotropnoy terapii coronavirusnoy infektzii, vyzvannoy SARS-CoV-2, u ambulatornykh patzientov. – *Medical Opponent* – 2020/ – №1(9). – S. 48-58.

14. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

15. Electronic resource: Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/teams/risk-communication>

16. The beginning of the COVID-19 epidemic / Ed. S.F.Bagnenko, N.A. Belyakova. Saint Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2020.360 p.

17. NHS. Coronavirus (2019-nCoV) URL: <https://www.nhs.uk/conditions/wuhan-novel-coronavirus/> Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>

18. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html>

19. Federal Ministry of Health. Current information on the coronavirus URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/en/en/press/2020/coronavirus.html>

20. Guaraldi G et al. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2010. San Francisco, Feb 16-19. Poster presentation # 727 <http://www.retroconference.org/2010/PDFs/727.pdf>

21. Benkovic S., Kim M., Sin E. Four cases: Human immunodeficiency virus and novel coronavirus 2019 Co-infection in patients from Long Island. *J. Med. Virol.* 2020; 92:2338 – 2340. DOI: 10.1002 / jmv.26029

#### Авторский коллектив:

*Степанова Елена Владимировна* – заместитель главного врача по медицинской части Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; профессор; тел.: 8(812)246-71-12, e-mail: [evs.55@mail.ru](mailto:evs.55@mail.ru)

*Леонова Ольга Николаевна* – заведующая отделением паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)246-71-12, e-mail: [hiv-hospis@mail.ru](mailto:hiv-hospis@mail.ru)

*Шеломов Алексей Сергеевич* – врач-инфекционист отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)246-71-12, e-mail: [shelomov\\_rambrov@mail.ru](mailto:shelomov_rambrov@mail.ru)

*Виноградова Татьяна Николаевна* – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)246-71-12, e-mail: [vino75@mail.ru](mailto:vino75@mail.ru)

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ У ВЗРОСЛЫХ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД

В.В. Басина<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1,2</sup>, К.Е. Новак<sup>1</sup>, М.А. Бичурина<sup>2</sup>, Л.В. Лялина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical and epidemiological features of measles by adults in modern period

V.V. Basina<sup>1</sup>, E.V. Esaulenko<sup>1,2</sup>, K.E. Novak<sup>1</sup>, M.A. Bichurina<sup>2</sup>, L.V. Lyalina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

В период реализации программы элиминации кори в Российской Федерации и на территории Северо-Западного федерального округа достигнуты позитивные результаты. Однако корь остается актуальной проблемой для некоторых регионов в связи с особенностями этой инфекции.

Цель: охарактеризовать клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности кори у взрослых в период подъема заболеваемости в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы: проанализирована заболеваемость корью на территории Северо-Западного федерального округа в 2006–2020 гг. и данные 30 пациентов Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина старше 18 лет (2018 г.). Диагноз кори подтвержден с помощью иммуноферментного анализа. Молекулярно-генетические исследования (ПЦР, секвенирование) проводились в Национальном научно-методическом центре по надзору за корью и краснухой Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, использован биологический материал (назофарингеальные смывы, моча).

Результаты: отмечался рост заболеваемости в некоторых регионах Северо-Западного федерального округа в условиях высоких показателей охвата населения прививками против кори. В возрастной структуре в 2018–2019 гг. удельный вес взрослых составил 65%. В 74% пациенты не были привиты против кори. Отмечалось среднетяжелое течение (100%), независимо от генотипов вируса. Клинические проявления характеризовались лихорадочным, катаральным синдромами и синдромом экзантемы. У 36,7% пациентов выявлена диарея, у 43,4% – гепатомегалия, у 87% – повышение трансаминаз. Выезжали за пределы Санкт-Петербурга 66,7% пациентов. Выявлены генотипы вируса: B3 Kabul и B3 Dublin африканского, D8 Girsomnath индийского происхождения.

Выводы: корь остается актуальной проблемой, в последние годы среди больных преобладают взрослые, регистрируются как местные, так и завозные случаи.

#### Abstract

Positive results have been achieved during the implementation of the measles elimination program in the Russian Federation and in the Northwestern Federal District (NWFD). However, measles remains an urgent problem for some regions due to the peculiarities of this infection.

Purpose of the work: to characterize the clinical, epidemiological and molecular genetic characteristics of measles in adults during the period of increasing incidence in St. Petersburg.

Materials and methods: the incidence of measles in the Northwestern Federal District was analyzed in 2006–2020, and the data of 30 patients of S.P. Botkin clinical infectious diseases hospital over 18 years old (2018). The diagnosis of measles is confirmed by enzyme immunoassay. Molecular genetic studies (PCR, sequencing) were carried out at the National Scientific and Methodological Center for the Surveillance of Measles and Rubella of G.N. Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, biological material was used (nasopharyngeal washings, urine).

Results: there was an increase in morbidity in some regions of the Northwestern Federal District in conditions of high coverage of the population with measles vaccinations. In the age structure in 2018–2019 the proportion of adults was 65%. 74% of patients were not vaccinated against measles. A moderate-severe course (100%) was noted, regardless of the genotypes of the virus. Clinical manifestations were characterized by febrile, catarrhal and exanthema syndrome. Diarrhea was found in 36,7% of patients, hepatomegaly in 43,4%, and an increase in transaminases in 87%. 66,7% of patients traveled outside St. Petersburg. The genotypes of the virus were identified: B3 Kabul and B3 Dublin of African origin, D8 Girsomnath of Indian origin.

Conclusions: measles remains an urgent problem, in recent years, adults prevail among patients, both local and imported cases are recorded. The clinical course of the disease may be accompanied by intestinal complications and other symptoms that make it difficult to diagnose at the prehospital stage. The use of molecular genetic methods makes it possible to identify the pathogen, assess the identity of viral

*Клиническое течение заболевания может сопровождаться кишечными осложнениями и другими симптомами, затрудняющими диагностику на догоспитальном этапе. Применение молекулярно-генетических методов позволяет выявлять возбудителя, проводить оценку идентичности вирусных изолятов и совершенствовать эпидемиологический надзор за инфекцией.*

**Ключевые слова:** корь, заболеваемость, пятна Бельского – Филатова – Коплика, гепатомегалия, генотипы вируса, вакцинация.

## Введение

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует корь как крайне заразное заболевание, вызываемое вирусом из семейства парамиксовирусов [1].

Корь всегда считалась серьезной и опасной вирусной инфекцией, какой она остается и в современный период. В 1954 г. Джоном Эндерсом и Томасом Пиблсом была изобретена первая живая коревая вакцина, а до ее широкого распространения корь являлась источником опустошительных эпидемий по всему миру [2].

В России после введения вакцинации наиболее высокий уровень заболеваемости корью отмечался в 1994 г. (50,3 на 100 тысяч населения). Массовая вакцинация значительно повлияла на эпидемиологическую обстановку, к 2009 г. заболеваемость снизилась и составила 0,07 случаев на 100 тысяч населения [3].

Однако в 2013 г. ситуация снова изменилась. В Европейском регионе ВОЗ в этом году было диагностировано более 30 тысяч случаев заболевания корью. За период 2013–2014 гг. в Европе был зарегистрирован 41 летальный исход от кори или ее последствий [4]. В РФ в 2014 г., по сравнению с 2013 г., заболеваемость увеличилась вдвое – с 1,65 до 3,23 на 100 тыс. населения. Заболевания регистрировались в 70 из 85 регионов страны [5].

В 2018 г. количество зарегистрированных случаев кори в Европейском регионе превысило 82,5 тысячи. Было зафиксировано 72 случая смерти от кори в 10 странах Европейского региона, наибольшее число летальных исходов зафиксировано в Румынии (22 случая). В РФ за январь – декабрь 2018 г. зарегистрировано 2256 случаев заболевания, показатель заболеваемости составил 1,57 на 100 тыс. населения и был в 2,5 раза выше, чем в 2017 г. [6]. В 2019 г. в России зарегистрирован 4491 случай кори (в том числе 2096 у взрослых – 46,7%), показатель заболеваемости составил 3,06 на 100 тыс. населения, что существенно превышает уровень предыдущих лет. Анализ долевого участия в эпидемическом процессе лиц разного возраста показал, что наибольшая доля приходилась на лиц в возрасте 30 лет и старше – 31,2%, а

*isolates, and improve the epidemiological surveillance of the infection.*

**Key words:** measles, morbidity, Belsky-Filatov-Koplik spots, hepatomegaly, virus genotypes, vaccination.

в структуре заболевших взрослых 65,0% приходилось на лиц 30 лет и старше, 30,0% – на лиц 20–29 лет, 4,9% – на лиц 18–19 лет. Таким образом, наиболее подвержены заболеванию люди трудоспособного возраста старше 30 лет. Так как они выросли в период, когда еще не было достигнуто максимальной привитости 2 дозами вакцины и уже не было высокого уровня заболеваемости, многие не болели, не были привиты и не имеют иммунитета к кори. Действительно доля непривитых в общей сумме заболевших составила 84,28%. По данным Государственного доклада 2020 г., основной причиной отсутствия прививок против кори и у детей, и у взрослых, являются отказы от иммунизации, в том числе при проведении прививок в очагах групповой заболеваемости кори по эпидпоказаниям. Среди зарегистрированных случаев кори увеличивается число импортированных случаев из стран дальнего и ближнего зарубежья: в 2016 г. – 21, в 2017 г. – 22, в 2018 г. – 102, в 2019 г. – 223. За анализируемый период наблюдается устойчивая тенденция к преобладанию импортирования кори из сопредельных государств (в 2019 г. – 45,3% от числа всех импортированных случаев) [7]. В Российской Федерации (РФ) в последнее время обнаруживались штаммы вируса кори генотипов D8, H1 и V3, которые ранее на территории России активно не циркулировали [8].

В 2012 г. ВОЗ приняла стратегический план, цель которого – элиминация кори и краснухи в Европейском регионе к 2020 г. [9]. В связи с изменениями в эпидемиологической обстановке и ввиду высокой контагиозности вируса кори план элиминации этого заболевания оказался трудно выполнимым [10].

Несмотря на то, что корь чаще причисляют к детским инфекциям [11], взрослое население в равной степени подвержено риску заражения. По данным ВОЗ, взрослое население переносит корь значительно тяжелее, чем дети, с более высокой частотой развития осложнений и летальных исходов [12].

Именно поэтому умение своевременно заподозрить и диагностировать это заболевание необходимо не только для врачей-педиатров, но и для врачей взрослого профиля.

**Цель исследования** – охарактеризовать клинико-эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности кори у взрослых в период подъема заболеваемости в Санкт-Петербурге (СПб).

### Материалы и методы

В исследование включены материалы о заболеваемости корью на территории Северо-Западного федерального округа (СЗФО) в 2006–2020 гг., а также клинические данные 30 пациентов старше 18 лет с диагнозом «корь», госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина в период с марта по сентябрь 2018 г. (соотношение мужчин и женщин: 1:1,16; средний возраст составил  $33,4 \pm 8,4$  года). Ретроспективно изучены анамнез пациентов (в том числе и эпидемиологический), результаты ежедневных осмотров с момента поступления пациента в приемное отделение до выписки из стационара, выраженность клинических симптомов и проведение оценки результатов лабораторных данных.

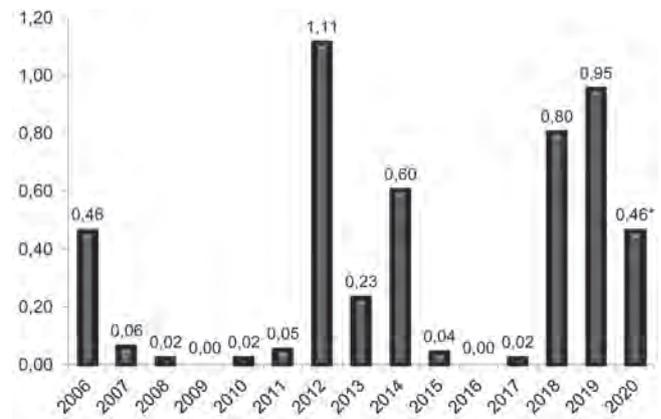
Диагноз «Корь» установлен на основании клинических проявлений и серологических исследований с применением метода ИФА IgM (в соответствии с СПЗ.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита» от 28 июля 2011 г. № 108). Использовали тест-системы IgM – корь фирмы «Вектор-Бест», Россия. У 12 пациентов исследован биологический материал (назофарингеальные смывы, моча) молекулярно-генетическими методами (ПЦР, секвенирование) с определением генотипа вируса кори. В соответствии программой элиминации кори в РФ молекулярно-генетические исследования проводились на базе Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2016 и SPSS Statistica 20.0. Показатели заболеваемости и стандартные ошибки коэффициентов ( $M \pm m$ ) рассчитывали по общепринятой методике. Оценку достоверности сравниваемых величин в независимых выборках определяли при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия считались статистически достоверными.

### Результаты и обсуждение

Заболеваемость корью на территории СЗФО в течение 15 лет характеризовалась более низкими уровнями по сравнению с РФ в целом (рис. 1). Необходимо отметить, что, по данным отчетов, показатели охвата прививками против кори в указанный период в целевых группах детского и взрослого населения на всех территориях, на которых

регистрировались случаи заболевания, превышали 95%. В изученном отрезке времени отмечается увеличение интенсивности эпидемического процесса кори в округе через 3–5 лет, однако на отдельных территориях округа заболевания не регистрировались более 10 лет.



**Рис. 1.** Заболеваемость корью на территориях СЗФО в 2006–2020 гг. (на 100 000 населения)

В 2019 г. всего на территории СЗФО диагностировано 132 случая кори, показатель заболеваемости составил 0,95 на 100 000 населения. Наибольшее число больных выявлено в СПб – 100 случаев (1,86 на 100 тыс. населения), в Калининградской области – 20 случаев (2,00 на 100 тыс.), в Ленинградской области – 8 случаев (0,44 на 100 тыс.). В Архангельской и Псковской областях зарегистрировано 3 (0,27 на 100 тыс.) и 1 случай (0,16 на 100 тыс.) соответственно. Преобладали очаги кори без распространения инфекции. На 6 территориях округа корь не регистрировалась: Республика Карелия, Республика Коми, Вологодская, Мурманская, Новгородская области, Ненецкий автономный округ.

Установлены 23 из 132 случаев, импортированных из 12 стран мира (Украина, Вьетнам, Казахстан, Италия, Киргизия, Таиланд, Узбекистан, Китай, Грузия, Египет, Бали, Турция). Из других субъектов РФ было завезено 17 случаев.

Анализ возрастной структуры больных корью на СЗФО в 2018–2019 гг. показал статистически значимое преобладание взрослых, доля которых достигла 64,2–66%, что практически в полтора раза больше, чем в среднем по РФ за 2019 г., – 46,7% (рис. 2). Удельный вес детей и подростков составил 35,8% и 34% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Важной характеристикой заболеваемости корью в современный период является распределение больных в зависимости от вакцинального статуса. Выявлено, что в 2018–2019 гг. среди заболевших с лабораторно подтвержденным диагнозом

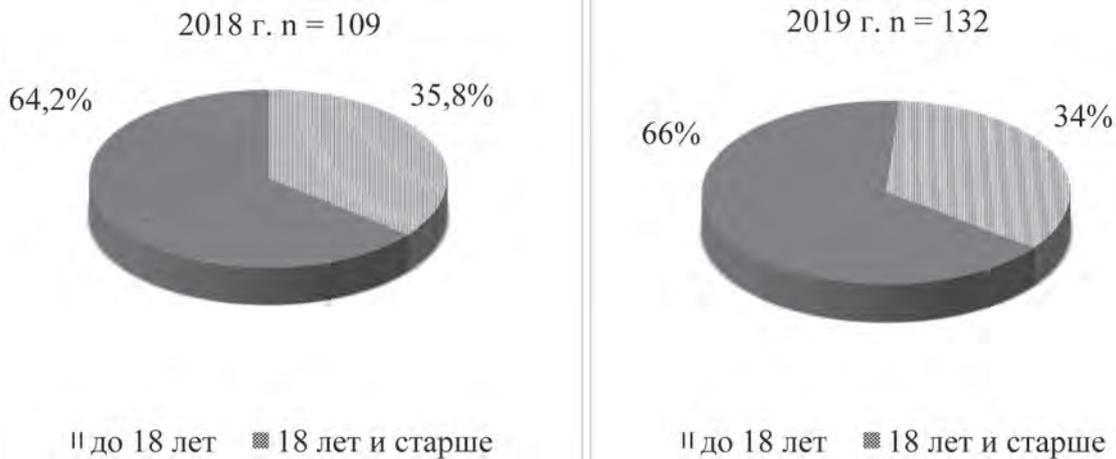


Рис. 2. Возрастная структура больных корью на территориях СЗФО в 2018 – 2019 гг.

кори преобладают пациенты, не привитые против этой инфекции, и лица с неизвестным вакцинальным статусом, доля которых суммарно достигла 74,5%, что меньше, чем по РФ (84,3%) (рис. 3). Доля однократно и двукратно привитых против кори составила в среднем 5,2% и 19,9% соответственно. По результатам настоящего исследования, никто из заболевших не контролировал титры противокоревых IgG и не был ревакцинирован в последние 10 лет.

Возможно, полученные данные обусловлены тем, что в СПб и СЗФО ревакцинация кори была начата как исследование Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в 1980-е гг., тогда ревакцинация планомерно не проводилась в стране, и вопрос о ней только решался. На территориях СЗФО осуществлялась ревакцинация подростков 14 лет, что при-

вело к быстрому снижению заболеваемости, но не исключено, что с течением времени именно в этой когорте накопились люди, утратившие иммунитет и заболевшие, несмотря на указание о двух имеющихся ранее прививках. Данные анализа заболеваемости в Европейском регионе ВОЗ также указывают на отсутствие адекватной вакцинопрофилактики у большинства заболевших корью [4]. По данным международных исследований, среди заболевших также у 25% имелось указание на наличие двух прививок [13]. Единичные случаи с указанием «Болели корью ранее», вероятно, являются другими экзантемными заболеваниями, диагноз кори лабораторно не подтвержден в вирусологической лаборатории регионального центра, сертифицированной ВОЗ.

По результатам проведенного клинического наблюдения в СПб выявлено, что возраст паци-

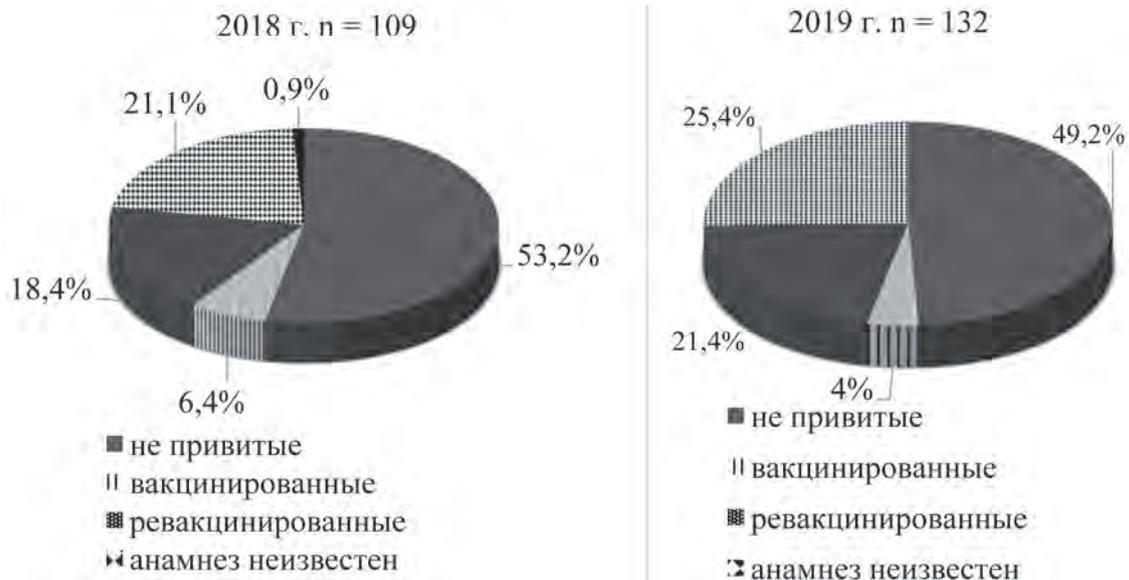


Рис. 3. Распределение больных корью в зависимости от вакцинального статуса на территориях СЗФО в 2018 – 2019 гг.

ентов варьировал от 18 до 50 лет, в среднем составил  $33,4 \pm 8,4$  года. Данная возрастная группа (25–39 лет) занимает второе место в России по количеству выявленных случаев кори [5]. В структуре наблюдаемых пациентов 80% составили граждане РФ, 16,7% – граждане Узбекистана и 3,3% – граждане Молдовы.

При оценке эпидемиологического анамнеза было отмечено, что 66,7% пациентов выезжали за пределы СПб и Ленинградской области в сроки, соответствующие инкубационному периоду кори: 36,7% – в другие регионы РФ (Самара, Калуга, Москва, Московская область, Нижний Новгород), а 30% – за пределы России (Узбекистан, Киргизия, Испания, Турция, Финляндия). Учитывая высокую миграционную и туристическую активность граждан, возможно инфицирование штаммами, циркулирующими на других территориях, с последующим распространением данного вируса среди местного населения. Биологический материал от 12 больных был исследован методом ПЦР и проведено секвенирование генома для определения генотипа вируса кори. Выявлены следующие генотипы: у 2 пациентов (6,7%) V3 Kabul и V3 Dublin африканского происхождения, у 10 (33,3%) D8 Girsomnath индийского происхождения. Эти генотипы широко циркулировали в 2018 г. в СПб и на других территориях РФ. Установлено, что 2 пациента с генотипом D8 выезжали за пределы СПб: в Новгородскую и Московскую области, город Москву, 1 пациентка посещала Турцию. Все перечисленные территории относятся к Европейскому региону ВОЗ, в котором за 2018 г. было зарегистрировано 82 596 случаев кори, показатель заболеваемости составил 89,54 на 1 млн населения [6]. Мониторинг циркулирующих в регионе штаммов вируса кори необходим для выявления распространения завозных и местных случаев. У 33,4% был контакт с инфекционными больными со схожими симптомами (зачастую с членами семьи). Также обнаружено 3 случая внутрибольничного инфицирования. Важность генотипирования вируса определяется необходимостью регистрации и расшифровки возникающих вспышек заболевания и проведением наблюдений в ходе реализации программ элиминации кори.

Анализ течения заболеваний у 30 пациентов показал, что поступали в стационар в среднем на  $5 \pm 2,3$  день заболевания. Диагноз «корь» на догоспитальном этапе был установлен только в 5 случаях (16,7%). Большинство были госпитализированы с диагнозом ОРВИ с экзантемой. При поступлении в КИБ им. С.П. Боткина врачами приемного покоя

диагноз «Корь» был поставлен 18 (60%) пациентам. Спектр диагнозов и динамика их изменения на разных этапах оказания медицинской помощи представлены на рисунках 4 и 5.



Рис. 4. Спектр диагнозов на догоспитальном этапе



Рис. 5. Спектр диагнозов приемного покоя

В 100% случаев инфекция протекала в средне-тяжелой форме, независимо от вариантов выделенных генотипов вируса. Не у всех исследуемых имело место типичное течение кори: так, у 36,7% было отмечено развитие симптомов диареи. У пациентов, инфицированных вирусом кори с генотипом D8, синдром диареи наблюдался в 33% случаев. Характеристика пациентов на момент поступления в стационар отражена в таблице 1.

Катаральный период характеризовался наличием синдромов лихорадки и интоксикации, поражения верхних дыхательных путей и конъюнктив. Средняя продолжительность составила  $3,82 \pm 1,3$  дня. Синдром интоксикации проявлялся в 100% случаев: пациенты предъявляли жалобы на головную боль, слабость, боли в мышцах и суставах, тошноту, снижение аппетита. В подавляющем большинстве случаев (86,7%) наблюдалась фебрильная лихорадка длительностью от 1 до 10 дней (в среднем  $3,88 \pm 1,7$  дней). Необходимо отметить, что продолжительность лихорадки и интоксикации возросла в сравнении с данными, приведенными в статье 2012 г. [14] (табл. 2.).

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов на момент поступления в стационар

Характеристика	Показатель
Распределение по полу, абс. /%	Женщины – 14/47 Мужчины – 16/53
Средний возраст, лет	33,4 ± 8,4
День болезни, сутки	5 ± 2,3
Средняя максимальная температура тела, °С	39,2 ± 0,5
Наличие пятен Бельского – Филатова – Коплика, %	80
Наличие синдрома экзантемы, %	100
Наличие явлений трахеита, %	43,4
Наличие лимфаденита, %	76,7
Наличие гепатомегалии, %	43,4

Таблица 2

## Сравнительная характеристика длительности общинфекционного синдрома с данными 2012 г.

Показатель	2012	2018	Достоверность* (p)
Длительность лихорадки, сутки	5 ± 1,8	6 ± 1,8	0,00714
Длительность интоксикации, сутки	3 ± 1,5	6 ± 2,1	0,00042

\* Достоверность изменения этих показателей рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни.

Синдром катарального поражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей проявлялся развитием фарингита (100%), конъюнктивита (46,7%), трахеита (43,4%) и ринита (20%).

У 76,7% катаральный период сопровождался синдромом лимфаденита с преимущественным поражением шейных, затылочных и углочелюстных лимфатических узлов. Их болезненность отмечалась у 13,4% пациентов.

Пятна Бельского – Филатова – Коплика описаны в 80% случаев, что согласуется с данными украинских исследователей за 2018 г. [15]. Обращает на себя внимание сохранение экзантемы в течение 3 ± 1,2 суток после появления кожных высыпаний (у 36,7%).

Отсутствие в 20% случаев важных диагностических симптомов заболевания (таких как пятна Бельского – Филатова – Коплика) в связи с поздним обращением за медицинской помощью является фактором, затрудняющим своевременную клиническую диагностику на догоспитальном этапе.

Период высыпаний характеризовался возникновением типичной пятнисто-папулезной сыпи на фоне максимально выраженных катаральных явлений (рис. 6). К особенностям данного периода стоит отнести тенденцию сыпи к сливанию (у 50%) и наличие зуда (у 13,4%) на фоне неотягощенного аллергологического анамнеза. Длительность периода



Рис. 6. Пациент М., 39 лет, находившийся на лечении в КИБ им. С.П. Боткина, сентябрь 2018 г. Период высыпаний. Фотографии сделаны и опубликованы с согласия пациента

высыпаний варьировала от 4 до 10 дней, в среднем составила  $7,8 \pm 1,2$ , что превышает таковую у детей.

Завершающим периодом кори является период пигментации [16]. В исследуемой группе пациентов период пигментации был обнаружен в 73,4% случаев. Отсутствие периода пигментации в 26,6% случаев явилось нетипичным вариантом клинического течения данного заболевания у взрослых. При этом у половины пациентов выпадение сыпи сопровождалось мелкопластинчатым шелушением.

К наиболее частым осложнениям течения кори у взрослых относят отит, пневмонию, обострение хронического тонзиллита, лакунарную ангину, менингоэнцефалит [15]. Однако в текущем исследовании среди выявленных осложнений они не встречались. У части пациентов (87%) корь сопровождалась повышением активности трансаминаз и развитием гепатомегалии (43,4%). Это совпадает с данными 2012 г., где также отмечались гиперферментемия и гепатомегалия [14]. Половина пациентов с D8-генотипом вируса кори имели увеличение размеров печени и 83,3% — увеличение активности печеночных ферментов. Средние значения трансаминаз составили  $83,5 \pm 16,5$  Ед/л. У 80% пациентов с D8-генотипом вируса кори имели место реактивные изменения, связанные с этим заболеванием, в 20% случаев были обнаружены положительные маркеры вирусных гепатитов В и С.

В 10-м пересмотре международной классификации болезней представлен диагноз «Корь с кишечными осложнениями» (B05.4), проявляющийся диарейным синдромом. Стоит отметить, что у 36,7% больных в катаральном периоде была зафиксирована кратковременная диарея, что существенно больше, чем у детей, среди которых синдром диареи наблюдается только в 8% случаев [17].

В рамках исследования ( $n=30$ ) у 53,4% было отмечено наличие сопутствующих патологий, таких как хронический пиелонефрит, хронический бронхит, вирусные гепатиты и неинфекционные заболевания кожи. Обострение сопутствующей патологии возникло у 13,4% пациентов (хронического бронхита, бронхиальной астмы, а также ограниченного нейродермита).

В данный момент этиотропная терапия кори не разработана, поэтому лечебные мероприятия включали в себя патогенетическую терапию (инфузионная терапия и терапия глюкокортикостероидами) и средства симптоматической терапии (жаропонижающие, противокашлевые препараты) [18]. Использование антибактериальных препаратов у пациентов с корью в 63,4% случаев объясняется как ошибочной трактовкой заболевания на начальном этапе в связи с трудностью диагностики, так и необходимостью проведения профилактики вторичного бактериального инфицирования.

## Заключение

В условиях сложившейся эпидемиологической обстановки на территории СЗФО, в том числе в СПб, корь становится актуальной проблемой для взрослого населения. Наличие непривитых, высокая миграционная и туристическая активность населения способствуют возникновению и распространению как автохтонных, так и завозных случаев заболевания. На современном этапе отмечается высокая частота нетипичного течения заболевания: отсутствие патогномичного симптома (пятен Бельского — Филатова — Коплика) у четверти наблюдавшихся пациентов, гепатомегалия у 43,4%, повышение активности трансаминаз у 87% и развитие диарейного синдрома у 36,7%. Это затрудняет своевременную диагностику заболевания на догоспитальном этапе, приводит к несовпадению диагнозов поступления и выписки в 53,4% случаев, обуславливает необоснованное назначение антибактериальных средств и несвоевременность противоэпидемических мероприятий.

В 2018 г. на территории СПб выявлена циркуляция генотипов вируса кори D8 (Girsomnath) индийского происхождения и В3 (Kabul и Dublin) африканского происхождения. Молекулярно-генетические методы позволяют эффективно выявлять возбудителя кори, проводить оценку идентичности вирусных изолятов и на этой основе совершенствовать систему эпидемиологического надзора.

Регистрация данного заболевания у двукратно привитых от 5 до 19% за 2018 — 2019 гг. обосновывает необходимость проведения серомониторинга антител к кори у взрослых, привитых в соответствии с календарем профилактических прививок, для решения вопроса о необходимости введения ревакцинации у взрослого населения.

## Литература

1. Информационная бюллетень ВОЗ о кори от 29 ноября 2018 года. — URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/measles> (дата обращения: 23.09.2019).
2. Лихтшангоф, А.З. Основные этапы изучения детских инфекционных заболеваний / А.З. Лихтшангоф // Педиатр. — 2014. — № 3. — С. 116–122.
3. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary // URL: [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/) (дата обращения: 23.09.2019).
4. WHO — Measles and Rubella Surveillance Data// URL: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/) (дата обращения: 23.09.2019)
5. Программа «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016 — 2020 гг.)» (утв. Роспотребнадзором 28.12.2015, Минздравом России 31.12.2015). — Доступен по: [http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological\\_surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological_surveillance/?ELEMENT_ID=5968) (дата обращения 17.02.2019).

6. Ежемесячная сводка эпидемиологических данных об отдельных управляемых инфекциях в Европейском регионе ВОЗ. — URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/394065/2019\\_01\\_Epi\\_Data\\_RU\\_Jan-Dec-2018.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/394065/2019_01_Epi_Data_RU_Jan-Dec-2018.pdf) (дата обращения: 23.09.2019)

7. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году» [Электронный ресурс]: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия по городу Санкт-Петербургу. — URL: <http://78.rospotrebnadzor.ru>

8. Юнасова, Т.Н. Анализ заболеваемости корью в России и проблемы профилактики кори на этапе элиминации / Т.Н. Юнасова [и др.]. — М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017.

9. План ВОЗ «Элиминация кори и краснухи в Европейском регионе», URL: [www.euro.who.int / pdf\\_file / e96153-Rus-final-version](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/394065/2019_01_Epi_Data_RU_Jan-Dec-2018.pdf) (дата обращения 23.09.2019).

10. Поздняков, А.А. Проявления эпидемиологического процесса кори и краснухи на современном этапе / А.А. Поздняков, О.П. Чернявская // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2018. — №17(5). — С. 45–53.

11. Тимченко, В.Н. Актуальные проблемы коревой инфекции / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатр. — 2017. — № 3. — С. 120–129.

12. О ситуации с заболеваемостью корью в Санкт-Петербурге: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия по городу Санкт-Петербургу [сайт]. URL: [http://78.rospotrebnadzor.ru/napravlenia/prof\\_inf\\_zab/-/asset\\_publisher/](http://78.rospotrebnadzor.ru/napravlenia/prof_inf_zab/-/asset_publisher/)

13. M K Patel, W A Orenstein Classification of global measles cases in 2013–17 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. // Lancet Glob Health 2019; 7: e313–20

14. Эсауленко, Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых / Е.В. Эсауленко [и др.] // Лечение и профилактика. — 2012. — № 3. — С. 90–92.

15. Голубовская, О.А. Особенности клинического течения кори у взрослых в период эпидемии 2018 года / О.А. Голубовская [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. — 2018. — № 4. — С. 518–526.

16. Покровский, В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.

17. Тихомирова К.К. Корь, краснуха, паротит — старая новая проблема / К.К. Тихомирова, Ю.Е. Константинова, С.М. Харит // Поликлиника. — 2020. — № 4. — С. 39–45.

18. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным корью ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ. — Доступен по: <http://niidi.ru/dotAsset/eed9b132-1dc0-4adc-8833-092e5e36fa66.pdf> (дата обращения 06.09.2019).

## References

1. Informacionnaya byulleten' VOZ o kori ot 29 noyabrya 2018 goda. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/measles> (дата обращения: 23.09.2019).

2. Lihtshangof A. Z. Basic stages of studying children's infectious diseases // Pediatr. — 2014. — №3. — С. 116-122.

3. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2018 global summary // URL: [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/) (дата обращения: 23.09.2019).

4. WHO — Measles and Rubella Surveillance Data// URL: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/active/measles\\_monthlydata/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/) (дата обращения: 23.09.2019)

5. Programma «Elimination of Measles and rubella in Russian federation» (2016 — 2020 gg.)» (utv. Rospotrebnadzorom 28.12.2015, Minzdravom Rossii 31.12.2015) Dostupen po: [http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=5968](http://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=5968) (дата обращения 17.02.2019).

6. Ezhemesyachnaya svodka epidemiologicheskikh dannykh ob otdel'nykh upravlyаемых инфекциях в Европейском регионе ВОЗ URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/394065/2019\\_01\\_Epi\\_Data\\_RU\\_Jan-Dec-2018.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/394065/2019_01_Epi_Data_RU_Jan-Dec-2018.pdf) (дата обращения: 23.09.2019).

7. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Sankt-Peterburge v 2019 godu» [Elektronnyy resurs]: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya po gorodu Sankt-Peterburgu. URL: <http://78.rospotrebnadzor.ru>

8. Analiz zaboлеваemosti kor'yu v Rossii i problemy profilaktiki kori na etape eliminacii: Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie «Nauchnyy centr ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya» Ministerstva zdravooхранения Rossijskoj Federacii, Petrovskij b-r, d. 8, str. 2, Moskva, 127051, Rossijskaya Federaciya . Avtory : T. N. YUnasova , D. V. Gorenkov , A. V. Rukavishnikov , A. A. Movsesyanc , V. A. Merkulov. 2017 g.

9. Plan VOZ «Elimination of measles and rubella in European Region», URL: [www.euro.who.int / pdf\\_file / e96153-Rus-final-version](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/394065/2019_01_Epi_Data_RU_Jan-Dec-2018.pdf) (дата обращения 23.09.2019).

10. Pozdnyakov A.A., Chernyavskaya O.P. Manifestation of epidemic process of measles and rubella in current stage // Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika. 2018. No17(5). S. 45-53.

11. Timchenko V.N., Kaplina T.A., Bulina O.V., Leonicheva O.A., Hakizimana ZH.K., Timofeeva E.V. Pressing issues of measles infections // Pediatr. — 2017. — №3. — С. 120-129.

12. «O situacii s zaboлеваemost'yu kor'yu v Sankt-Peterburge»: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya po gorodu Sankt-Peterburgu [sajt]. URL: [http://78.rospotrebnadzor.ru/napravlenia/prof\\_inf\\_zab/-/asset\\_publisher/](http://78.rospotrebnadzor.ru/napravlenia/prof_inf_zab/-/asset_publisher/)

13. M K Patel, W A Orenstein Classification of global measles cases in 2013–17 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. // Lancet Glob Health 2019; 7: e313–20

14. Esaulenko E.V., Peradze H.D., Dmitrieva M.I., Suhoruk A.A. Clinical and epidemiological features of measles in adults // Lechenie i profilaktika. — 2012. — No 3. — С. 90-92.

15. Golubovskaya O.A., Podolyuk O.A., Ryabokon' E.V., Gañnutdinova T.I. Features of clinical manifestation of measles in adults during 2018 epidemic // Klinicheskaya infekctologiya i parazitologiya. — 2018. — No4. — С. 518-526.

16. Infectious diseases and epidemiology: The textbook / V.I. Pokrovskii, S.G. Pak, N.I. Briko, B.K. Danilkin, 2-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2007.

17. Tihomirova K.K., Konstantinova YU.E., Harit S.M. Kor', krasnuha, parotit — staraya novaya problema // Poliklinika — 2020 — №4. — С. 39-45.

18. Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam bol'nym kor'yu FGBU NIIDI FMBA ROSSII Dostupen po: <http://niidi.ru/dotAsset/eed9b132-1dc0-4adc-8833-092e5e36fa66.pdf> (дата обращения 06.09.2019).

*Авторский коллектив:*

*Басина Валентина Владимировна* – ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-777-65-41, e-mail: v.basina@mail.ru

*Эсауленко Елена Владимировна* – заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru

*Новак Ксения Егоровна* – доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, 8(812)274-90-65, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

*Бичурина Маина Александровна* – заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: +7-921-931-75-79, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

*Лялина Людмила Владимировна* – заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 233-44-70; +7-921-584-63-85, e-mail: lyalina@pasteurorg.ru

## ОЦЕНКА СВОЕВРЕМЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОКЛЮША ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ И ПРИЧИН НАРУШЕНИЯ ГРАФИКА ПРИВИВОК

Т.М. Чернова<sup>1</sup>, В.Н. Тимченко<sup>1</sup>, А.И. Педаш<sup>2</sup>, М.Д. Субботина<sup>1</sup>, О.В. Булина<sup>1</sup>, Е.О. Ермакова<sup>1</sup>, С.Ю. Ускова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Детское поликлиническое отделение № 41, Санкт-Петербург, Россия

### Assessment of the timeliness of vaccination against pertussis in children of the first year of life and the reasons for the violation of the vaccination schedule

T.M. Chernova<sup>1</sup>, V.N. Timchenko<sup>1</sup>, A.I. Pedash<sup>2</sup>, M.D. Subbotina<sup>1</sup>, O.V. Bulina<sup>1</sup>, E.O. Ermakova<sup>1</sup>, S.Yu. Uskova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Children's polyclinic department № 41, Saint-Petersburg

#### Резюме

Максимальная заболеваемость коклюшем детей раннего возраста подтверждает важность их своевременной иммунизации.

Цель: изучить своевременность вакцинации против коклюша, причины нарушения графика прививок у детей раннего возраста, влияние препаратов рекомбинантного интерферона-альфа на течение поствакцинального периода.

Материалы и методы: изучен прививочный анамнез и данные о течении поствакцинального периода после иммунизации вакцинами АКДС и препаратами с бесклеточным коклюшным компонентом 469 детей в возрасте от 3 мес. до 24 мес.

Результаты. Анализ показал, что 14,9% наблюдаемых детей оказались своевременно не привиты против коклюша, из них: у 34,3% оформлен письменный отказ от прививки (5,1% от общего числа наблюдаемых детей), в 32,8% случаев график вакцинации был нарушен из-за несвоевременной явки родителей, 32,9% детей к началу иммунизации имели медицинские отводы, причем только у половины противопоказания были обоснованные. Несерьезные побочные проявления, связанные с иммунизацией, наблюдались в 11,3% случаев, статистически чаще при введении АКДС (22,0%) по сравнению с бесклеточными коклюшными вакцинами (5,5%). Общие и местные реакции, в основном, регистрировались на АКДС (6,9% и 15,1% соответственно) и реже развивались при использовании препаратов с бесклеточным коклюшным компонентом (1,0% и 4,5% соответственно). В течение 1 месяца после иммунизации 73 ребенка (16,2%) перенесли острую респираторную вирусную инфекцию различной степени тяжести. Не получавшие противовирусную терапию чаще переносили заболевание в среднетяжелой и тяжелой форме, что во всех случаях привело к переносу срока введения второй и третьей дозы вакцины.

Заключение. Для увеличения своевременности вакцинации детей против коклюша медицинские работники должны настойчиво напоминать родителям о сроках

#### Abstract

The maximum incidence of pertussis in young children confirms the importance of their timely immunization.

The goal is – to study the timeliness of vaccination against whooping cough, causes of violation of the vaccination schedule in young children, the effect of recombinant interferon- $\alpha$  on the post-vaccination period.

Materials and methods: the vaccination history and data on the course of the post-vaccination period after immunization with DPT and DaPT vaccines of 469 children at the age of 3–24 months were studied.

Results. The analysis showed that 14,9% of the observed children were not vaccinated against whooping cough in a timely manner. Of these: 34,3% had a written refusal to vaccinate (5,1% of the total number of observed children), in 32,8% of cases, the vaccination schedule was violated due to late arrival of parents, 32,9% of children by the start of immunization had medical challenges, and only half of them had justified contraindications. Non-serious side effects associated with immunization were observed in 11,3% of cases, statistically more often with DTP (22,0%) compared with DaPT (5,5%). General and local reactions, in general, were recorded on DPT (6,9% and 15,1%, respectively) and less often developed with the use of DaPT (1,0% and 4,5%, respectively). Within 1 month after immunization, 16,2% of the observed children had an acute respiratory viral infection of varying severity. Those who did not receive antiviral therapy more often carried the disease in a moderate and severe form, which in all cases led to the postponement of the administration of the second and third doses of the vaccine.

Conclusion. To increase the timeliness of vaccination of children against whooping cough, medical professionals should persistently remind parents about the timing of turnout for the next vaccination, when making medical withdrawals, be guided by modern methodological documents and instructions for vaccines. The use of antiviral and immunomodulatory effects of IFN- $\alpha$  drugs allows us to comply with the recommended schedule for vaccination of children with a high risk of SARS in the post-vaccination period.

явки на очередную вакцинацию, при оформлении медицинских отводов, руководствоваться современными методическими документами и инструкциями к вакцинам. Использование противовирусного и иммуномодулирующего эффекта препаратов интерферон-альфа позволяет соблюдать рекомендованный график при вакцинации детей с высоким риском заболеваемости острой респираторной вирусной инфекцией в поствакцинальном периоде.

**Ключевые слова:** коклюш, дети, своевременность вакцинации, АКДС, бесклеточные коклюшные вакцины, интерферон-альфа.

## Введение

Коклюш, несмотря на несомненные успехи специфической профилактики, до сих пор остается серьезной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире заболевают около 150 тыс. человек [1]. Однако, по оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, диагностируется и регистрируется только 5–10% всех случаев этой инфекции [2].

В последние годы повсеместно отмечается тенденция к росту заболеваемости коклюшем. Во многих странах (Австралии, Канаде, США и др.), несмотря на высокий охват вакцинацией, регистрируются вспышки заболевания с вовлечением в эпидемический процесс детей разного возраста и взрослых [2–4]. Кроме того, наблюдается стабильный рост экономической значимости коклюша, ущерб от которого в РФ в 2019 г. составил более 859 826,0 тыс. рублей [5].

Традиционно считается, что при высоком и устойчивом уровне охвата прививками можно добиться снижения заболеваемости и тяжести течения коклюша среди детей младшего возраста. Однако, несмотря на то, что, по официальным данным, иммунизация детей против коклюша в нашей стране в последние годы превышает рекомендуемые ВОЗ 95%, с 2018 г. в РФ начался циклический подъем заболеваемости, продолжившийся в 2019 г. Так, по сравнению с 2018 г., рост составил 38,2% [5]. При этом максимальная заболеваемость приходится на детей в возрасте до 1 года (148,9 на 100 тыс. детей данного возраста), что делает их группой высокого риска в отношении заболеваемости коклюшем и подтверждает важность их своевременной иммунизации.

Наибольшую опасность коклюш представляет для новорожденных и детей первых месяцев жизни. До 70% детей первого года жизни госпитализируются в стационар в связи с тяжестью заболевания или развитием угрожающих жизни осложнений (пневмоторакс, эмфизема, субарахноидальные и внутрижелудочковые кровоизлияния, субдуральная и эпидуральная гематомы, разрыв диафрагмы, пупочная и паховая грыжи, выпадение

**Key words:** pertussis, children, timely vaccination, DPT, cell-free pertussis vaccines, interferon-alpha.

слизистой оболочки прямой кишки, тяжелый алкалоз и ассоциированные с ним тонические судороги) [6]. К группе высокого риска по развитию неблагоприятных исходов относятся недоношенные, дети с задержкой внутриутробного развития, патологией центральной нервной системы, дыхательной и сердечно-сосудистой систем [7].

Вакцинопрофилактика остается наиболее эффективным средством защиты от коклюшной инфекции. В связи с ростом заболеваемости коклюшем ВОЗ рекомендует новые стратегии профилактики: вакцинация детей с 6-недельного возраста, а в перспективе и новорожденных детей, вакцинация беременных женщин [8–10], а также «кокон»-иммунизация (всех взрослых, окружающих младенца) [11, 12]. Однако «кокон»-вакцинация экономически более затратна по сравнению с вакцинацией беременных женщин.

Обеспокоенность родителей побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ) вакцинами с цельноклеточным коклюшным компонентом, привела к снижению охвата прививками в 1980-е гг. и, как следствие, к переходу на использование менее реактогенных бесклеточных коклюшных вакцин в США, Японии, Австралии, европейских странах [13]. Тем не менее, ВОЗ считает, что как клеточные, так и бесклеточные вакцины безопасны и эффективны для профилактики коклюша у детей первого года жизни, но для детей старше 7 лет и взрослых рекомендует только вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом [14].

**Цель исследования** — изучить своевременность вакцинации против коклюша, причины нарушения графика прививок у детей раннего возраста, влияние препаратов рекомбинантного интерферона-альфа на течение поствакцинального периода.

## Материалы и методы

Проведено пилотное ретроспективное сплошное исследование прививочного анамнеза 469 детей, состоящих на учете в Детском поликлиническом отделении № 41 г. Санкт-Петербурга в 2018–2019 гг.

Предварительный расчет выборки не производили. Критерии включения в исследование:

- возраст ребенка от 3 мес. до 24 мес.;
- наличие письменного информированного согласия/отказа родителей от прививки против коклюша;
- наличие сведений о проведенных прививках против коклюша на основании карты профилактических прививок (форма № 063/у) и истории развития ребенка (форма № 112/у).

Анализ проводился по следующим показателям: сроки начала иммунизации против коклюша, причины отказов и нарушений календарных сроков вакцинации, обоснованность медицинских отводов, частота и выраженность побочных проявлений после иммунизации (ПППИ).

Для иммунизации против коклюшной инфекции использовались:

- вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (Россия);
- пентавакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированная (Россия, Нанолек);
- гексавакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная) гепатита В, комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* тип b, конъюгированной, адсорбированной (Бельгия).

Комбинированные вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом (БКК) поставлялись для вакцинации детей групп риска в рамках национального календаря профилактических прививок, а также частично закупались администрацией г. Санкт-Петербурга в рамках городской программы дополнительной иммунизации населения. Кроме того, в соответствии с п. 3.16. Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2342-08 «Обеспечение безопасности иммунизации» импортные вакцинные препараты при желании самостоятельно приобретались родителями по рецепту в аптечном учреждении. Предварительно проводился инструктаж по соблюдению «холодовой цепи» при транспортировке иммунобиологического препарата (в термосе с хладоэлементами) из аптеки до ДПО с внесением записи в историю развития ребенка и подписью матери. Иммунизация проводилась в день приобретения вакцины, кассовый чек из аптеки с указанием даты отпуска и «Сертификат соответствия на продукцию, включенную в единый перечень продукции, подлежащий обязательной сертификации» подшивались в историю развития ребенка.

Побочные проявления после иммунизации (ПППИ), связанные с введенной вакциной, оце-

нивались в соответствии с «Методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации» (2019 г.) [15]:

Общая вакцинальная реакция:

- обычная (нормальная) – температура тела до 39,9°C;
- сильная – выраженные признаки интоксикации, температура тела выше 40°C.

Местная вакцинальная реакция:

- обычная (нормальная) – отек, гиперемия до 8 см в диаметре;
- сильная – отек, гиперемия, индурация размером 8 см и более.

При повышении температуры тела 38,5°C и выше назначались жаропонижающие средства (ибупрофен, парацетамол) в соответствии с инструкцией по их применению. Лечение местной вакцинальной реакции проводилось венопротекторными (троксерутин) или противоаллергическими (диметинден) средствами для наружного применения, по показаниям на область воспаления назначалась низкоинтенсивная ультравысокочастотная терапия (УВЧ-терапия) в импульсном режиме.

При возникновении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в поствакцинальном периоде 32 детям в составе комплексной симптоматической терапии назначали противовирусное лечение препаратами интерферона-альфа (интраназально, ректально), согласно инструкциям по их применению (основная группа), 41 пациент получал только симптоматическую терапию (группа контроля).

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) по Клопперу – Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (2), позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ Eheel 2013 и аналитической системы Statistica. Различия в группах считались статистически значимыми при уровне критерия  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

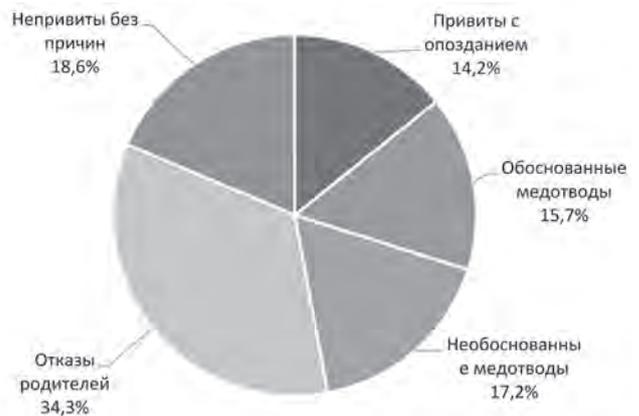
Иммунопрофилактика коклюша в Российской Федерации осуществляется всем детям с 3 мес. жизни в плановом порядке в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Однако анализ медицинской документации показал, что вакцинация против коклюша в регла-

ментированный срок начата только у 399 из 469 — 85,1% [ДИ 81,5%; 88,2%] наблюдаемых детей, тогда как 70 — 14,9% [ДИ 11,8%; 18,5%] детей первого года жизни оказались своевременно не привиты против данной инфекции.

Проведение специфической профилактики осуществляется на основании добровольного согласия родителей ребенка на иммунизацию при отсутствии медицинских противопоказаний [16]. На отношение родителей к иммунопрофилактике существенное влияние оказывают социально-демографические факторы (возраст, уровень образования, материальное благополучие, образ жизни, количество детей в семье и т.д.). Как показывают данные опроса, отрицательно к прививкам чаще относятся молодые родители со средним образованием и низким социальным статусом, имеющие двух и более детей в семье [17]. При оценке социологических данных семей детей, включенных в исследование, оказалось, что подавляющее большинство родителей получили высшее образование ( $n = 403/85,9\%$  [82,4%; 88,9%]), вели, со слов, здоровый образ жизни ( $n = 421/89,8\%$  [86,7%; 92,4%]). Полные семьи ( $n = 440/93,8\%$  [91,2%; 95,8%]) проживали в хороших материально-бытовых условиях ( $n = 442/94,2\%$  [91,7%; 96,2%]). Имели двух и более детей ( $n = 272/58\%$  [53,4%; 62,5%]), в  $n = 197/42\%$  [37,5%; 46,6%] случаев ребенок был единственным в семье. В то же время у большинства матерей выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез: в  $n = 132/28,1\%$  [24,1%; 32,5%] случаев отмечался неблагоприятный исход предыдущих беременностей (самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, замершая беременность, аборт по медицинским показаниям), в  $n = 245/52,2\%$  [47,6%; 56,8%] наблюдались осложнения настоящей беременности (токсикоз, гестоз, анемия, угроза прерывания, преэклампсия),  $n = 112/23,9\%$  [20,1%; 28,0%] женщин лечились от урогенитальных инфекций (микоплазмоз, хламидиоз, уреаплазмоз, герпетический кольпит, кандидозный вагинит и др.), а у  $n = 41/8,7\%$  [6,3%; 11,7%] во время беременности данным ребенком отмечалось обострение хронических заболеваний (гипертоническая болезнь, врожденный порок сердца, сахарный диабет, хронический пиелонефрит). Возможно, собственные негативные переживания и ассоциации также могут спровоцировать отказ от медицинского вмешательства относительно ребенка, что необходимо учитывать медицинскому персоналу при общении с матерями по поводу профилактических прививок.

Проведенный анализ позволил выявить, что у 70 детей график вакцинации был нарушен, основной причиной у  $n = 47/67,1\%$  [54,9%; 77,9%] детей первого года жизни явилось непонимание родителями опасности коклюша и возможности защиты

ребенка с помощью иммунопрофилактики (рис.). Из них в  $n = 24/34,3\%$  [23,3%; 46,6%] случаях в истории развития (ф.112/у) оформлен письменный отказ от прививки, что составило 5,1% от общего числа включенных в исследование детей. При этом в половине случаев (13 чел.) в качестве причины указана боязнь развития осложнений после иммунизации, реже отмечались неэффективность коклюшной вакцины, незрелость иммунной системы ребенка до 1 года жизни, вредность прививок для здоровья. Еще  $n = 23/32,8\%$  [22,1%; 45,1%] детей своевременно не были привиты из-за безответственного отношения родителей:  $n = 13/18,6\%$  [10,3%; 29,7%] пациентов в течение года не дошли до прививочного кабинета без объяснения причин, а  $n = 10/14,2\%$  [7,1%; 24,7%] детей начали вакцинироваться против коклюша со значительным опозданием (временно выбывшие из-под наблюдения поликлиники, занятость родителей на работе, боязнь посещать поликлинику в период сезонного подъема острых респираторных инфекций). При этом отсрочка начала иммунизации составила от 3 до 7 месяцев.



**Рис.** Структура причин нарушения графика вакцинации против коклюша у детей первого года жизни, включенных в анализ ( $n = 70$  из 469)

В трети случаев ( $n = 23/32,9\%$  [22,1%; 45,1%]) нарушение сроков вакцинации против коклюша было обусловлено медицинскими отводами (см. рис.). Однако только у  $n = 11/15,7\%$  [8,1%; 26,4%] детей имелись обоснованные временные противопоказания к началу иммунизации (острая респираторная инфекция, острая инфекция мочевых путей, обследование на наличие текущей внутриутробной инфекции, прогрессирующая гидроцефалия, рост гемангиомы). Вместе с этим в  $n = 12/17,2\%$  [9,2%; 28,0%] случаев причинами изменения графика иммунизации у детей послужили непрогрессирующее перинатальное ишемически-гипоксическое поражение нервной системы, недоношенность I степени, гипербилирубинемия

новорожденных, атопический дерматит в стадии ремиссии, функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, что не является препятствием для своевременного введения коклюшной вакцины [18], а значит, плановая вакцинация была отложена участковым врачом-педиатром необоснованно.

Учитывая обеспокоенность родителей возможными побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ), что также может повлиять на принятие решения о проведении профилактических прививок, в рамках данного исследования проанализированы клинические проявления поствакцинального периода. Результаты показали, что большинство пациентов ( $n = 400/88,7\%$  [85,4%; 91,5%]) перенесли вакцинацию без каких-либо последствий, и только у  $n = 51/11,3\%$  [8,5%; 14,6%] отмечались побочные проявления, связанные с иммунизацией в виде общих и местных вакцинальных реакций (у 18 из 469 человек данные не были уточнены).

Известно, что побочные проявления могут возникать при использовании любой из существующих коклюшных вакцин [13, [17]. Наше исследование показало, что при возможности выбора две трети родителей ( $n = 292/64,7\%$  [60,1%; 69,2%]) предпочли начать иммунизацию зарубежными вакцинами с бесклеточным коклюшным компонентом (БКК) и только  $n = 159/35,3\%$  [30,8%; 39,9%] детей начали прививать отечественной вакциной АКДС.

ПППИ после прививки отмечались у пациентов обеих групп (табл. 1), однако статистически значимо чаще при введении препарата с цельноклеточным коклюшным компонентом ( $n = 35$  из 159 /22,0%) по сравнению с бесклеточной коклюшной вакциной ( $n = 16$  из 292 /5,5%) ( $\chi^2 = 28,06$ ,  $p = 0,01$ ).

Реакции на вакцины были расценены как нормальные, серьезных ПППИ ни в одном случае не зафиксировано. В основном у детей ( $n = 37/8,2\%$  [5,8%; 11,1%]) наблюдалась изменения в месте введения вакцины, чаще слабой или средней степени

интенсивности ( $n = 33/7,3\%$  [5,1%; 10,1%]), общие проявления в виде повышение температуры тела отмечалось значительно реже ( $n = 14/3,1\%$  [1,7%; 5,2%]). Как общие, так и местные реакции несколько чаще регистрировались после введения вакцины АКДС ( $n = 11/6,9\%$  и  $n = 24/15,1\%$  соответственно) и, наоборот, реже развивались при использовании препаратов с БКК ( $n = 3/1,0\%$  и  $n = 13/4,5\%$  соответственно). Однако статистически значимых различий не выявлено ( $\chi^2 = 0,89$ ,  $p = 0,35$ ).

Одним из основных условий формирования длительного напряженного иммунного ответа на коклюшно-дифтерийно-столбнячную вакцину считается соблюдение установленных календарных интервалов между прививочными дозами. При возникновении в поствакцинальном периоде интеркуррентных заболеваний, в том числе острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), возможно не только нарушение графика вакцинации, но и отказ родителей от последующих прививок. Как показало наше исследование, ОРВИ различной степени тяжести в течение 1 месяца после иммунизации отмечалась у  $n = 73/16,2\%$  наблюдаемых детей: треть из них перенесли заболевание в среднетяжелой ( $n = 22/30,1\%$  [19,9%; 42,0%]) и тяжелой ( $n = 3/4,15\%$  [0,9%; 11,5%]) форме, у большинства ( $n = 48/65,8\%$  [53,7%; 76,5%]) отмечалась легкая степень респираторной инфекции. Известно, что на тяжесть и длительность ОРВИ существенное влияние оказывают противовирусные средства, выбор которых у детей раннего возраста ограничен препаратами рекомбинантного интерферона-альфа (ИНФ-альфа). Среди наблюдаемых детей с клиникой ОРВИ в поствакцинальном периоде 32 чел. в составе комплексной терапии интраназально или ректально получали препараты интерферона-альфа, тогда как 41 чел. – только симптоматическое лечение. У пациентов, получавших интерферонотерапию, кроме симптоматической ( $n = 26/81,2\%$ ), респираторная инфекция чаще протекала легко, тогда как при применении только симптоматической терапии легкая форма

Таблица 1

#### Частота побочных проявлений после введения различных вакцин у наблюдаемых детей

Применяемая вакцина	Всего с реакциями	Количество детей с общими реакциями	Количество детей с местными реакциями
Вакцина с БКК $n = 292$	16/5,5%*	3 /1,0%	13/4,5%
АКДС $n = 159$	35/22,0%*	11 /6,9%	24/15,1%
Всего $n = 451$	51/11,3%	14/3,1%	37/8,2%

$\chi^2 = 28,06$ ,  $p = 0,01$ .

отмечалась в  $n=22/53,7\%$  случаев (табл. 2). Дети, не получавшие ИФН-альфа, статистически значимо чаще переносили заболевание в среднетяжелой ( $n=16/39,0\%$  и  $n=6/18,8\%$  соответственно) и тяжелой ( $n=3/7,3\%$  и  $n=0/0\%$  соответственно) форме ( $\chi^2=6,87$ ,  $p=0,03$ ), что во всех случаях привело к переносу срока введения второй или третьей дозы вакцины.

### Заключение

Вакцинация по-прежнему остается наиболее эффективным и экономически оправданным способом предотвращения инфекционных заболеваний. При этом мировые эксперты подчеркивают, что оптимальной стратегией контроля заболеваемости коклюшем является максимальный своевременный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни в сроки, рекомендованные национальным календарем. Тем не менее, по нашим данным, 14,9% детей первого года жизни остались подвержены риску заболевания коклюшем: из них только 5,1% из-за отказа родителей от всех прививок, у трети этих пациентов (32,8%) график вакцинации был нарушен из-за несвоевременной явки на прививку. Однако в 17,2% случаев врачи предпочли перестраховаться, необоснованно откладывая начало иммунизации. Это свидетельствует о том, что медицинским работникам необходимо не только усиливать разъяснительную работу с родителями о необходимости профилактики коклюша у детей раннего возраста и настойчиво напоминать о соблюдении графика вакцинации, но и решать вопрос о противопоказаниях к вакцинации строго в соответствии с действующими методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [18].

Наши результаты подтверждают, что препараты с бесклеточным коклюшным компонентом имеют лучший профиль безопасности по сравнению с АКДС [13]. Общие и местные реакции чаще регистрировались после введения АКДС (6,9% и 15,1% соответственно) и, наоборот, реже развивались при использовании препаратов с БКК (1,0% и 4,5% соответственно). В то же время статистически зна-

чимых различий не было. Однако две трети родителей, принимающих решение об иммунизации своего ребенка, больше доверия оказывают бесклеточным вакцинам. В связи с этим применение препаратов с БКК, в том числе в рамках национального календаря, позволяет обеспечить своевременный охват прививками против коклюша, особенно детей с отягощенным анамнезом.

Развитие ОРВИ у ребенка в поствакцинальном периоде многие родители связывают с введенной вакциной, что может вызывать отрицательные эмоции и служить причиной отказа от последующих прививок [19]. Препараты рекомбинантных интерферонов-альфа целесообразно назначать детям, у которых возникают острые респираторные вирусные инфекции в поствакцинальном периоде, для уменьшения степени тяжести инфекции. Применение интерферона-альфа включено в практические рекомендации (по 1 свече на ночь через день со дня прививки в течение 2 недель) для профилактики возникновения острых респираторных инфекций в поствакцинальном периоде [20].

Несмотря на предварительный характер, проведенное исследование позволило определить основные направления дальнейшего совершенствования работы по иммунопрофилактике коклюша у детей.

*Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.*

*Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.*

*Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.*

### Литература

1. Pertussis. World Health Organization. [https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>
3. Winter K., Glaser C., Watt J. et al. Pertussis Epidemic – California, 2014. Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 1129–1132.

Таблица 2

### Степень тяжести ОРВИ у наблюдаемых детей в поствакцинальном периоде в зависимости от проводимой терапии

Количество детей	Степень тяжести ОРВИ		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Получали ИФН-альфа $n=32$	26/81,2%	6/18,8%	0/0%
Не получали ИФН-альфа $n=41$	22/53,7%	16/39,0%	3/7,3%
Всего $n=73$	48/65,8%	22/30,1%	3/4,1%

4. Yeung KH, Duclos P, Nelson EA, Hutubessy RC. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9): 974-980. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30390-0

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.

6. Lobzin YV, Babachenko IV, Shamsheva OV et al. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infectious Diseases and Therapy.* 2015; 4 (1): 113–123

7. Borgi A, Menif K, Belhadj S, Ghali N, Salmen L, Hamdi A, Khaldi A, Bouaffsoun A, Kechaou S, Kechrid A, Bouziri A. and Benjaballah N. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low Income country. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014; 6 (1): e2014059. doi: 10.4084/MJHID.2014.059.

8. Furuta M, Sin J, Ng ES, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women — a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17: 390. doi: 10.1186/s12884-017-1559-2

9. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FG, Knol MJ, van de Kasstele J, Berbers GA, Sanders E., Rots NY. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 392-401. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30717-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30717-5)

10. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, McIntyre P. Immunogenicity and safety of monovalent acellular pertussis vaccine at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018; 172: 1045-1052. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2349

11. Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko Ju, McGuire S, Selvage D, Watt J, Martin SW, Skoff TH. An Assessment of the Cocooning Strategy for Preventing Infant Pertussis—United States, 2011. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(Suppl 4): S221–S226. doi: 10.1093/cid/ciw528

12. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, Stephens N, Ware RS, Kaczmarek MC, Lester RA, Lambert SB. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: A case-control study. *Vaccine.* 2018 Apr 5;36(15):2012-2019. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.094

13. Patterson J., Kagina B.M., Gold M., Hussey G.D., Muoiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. *Vaccine.* 2018; 36 (40): 6007-6016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.022>

14. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiol Rec* 2015; 90(35): 433-460. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136

15. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. — М., 2019. — 56 с.

16. Харит, С.М. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения / С.М. Харит [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 50–57.

17. Чернова Т.М. Отношение родителей к расширению национального календаря прививок: результаты опроса / Т.М. Чернова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — № 99 (4). — С. 158–166.

18. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23 августа 2017 г. № 15-2/10/2-5896 «О направлении мето-

дических рекомендаций «Противопоказания к вакцинации»».

19. Rikin S, Jia H, Vargas CY, et al. Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination. *Vaccine.* 2018; 36:1958-1964. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.105

20. Харит, С.М. Вакцинопрофилактика: лекции для практических врачей / С.М. Харит [и др.] ; под ред. акад. РАМН Ю.В. Лобзина. — СПб.: НИИДИ, 2012. — 286 с.

## References

1. Pertussis. World Health Organization. [https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1)

2. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>

3. Winter K., Glaser C., Watt J. et al. Pertussis Epidemic — California, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1129–1132.

4. Yeung KH, Duclos P, Nelson EA, Hutubessy RC. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9): 974-980. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30390-0

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году : Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. — 299 с.

6. Lobzin YV, Babachenko IV, Shamsheva OV et al. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infectious Diseases and Therapy.* 2015; 4 (1): 113–123

7. Borgi A, Menif K, Belhadj S, Ghali N, Salmen L, Hamdi A, Khaldi A, Bouaffsoun A, Kechaou S, Kechrid A, Bouziri A. and Benjaballah N. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low Income country. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014; 6 (1): e2014059. doi: 10.4084/MJHID.2014.059.

8. Furuta M, Sin J, Ng ES, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women — a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017; 17: 390. doi: 10.1186/s12884-017-1559-2

9. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FG, Knol MJ, van de Kasstele J, Berbers GA, Sanders E., Rots NY. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19: 392-401. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30717-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30717-5)

10. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, McIntyre P. Immunogenicity and safety of monovalent acellular pertussis vaccine at birth: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2018; 172: 1045-1052. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.2349

11. Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko Ju, McGuire S, Selvage D, Watt J, Martin SW, Skoff TH. An Assessment of the Cocooning Strategy for Preventing Infant Pertussis—United States, 2011. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(Suppl 4): S221–S226. doi: 10.1093/cid/ciw528

12. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, Stephens N, Ware RS, Kaczmarek MC, Lester RA, Lambert SB. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: A case-control study. *Vaccine.* 2018 Apr 5;36(15):2012-2019. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.094

13. Patterson J., Kagina B.M., Gold M., Hussey G.D., Muoiwa R. Comparison of adverse events following immunisation

with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. *Vaccine*. 2018; 36 (40): 6007-6016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.022>

14. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiol Rec* 2015; 90(35): 433-460. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136

15. Metodicheskie rekomendacii po vyyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnyh proyavlenij posle immunizacii. Moscow; 2019: 56.

16. Kharit S.M., Iosefovich O.V., Fridman I.V., Nacharova E.P., Tikhomirova K.K. Pertussis vaccination: problems, possible solutions. *Journal Infectology*. 2020;12(2):50-57. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57>

17. Chernova T.M., Timchenko V.N, Pogozheva O.S., Bezborodova O.A., Drozdetskaya Yu.I. Attitude of parents

to extend of vaccination schedule: survey results. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (4): 158—166. doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-158-166>

18. Pis'mo Ministerstva zdavoohraneniya RF ot 23 avgusta 2017 g. N 15-2/10/2-5896 «O napravlenii metodicheskikh rekomendacij "Protivopokazaniya k vakcinacii"»

19. Rikin S, Jia H, Vargas CY, et al. Assessment of temporally-related acute respiratory illness following influenza vaccination. *Vaccine*. 2018; 36:1958-1964. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.105

20. Harit S.M., CHernyaeva T.V, Lakotkina E.A., Lobzin YU.V., Ujba V.V., Ruleva A.A., Drozdenko T.S., Fridman I.V., SHapovalov V.V. (pod red. akad. RAMN YU.V. Lobzina). Vakcinoprofilaktika: lekicii dlya prakticheskikh vrachej. Sankt-Peterburg: NIIDI. 2012: 286 s.

---

*Авторский коллектив:*

*Чернова Татьяна Маратовна* — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-61-88, e-mail: [t-chernova@mail.ru](mailto:t-chernova@mail.ru)

*Тимченко Владимир Николаевич* — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)295-26-55, e-mail: [timchenko220853@yandex.ru](mailto:timchenko220853@yandex.ru)

*Пегаш Александр Иванович* — заведующий детским поликлиническим отделением № 41; тел.: 8(812)246-25-81, e-mail: [shurik16doc@yandex.ru](mailto:shurik16doc@yandex.ru)

*Субботина Мария Дмитриевна* — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-61-88, e-mail: [m.03@bk.ru](mailto:m.03@bk.ru)

*Булина Оксана Владимировна* — доцент кафедры реабилитологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)295-61-88, e-mail: [oksanabulina@yandex.ru](mailto:oksanabulina@yandex.ru)

*Ермакова Екатерина Олеговна* — студентка 6 курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: [katekate0009@gmail.com](mailto:katekate0009@gmail.com)

*Ускова Светлана Юрьевна* — студентка 6 курса педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: [suskovamiss@gmail.com](mailto:suskovamiss@gmail.com)

## МЕСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ЛИМФАДЕНИТЫ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ-М У ДЕТЕЙ – ВЫБОР ПРАВИЛЬНОЙ ТАКТИКИ

М.Э. Лозовская<sup>1</sup>, Г.А. Степанов<sup>1</sup>, Ю.А. Яровая<sup>1</sup>, А.В. Мосина<sup>2</sup>, М.А. Осипова<sup>3</sup>, О.П. Захарова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Детская инфекционная больница № 3, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Противотуберкулезный диспансер № 12, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Городской противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург, Россия

### Local complications and lymphadenitis after BCG-M vaccination in children – choosing the right tactics

M.E. Lozovskaja<sup>1</sup>, G.A. Stepanov<sup>1</sup>, Yu.A. Yarovaya<sup>1</sup>, A.V. Mosina<sup>2</sup>, M.A. Osipova<sup>3</sup>, O.P. Zakharova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Children's Infectious Diseases Hospital № 3, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Anti-tuberculosis Dispensary № 12, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>City Anti-tuberculosis Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* проанализировать случаи осложнений на вакцинацию БЦЖ-М у детей, возможные факторы риска, тактику ведения пациентов.

*Материалы и методы:* представлены статистические данные о местных осложнениях на вакцинацию БЦЖ-М в Санкт-Петербурге с 2012 по 2019 г. За эти годы наблюдалось 22 ребенка в возрасте от 1,5 месяцев до 1,5 лет с осложнениями после вакцинации БЦЖ-М. Для верификации диагноза использовали пробу Манту, диаскинтест или QuantiFERON-TB, рентгенологическое исследование, морфологическое и бактериологическое исследование в показанных случаях.

*Результаты.* С 2010 г. в Санкт-Петербурге используется вакцина БЦЖ-М для первичной иммунизации против туберкулеза. В течение 8 лет (2012–2019 гг.) выявлено 22 случая местных осложнений, частота по годам составила 0,002% – 0,012% от числа привитых детей. Холодный абсцесс диагностирован у 11 (50,0%), БЦЖ-лимфаденит – у 9 (40,9%), язва – у 2 (9,1%) детей. У 14 (63,6%) из 22 детей осложнения вакцинации выявлены в фазе абсцедирования. 4 детей были прооперированы с диагнозами неспецифического лимфаденита (3), абсцесса мягких тканей (1), диагноз осложнения БЦЖ-М установлен только после морфологического исследования операционного материала. У детей с поствакцинальными осложнениями результаты пробы Манту были положительными, а результаты диаскинтеста и QuantiFERON-TB отрицательными. Обнаружение *Mycobacterium bovis* BCG была возможна у 5 пациентов методами бактериологического посева и полимеразной цепной реакции. Приведены 2 клинических примера.

*Заключение.* Знания педиатров, детских хирургов, медицинских сестер по технике вакцинации, диагностике и лечению осложнений после вакцинации БЦЖ-М, показаниям к направлению в противотуберкулезный диспансер недостаточны, что определяет необходи-

#### Abstract

*The aim:* to analyze the cases of complications of BCG-vaccination in children, potential risk factors, patient management tactics

*Materials and methods:* The statistical data on local complications of BCG-M vaccination in Saint Petersburg (Russia) from 2012 to 2019 was studied. To verify the diagnosis of post-vaccinal complication the Mantoux test, diaskintest or QuantiFERON-TB, X-ray examination, morphological and bacteriological examination were used in cases of indication. Observations of 22 children aged from 1,5 months to 1,5 years with complications after vaccination with BCG-M were analyzed.

*Results.* Since 2010, the sparing BCG-M vaccine has been used in St. Petersburg for primary immunization. The incidence of local complications over the past 8 years was 0,002% – 0,012% of the number of vaccinated children. A cold abscess was diagnosed in 11 (50,0%), BCG-lymphadenitis in 9 (40,9%), an ulcer in 2 (9,1%) children. In 14 (63,6%) of 22 children complications of vaccination were detected in the phase of abscess formation. Four children underwent surgery with diagnoses of nonspecific lymphadenitis (3), soft tissue abscess (1). In these cases, diagnoses of BCG-M complications was established only after morphological examination of the surgical material. In children with complications while the results of Mantoux test were positive, results of diaskintest and QuantiFERON-TB were negative. The detection of *Mycobacterium bovis* BCG was possible in 5 patients by culture and polymerase chain reaction methods. 2 clinical cases are given.

*Conclusion:* It is necessary to increase the knowledge of pediatricians, pediatric surgeons, nurses of BCG vaccination techniques, diagnosis and treatment of post-vaccination complication, indications for dispensary observation.

мость включения обучения этим вопросам при последипломном повышении квалификации.

**Ключевые слова:** осложнения вакцинации БЦЖ-М, БЦЖ-лимфаденит, холодный абсцесс, факторы риска, диагностика, лечение.

## Введение

Последние месяцы в связи с пандемией COVID-19 интерес к БЦЖ-вакцинации со стороны мирового медицинского сообщества увеличился. Однако, как следует из обзора Я.Ш. Шварца и соавторов [1], включающего 70 источников, пока доказательств протективного действия БЦЖ-вакцинации при инфекции COVID-19 не получено. Вместе с тем, вакцина БЦЖ (BCG) остается единственной вакциной, применяемой в мире для специфической профилактики туберкулеза [2]. Вакцинация БЦЖ не предупреждает развитие туберкулеза, но резко уменьшает риск возникновения тяжелых, генерализованных форм [3, 4], миллиарного туберкулеза и туберкулезного менингита, являющихся основными причинами смертности от туберкулеза в детском возрасте [5–8]. Специфическая профилактика туберкулеза в нашей стране проводится в соответствии с национальным календарем прививок вакцинами БЦЖ-М и БЦЖ (на территориях с заболеваемостью более 80 на 100 тыс.).

Любая вакцинация как массовое медицинское воздействие на людей должна быть высоко безопасной. Отсюда следует необходимость мониторинга побочных проявлений после иммунизации, совершенствования системы обучения медицинских работников и информационной работы с населением [9, 10]. Поскольку вакцина БЦЖ – препарат из живого ослабленного штамма *Mycobacterium bovis*, полностью избежать осложнений невозможно. К факторам риска относят дефекты в иммунной системе ребенка, возможность подкожного попадания, остаточную вирулентность штамма вакцины [11, 12]. Осложнения в виде БЦЖ-лимфаденитов и холодных абсцессов, по данным литературы, составляют не более 0,01 – 0,02% от числа привитых [10, 13].

По классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г., выделяют четыре категории осложнений, возникающих после вакцинации БЦЖ:

Категория 1: локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты.

Категория 2: воспалительные поражения, в результате гематогенного распространения бактерий вакцинного штамма вне зоны введения вакцины.

Категория 3: диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците.

Категория 4: пост-БЦЖ-синдром – заболевания аллергического характера, возникшие после

**Key words:** complication of vaccination with BCG, BCG-M, BCG-lymphadenitis, cold abscess, risk factors, diagnostics, treatment.

вакцинации в результате специфической сенсibilизации: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты.

Эксперты ВОЗ неблагоприятные последствия прививки БЦЖ называют БЦЖ-инфекция или БЦЖит [14, 15]. Подкожный холодный абсцесс обычно связан с нарушением техники введения вакцины, тогда как БЦЖ-лимфаденит является маркером реактогенности вакцины и состояния иммунной системы [16, 17].

Дети с местными осложнениями на вакцинацию БЦЖ должны наблюдаться в противотуберкулезном диспансере (ПТД), где им оказывается специализированная помощь. Однако в связи с редкостью осложнений в последнее время врачи общей лечебной сети иногда допускают ошибки в ведении таких детей, они не всегда попадают к фтизиатру [18]. В связи с этим проблема осложнений после вакцинации БЦЖ сохраняет актуальность.

**Цель исследования** – проанализировать случаи осложнений после вакцинации БЦЖ-М у детей, факторы риска развития, тактику ведения.

## Материалы и методы

В Санкт-Петербурге для вакцинации новорожденных применяется только щадящая вакцина БЦЖ-М, содержащая 0,025 мг микробных клеток БЦЖ в одной дозе. Изучены официальные статистические данные по количеству местных осложнений на вакцинацию БЦЖ-М в Санкт-Петербурге с 2012 по 2019 г., характер этих осложнений. Проанализированы наблюдения 22 детей в возрасте от 1,5 мес. до 1 года 6 мес, с осложнениями на противотуберкулезную вакцинацию, направленных на кафедру фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета: 12 девочек и 10 мальчиков. Для верификации диагноза БЦЖитов использовали пробу Манту, диаскинтест (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или QuantiFERON-TB, рентгенологическое исследование, морфологическое и бактериологическое исследование по показаниям. Особое внимание уделялось тщательно собранному анамнезу и клиническим данным.

## Результаты и обсуждение

Абсолютное число местных осложнений в Санкт-Петербурге за последние 8 лет и процент от числа вакцинированных детей приведены в таблице 1.

Таблица 1

## Местные осложнения у детей, привитых вакциной БЦЖ-М в 2012–2019 гг.

Количество осложнений	Годы							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число детей с осложнениями	1	6	4	2	3	2	2	2
Число вакцинированных	48721	50392	51883	54099	53714	50089	49133	49102
Процент осложнений	0,002	0,012	0,008	0,004	0,005	0,004	0,004	0,004

Следует отметить, что осложнения развивались только в ответ на первичную вакцинацию, на ревакцинацию осложнений не было. В последние годы количество местных осложнений на вакцинацию стало минимальным, что связано с введением вакцинации БЦЖ-М (щадящей) для всех новорожденных в Санкт-Петербурге с 2010 г., до этого число таких осложнений составляло 10–12 в год. За последние 8 лет не встречались такие осложнения, как келоидные рубцы, это связано с переходом на ревакцинацию только в 7 лет, тогда как келоиды, как правило, встречаются после ревакцинации в препубертатный и пубертатный период. Распределение осложнений по диагнозам и в зависимости от возраста представлено в таблице 2.

Из 22 детей с осложнениями после вакцинации БЦЖ-М холодный абсцесс установлен у 11 (50,0%), БЦЖ-лимфаденит – у 9 (40,9%) человек, язва – у 2 (9,1%) детей. У подавляющего большинства детей (18 (81,8%)) осложнения возникли на первом году жизни, у остальных – в возрасте от 1 до 1,5 лет. Дети были из благоприятных материально-бытовых условий, туберкулезный контакт не был установлен, кроме одного случая, – с больной без выделения микобактерий туберкулеза (МБТ).

Холодный абсцесс был наиболее частым осложнением – 11 пациентов (50%). Среди них привиты в родильных домах на 4–5-е сутки жизни 6 детей. Эти дети родились доношенными и не имели патологии в неонатальный период и противопоказаний к вакцинации. Развитие холодного абсцесса у них отмечалось в возрасте от 1,5 мес. до 7 мес. Перед развитием БЦЖита у 4 пациентов отмечались острые заболевания: пневмония – 1, бронхит – 1, ОРВИ – 1, ветряная оспа – 1. В последнем случае

ребенок заразился в возрасте 3,5 месяцев от старшего ребенка в семье, и в 6 месяцев у него диагностирован холодный абсцесс, хотя это осложнение обычно развивается через 2–3 месяца после вакцинации.

Остальные 5 из 11 (45,5%) детей с холодными абсцессами были привиты в детских поликлиниках, из них 4 имели противопоказания к вакцинации в родильном доме в виде недоношенности (1) и перинатальной энцефалопатии (2), сочетания этих противопоказаний (1), 1 ребенок не был привит в связи с предполагаемым туберкулезным контактом. Эти дети привиты в дальнейшем в возрасте от 3 до 10,5 мес. Холодный абсцесс развился через 1–6 мес. после вакцинации. Сопутствующих острых заболеваний, способных спровоцировать появление холодного абсцесса, у этих детей не выявлено. Диагностика холодных абсцессов не вызывает трудностей, поскольку осложнение развивается непосредственно в месте инокуляции вакцины. Общее состояние детей не страдало, анализы крови оставались нормальными. Местно отмечалось появление инфильтрата размерами от 1,5 до 3 см в диаметре, безболезненного при пальпации. Постепенно кожа над ним становится багрово-синюшного цвета, появляется флюктуация. В связи с тем, что местные осложнения на вакцинацию БЦЖ встречаются редко, сложилась недостаточная настороженность в плане выявления осложнений БЦЖ-вакцинации со стороны педиатров и детских хирургов. Об этом свидетельствует тот факт, что в 7 случаях из 11 (63,6%) холодный абсцесс был выявлен в фазе абсцедирования. Родители не были информированы о возможных реакциях на БЦЖ, в 3 случаях занимались «самолечением»: делали йод-

Таблица 2

## Виды осложнений, зарегистрированных у детей в различном возрасте

Показатель	Возраст			Всего
	До 6 мес.	6 мес. – 1 год	Старше 1 года	
БЦЖ-лимфаденит	3	4	2	9
Холодный абсцесс	3	6	2	11
Язва	2	–	–	2
Итого	8	10	4	22

ную сетку, прикладывали мази, пытались выдавить гной. В 1 случае холодный абсцесс был расцнен хирургом как неспецифический и вскрыт в детском хирургическом отделении, что является ошибочной тактикой при данной патологии. В дальнейшем этому ребенку потребовалась длительная (до 6 мес.) специфическая (общая и местная) терапия. После консультации фтизиатра всем остальным детям проводилось лечение в течение 3 месяцев в условиях диспансера. При наличии крупных абсцессов (более 2 см) сочетали общее и местное лечение – у 5 детей, одному из этих детей потребовалось плановое хирургическое лечение. Только местное лечение (апликации с раствором рифампицина и димексида) применялось у 5 детей, у которых процесс протекал в легкой форме (размеры абсцесса не более 2 см). Приводим клинический пример.

#### Клинический пример № 1

Девочка С., 6 месяцев, постоянный житель Санкт-Петербурга. Ребенок от IV нормально протекавшей беременности, III преждевременных родов (36/37 неделя). Родилась с весом 3100 г, длиной 50 см, по шкале Апгар 7/8. БЦЖ-М в роддоме не вакцинирована из-за предположительного кратковременного контакта в палате роддома в течение 2 суток с родильницей, у которой был установлен диагноз: туберкулезный плеврит (МБТ не выделяла). После выписки наблюдалась в ПТД, в возрасте 3 месяцев обследована, проба Манту с 2 ТЕ и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) отрицательные. Данных за инфицирование МБТ нет, вакцинирована БЦЖ-М в детской поликлинике. В возрасте ребенка 6 мес. мама обратилась в ПТД с жалобами на появление у ребенка уплотнения в месте вакцинации БЦЖ-М. Психосоциальное развитие – по возрасту. Соматический статус без отклонения от нормы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. На левом плече в месте введения вакцины определяется инфильтрат размером 12×10 мм, без флюктуации, без корочки. Назначена местная терапия: аппликации рифампицина с димексидом. Через 2 недели инфильтрат размерами 14×12 мм в диаметре, появились флюктуация и корочка в центре инфильтрата (рис. 1). Регионарные лимфатические узлы не увеличены. УЗИ периферических лимфатических узлов: лимфатические узлы не увеличены, до 0,5 см в диаметре, контур ровный, четкий, структура сохранена, васкуляризация обычная. Клинический анализ крови: эритроциты  $3,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 106 г/л, лейкоциты  $14,9 \times 10^9 /л$ , лимфоциты 65,6%, моноциты 6,2%, базофилы 1,4%, эозинофилы 2,5%, нейтрофилы 24,3%, СОЭ 2 мм/ч. После консультации на кафедре фтизиатрии СПб ГПМУ зарегистрирован диагноз: «Подкожный холодный абсцесс после вакцинации БЦЖ-М. V Б группа

диспансерного наблюдения». Местная терапия продолжалась 1,5 мес. (рис. 2). Системного назначения противотуберкулезных препаратов не потребовалось. По поводу данного случая осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной проведено эпидемиологическое расследование. Заключение: причины осложненного течения поствакцинального периода не определены. Через месяц после окончания лечения выполнено контрольное обследование ребенка: проба Манту 2 ТЕ р 11 мм, проба с АТР – отр. Поствакцинальная аллергия, данных за инфицирование МБТ нет. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – без патологии, ребенок здоров. В месте введения вакцины БЦЖ-М формируется рубчик 5 мм.

В данном случае осложнение на вакцинацию



**Рис. 1.** Холодный абсцесс в месте введения вакцины БЦЖ-М у ребенка С., 6 мес. Оранжевая окраска кожи обусловлена аппликациями рифампицина



**Рис. 2.** Излечение холодного абсцесса у ребенка С. Формирование рубчика в месте введения вакцины через 1,5 месяца лечения

БЦЖ-М выявлено своевременно. Холодный абсцесс развился после вакцинации в условиях детской поликлиники, нарушений в технике вакцинации не установлено. Лечение проводилось в противотуберкулезном диспансере только местно, привело к быстрому излечению.

Данных за технические погрешности при введении вакцины не было установлено и в остальных случаях холодных абсцессов, которые встречались как при вакцинации детей в детских поликлиниках (5), так и в родильных домах (6).

БЦЖ-лимфадениты, которыми страдало 9 (40,9%) детей, являются более тяжелыми осложнениями по сравнению с холодными абсцессами. У 2 детей была патология неонатального периода — перинатальная энцефалопатия (у 1 в сочетании с кефалогематомой). Еще 1 ребенок родился путем кесарева сечения, но был здоров, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. У остальных детей особенностей неонатального периода не было. Все 9 детей вакцинированы в родильном доме на 3–11-е сутки жизни. БЦЖ-лимфадениты диагностированы у детей в возрасте от 1,5 мес. до 1 года 6 мес. На ранних этапах процесс протекал бессимптомно, во всех случаях увеличение лимфоузлов выявлено самими родителями, диагноз в 7 из 9 случаев поставлен несвоевременно, в фазе абсцедирования БЦЖ-лимфаденита, у 2 детей при образовании свища. Это связано с тем, что педиатры, которые отмечают прививочную реакцию в 1, 3, 6, 12 месяцев в карте развития ребенка, не проводят осмотр и пальпацию регионарных лимфоузлов. Из заболеваний, перенесенных до развития БЦЖита, следует отметить повторные ОРВИ у 2 детей, атопический дерматит у 2 и ветряную оспу у 1 ребенка. Последний заболел ветряной оспой в возрасте 2 мес., БЦЖ-лимфаденит возник через 2 недели.

Наиболее типичной общей симптоматикой было снижение аппетита, уменьшение ежемесячной прибавки массы тела, небольшая анемия. У всех детей на месте введения вакцины отмечалась нормальная прививочная реакция. Увеличение лимфоузла обычно до размеров 1,5–2 см, редко до 3 см происходило в аксиллярной области на стороне прививки, не сопровождалось болевым синдромом и изменением цвета кожи на начальных этапах развития. У 3 пациентов, помимо аксиллярных, в процесс вовлекались шейный и подключичный лимфоузлы. На более поздних стадиях появлялось покраснение кожи, отек окружающих тканей, образование свища с выделением казеозных масс. Температура при этом повышалась от субфебрильных до фебрильных цифр, появлялись воспалительные изменения в анализе крови. Несмотря на типичную клиническую картину, в 3 случаях лимфатические узлы были вскрыты в детских хирургических отделениях без предшествующей

специфической химиотерапии, что является ошибочной тактикой при данной патологии. Оперированные дети получали наркоз и в дальнейшем неспецифическую антибактериальную терапию, у них возникали медленно заживающие раны, требовалось длительное специфическое лечение. Только после патоморфологического выявления типичного туберкулезного воспаления (туберкулезная гранулема) и обнаружении микобактерий *bovis* BCG в казеозно-расплавленных тканях лимфоузла они были направлены на консультацию к фтизиатру.

#### *Клинический пример № 2*

Девочка А., 7 мес., находилась на хирургическом отделении общесоматического стационара в течение 38 дней. Поступила экстренно с жалобами на фебрильную температуру, вялость, припухлость в подмышечной области и в области шеи.

Анамнез: девочка от второй нормально протекавшей беременности. Роды на 36/37 неделе, вакуум-экстракция плода. При рождении масса 3140 г, длина 50 см, по шкале Апгар 7/8 баллов. Кефалогематома в затылочной и левой теменной области. В родильном доме прививки 1 НВВ, БЦЖ-М. Выписана на 8-й день. Период новорожденности без особенностей, наблюдалась педиатром, вскармливание грудное. На диспансерном учете не состояла, осмотрена неврологом: «Перинатальное поражение нервной системы. Синдром двигательных нарушений» (получала пантогам). В возрасте 2 мес. отмечалось появление пустулы, отделяемого из места вакцинации (нормальная прививочная реакция, зажила корочкой). В возрасте 6 мес. родителями замечено увеличение подмышечного лимфоузла на стороне вакцинации (слева), обратились в детскую поликлинику, получала сумамед в течение 7 дней без существенной динамики. В связи с дальнейшим ухудшением (рост температуры от субфебрильной до фебрильной, увеличение размеров лимфоузлов) через 2 недели после первичного обращения за помощью девочка была госпитализирована в изоляционно-диагностическое (инфекционное) отделение многопрофильного стационара. При поступлении состояние средней тяжести, лихорадка до 38,5°С. Масса тела 8 кг 900 г (возраст 7 мес. 7 дней), телосложение гиперстеническое, подкожно-жировой слой развит избыточно. При осмотре со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Периферические лимфоузлы в левой подмышечной области, области боковой поверхности шеи, над- и подключичной области плотные, безболезненные, малосмещаемые, размерами 2,0–2,5–3,0 см, отек левой грудной мышцы, кожа не изменена (рис. 3).

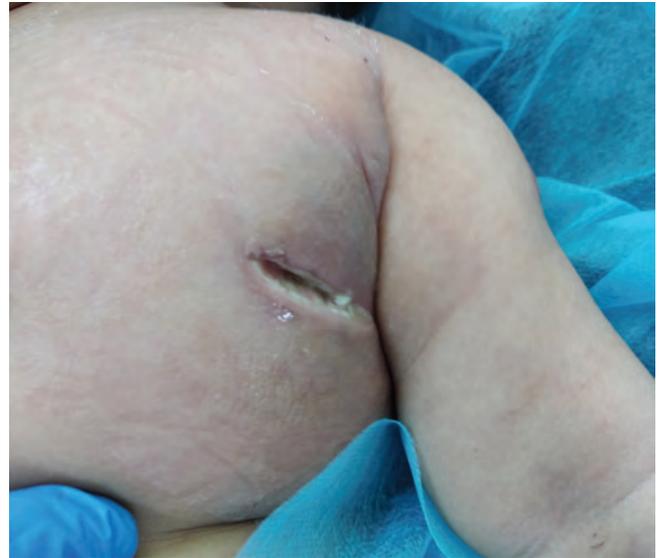


**Рис. 3.** Увеличение лимфатических узлов в подмышечной области у ребенка А., 7 мес. — БЦЖ-лимфаденит

В клиническом анализе крови гемоглобин 100 г/л, эритроциты  $4,1 \times 10^{12}$  /л, лейкоциты  $15,0 \times 10^9$  /л, лимфоциты 45,9%, нейтрофилы 45,1%. СОЭ 45 мм/ч. Анализ мочи — без патологии. Обзорная рентгенограмма грудной клетки — без патологии. Проведено УЗИ мягких тканей: в левой подмышечной, над- и подключичных областях лоцируются конгломераты лимфоузлов округлой формы максимальным размером  $31 \times 24 \times 22$  мм в подмышечной области. Структура нарушена, кровоток усилен. Данные за деструктивные изменения не получены». Ребенку проведено хирургическое вмешательство: разрез и дренирование лимфоузлов под эндотрахеальным наркозом. Диагноз: «Гнойно-некротический лимфаденит надключичных и подмышечных лимфоузлов слева. Проведено гистологическое исследование: «Картина гнойно-некротического лимфаденита с эпителиоидно-клеточной гранулематозной реакцией, характерной для инфицирования *M. tuberculosis*. С учетом клинических данных может соответствовать БЦЖиту». Исследование методом ПЦР фрагмента лимфоузла — обнаружена ДНК *Mycobacterium bovis* BCG. Тест QuantiFERON-TB отрицательный, проба Манту — положительная.

Осмотр хирурга через 4 дня после операции: рана в подмышечной области слева 2 см серого цвета, отделяемое гнойно-серозное, сформировался свищ (рис. 4). В надключичной области рана 1,0 см без отделяемого. Переведена в детский противотуберкулезный стационар, где начата специфическая противотуберкулезная химиотерапия тремя препаратами (изониазид, рифампицин, амикацин). В связи с отсутствием заживления раны, формированием свища через 2 недели после первой проведена вторая операция «Фистулотомия,

удаление подмышечных лимфоузлов» (в НИИ фтизиопульмонологии). Далее продолжилось консервативное лечение сроком до 6 мес. После операции сформировался линейный рубец (рис. 5).



**Рис. 4.** Внешний вид раны через 4 дня после первой операции (разрез и дренирование лимфоузлов)



**Рис. 5.** Послеоперационный рубец через 2,5 месяца после второй операции (фистулотомия, удаление подмышечных лимфоузлов)

В данном случае имело место позднее выявление осложнений после вакцинации БЦЖ-М. На этапе наблюдения в детской поликлинике девочка не была направлена на консультацию к фтизиатру в ПТД. Хирургическое лечение проводилось по экстренным показаниям в многопрофильном стационаре без предварительной противотуберкулезной терапии, диагноз был установлен только при гистологическом исследовании. В результате потребовалась вторая операция, длительное общее лечение.

Показанным методом лечения при БЦЖ-лимфадените является терапия внутрь изониазидом 10–15 мг/кг массы тела, рифампицин в дозе 10 мг/кг массы тела. Местно применяются: аппликации с раствором димексида – 20,0 мл, рифампицина – 0,45 г, воды для инъекций – до 80,0 мл. При неэффективности этих методов в течение 2–3 месяцев рекомендуемым методом хирургического лечения является удаление пораженных лимфоузлов вместе с капсулой. В наших наблюдениях плановое хирургическое лечение проведено 1 ребенку с БЦЖ-лимфаденитом и 1 с холодным абсцессом.

Еще одним осложнением вакцинации была язва на месте введения вакцины – у 2 детей, оба вакцинированы БЦЖ-М в родильном доме. Осложнение возникло в возрасте детей 2 и 3 месяца. Клинически протекало в виде образования язвы с гнойным отделяемым 1,5–2 см в диаметре без инфильтрации окружающих тканей. Нарушений общего состояния у детей не было. В анамнезе у 1 ребенка атопический дерматит, у 1 – ОРВИ. Местное лечение в противотуберкулезном диспансере дало быстрый положительный эффект.

В целом, у 14 (63,6%) из 22 детей осложнения вакцинации выявлены в фазе абсцедирования, причем ни один из них не был выявлен при осмотре педиатра.

Диагностика 4 (18,2%) БЦЖитов состоялась после того, как пациенты были оперированы в учреждениях общей лечебной сети (3 БЦЖ-лимфаденита и 1 холодный абсцесс).

Подтверждение диагноза БЦЖита гистологическим методом проведено всем детям, у которых было проведено хирургическое лечение (6). Этиологическая верификация, включая методы бактериологического и ПЦР-исследования, дала положительный результат у 5 пациентов. Пробы Манту у всех пациентов были положительными, пробы диаскинтест и QuantiFERON-TB отрицательными.

Все наблюдавшиеся нами дети с БЦЖитами получали специфическое противотуберкулезное лечение в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей, с учетом индивидуальных особенностей ребенка и выраженности патологии. В необходимых случаях проводили пункцию лимфоузла (абсцесса) с эвакуацией гнойного содержимого. У детей достигнуто излечение БЦЖитов, побочных эффектов противотуберкулезной терапии не наблюдалось. Однако эти дети нуждаются в наблюдении фтизиатра в течение года и индивидуальной тактике в отношении других прививок. По этой причине желательно определять иммунный статус таких пациентов.

## Заключение

Противотуберкулезная вакцинация новорожденных детей может сопровождаться развитием местных осложнений, среди которых преобладают холодные абсцессы и БЦЖ-лимфадениты. Частота местных осложнений после БЦЖ-М вакцинации в Санкт-Петербурге в течение последних 8 лет составила 0,002–0,012% от числа привитых. В 4 (18,2%) из 22 случаев диагноз БЦЖита поставлен поздно, только по результатам хирургического лечения в непрофильном стационаре. Поздняя диагностика осложнений после вакцинации БЦЖ-М, в фазе абсцедирования (63,6% случаев) была связана с неправильной тактикой ведения детей педиатрами при оценке реакции на БЦЖ-М, отсутствием направления к фтизиатру. Необходимо повысить знания педиатров и детских хирургов, медицинских сестер по технике вакцинации, диагностике и лечению БЦЖитов, показаниям к направлению в противотуберкулезный диспансер.

## Литература

1. Шварц, Я.Ш. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты / Я.Ш. Шварц, Н.В. Ставицкая, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 6–14.
2. Ткачук, А.П. Перспективы создания новых вакцин для профилактики туберкулеза / А.П. Ткачук [и др.] // Медицинский альянс. – 2013. – № 3. – С. 25–37.
3. Аксенова, В.А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции / В.А. Аксенова [и др.] // БиоПрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145–151.
4. Туберкулез у детей и подростков : руководство / под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовской. – СПб.: Питер, 2005. – 432 с.
5. Лозовская, М.Э. Клинические и эпидемиологические особенности туберкулеза у детей раннего возраста в Санкт-Петербурге / М.Э. Лозовская [и др.] // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 5. – С. 5–12.
6. Васильева, Е.Б. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией / Е.Б. Васильева [и др.] // Педиатр. – 2017 – Т.8, № 4. – С. 19–25.
7. Ключкова, Л.В. Туберкулезный менингит у детей: современные требования к диагностике / Л.В. Ключкова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 85–92.
8. Trunz, B.V. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness / B.V. Trunz, P. Fine, C. Dye // Lancet. 2006; 367(9517):117–80.
9. Лобзин, Ю.В. Проблема вакцинопрофилактики: краткая история, современное состояние и пути решения / Ю.В. Лобзин, С.М. Харит // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 30–37.
10. Аксенова, В.А. Вакцинопрофилактика туберкулеза. Проблемы мониторинга и эпидемиологии осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М на территории Российской

Федерации / В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова // Вестник ЦНИИТ. — 2018. — № 3. — С. 11–20.

11. Суходольская, В.В. Некоторые аспекты проблемы профилактики туберкулеза у детей раннего возраста (Обзор зарубежной литературы) / В.В. Суходольская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. — 2018. — Т. 41, № 2. — С. 327–337.

12. Севостьянова, Т.А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М / Т.А. Севостьянова, В.А. Аксенова, Д.А. Кудлай // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98, № 1. — С. 27–34.

13. Аксенова, В.А. Вакцинопрофилактика туберкулеза туберкулеза: значение и проблемы / В.А. Аксенова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 1. — С. 10–16.

14. Ladeira, I., BCGitis in children / I. Carvalho, A. Correia, A. Carvalho, R. Duarte // Rev. Port. Pneumol., 2014. 20 (3): 172.

15. Lotte, A. BCG complications. / A. Lotte, O. Wasz-Hocket, N. Poisson, N. Dumitrescu, M. Verron, E. Couvet // Adv. Tuberc. Res. 1988. 21: 107–93.

16. Леви, Д.Т. Вакцинопрофилактика туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова // Биопрепараты. — 2015. — № 2 — С. 4–8.

17. Victoria, M.S. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of literature / M.S. Victoria, B.R. Shah // Pediatr. Infect. Dis. J., 1985. 4.: 295-296.

18. Севостьянова, Т.А. Диагностика и лечение осложнений вакцинации БЦЖ / Т.А. Севостьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2015. — Т. 94, № 4. — С. 78–82.

#### References

1. Shvarts YaSh, Stavitskaya NV, Kudlay DA. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. Tuberculez i bolezni legkih. 2020; 5 (98): 6-14.

2. Tkachuk AP, Karyagina AS, Logunov DYU, Ginzburg AL The prospects of creation of new vaccines for prevention of tuberculosis Medicinskij al'yans. 2013; 3: 25-37.

3. Aksenova, VA, Levi DT., Aleksandrova NV., Kudlay DA. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB // BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2017; 17(3):145-151.

4. Korol OI, Lozovskaya ME. Tuberculosis in children and teenagers. Saint-Petersburg (Russia) Piter; 2005. 432 p.

5. Lozovskaya ME, Nikiforenko NN, Klochkova LV, Vasilieva EB, Mosina AV. Clinical and epidemiological features of tuberculosis in young children in Saint Petersburg. Pediatr. 2018; 9(5):5-12.

6. Vasilieva EB, Lozovskaya ME, Klochkova LV, Yarovaya YuA, Noskova OM. Detection, diagnosis and clinical tuberculosis in children with HIV infection. Pediatr. 2017; 8(4):19-25.

7. Klochkova LV, Lozovskaya ME, Vasilyeva EB, Yarovaya YuA. Tuberculosis meningitis in children: modern requirements to diagnostics. Zhurnal infektologii. 2017; 9(4):85-92.

8. Trunz, BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a metaanalysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet. 2006; 367(9517): 117–80.

9. Lobzin YuV, Kharit SM The problem of vaccination: a brief history, state-of-the-art, and ways of solution. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2014; 6: C.30-37.

10. Aksenova VA, Sevostyanova TA. Vaccinoprophylaxis of TB. Challenges of monitoring and epidemiology of BCG/BCG-M immunization induced complications in the Russian Federation. Vestnik CNIIT. 2018; 3: 11-20.

11. Suhodol'skaya, VV. Some aspects of a problem of prevention of tuberculosis in young children (The review of foreign literature). Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Medicina. Farmaciya. 2018; 41(2): 327-337.

12. Sevostyanova TA., Aksenova VA, Kudlay DA. Immune status of children with complication of BCG / BCG-M vaccination. Tuberculez i bolezni legkih. 2020; 1(98): 27-34.

13. Aksenova VA, Levi DT, Fonina EV, Vundtsett NN. Vaccine prophylaxis of tuberculosis: implication and problems. Problemy Tuberkuleza i boleznei legkih. 2009; 1:10-16.

14. Ladeira, I., BCGitis in children / I. Carvalho, A. Correia, A. Carvalho, R. Duarte // Rev. Port. Pneumol., 2014. 20 (3): 172.

15. Lotte, A. BCG complications. / A. Lotte, O. Wasz-Hocket, N. Poisson, N. Dumitrescu, M. Verron, E. Couvet // Adv. Tuberc. Res. 1988. 21: 107–93.

16. Levi DT. Aleksandrova NV. Vaccinations for the prevention of tuberculosis. Biopreparaty 2015; (2): 4–8.

17. Victoria, M.S. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of literature / M.S. Victoria, B.R. Shah // Pediatr. Infect. Dis. J., 1985. 4.: 295-296.

18. Sevostyanova TA., Kiselevich OK, Yusubova AN. Diagnosis and treatment of complications after BCG vaccination // Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 94 (4): 78-82.

#### Авторский коллектив:

*Лозовская Марина Эдуардовна* — заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

*Степанов Геннадий Андреевич* — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: gena.stepanov.1950@mail.ru

*Яровая Юлия Анатольевна* — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: julia\_yarovaya@mail.ru

*Мосина Анна Владиславовна* — врач-фтизиатр Детской инфекционной больницы № 3; тел.: 8(812)-321-33-36, e-mail: mos-anya@mail.ru

*Осипова Марина Александровна* — заведующая детским отделением Противотуберкулезного диспансера № 12; тел.: 8(812)251-26-84, e-mail: marina-osipova-66@mail.ru

*Захарова Ольга Павловна* — врач-методист организационно-методического отдела Городского противотуберкулезного диспансера, к.м.н.; тел.: 8(812)-726-93-20, e-mail: zakharova-olga@mail.ru

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБНАРУЖЕНИЕМ МАРКЕРОВ HBV-ИНФЕКЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО

М.А. Белопольская<sup>1,2</sup>, В.Е. Карев<sup>3</sup>, В.Ю. Аврутин<sup>4</sup>, А.В. Дмитриев<sup>2</sup>, Д.А. Гусев<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

<sup>5</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### Relationship between expression of HBV-infection markers in placenta and clinical data of mothers and their newborns

M.A. Belopolskaya<sup>1,2</sup>, V.E. Karev<sup>3</sup>, V.Yu. Avrutin<sup>4</sup>, A.V. Dmitriev<sup>2</sup>, D.A. Gusev<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infection Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Institute for Systems Theory, Stuttgart, Germany

<sup>5</sup>First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Вертикальная передача вирусного гепатита В является одним из основных путей передачи в эндемичных регионах. Существует зависимость между структурными и функциональными изменениями в плаценте и клиническим течением HBV-инфекции. От состояния плаценты зависит риск вертикальной передачи гепатита В.

Цель: изучить взаимосвязь между экспрессией HBsAg и HBcorAg клетками разных отделов последа и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного.

Всего в исследование было включено 19 пациенток с хроническим гепатитом В, рожавших в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2019 г. В первую группу были включены пациентки, у которых при иммуногистохимическом исследовании плаценты хотя бы в одном из ее отделов были выявлены маркеры HBV-инфекции (HBsAg и/или HBcorAg). Вторую группу составили пациентки, у которых маркеры HBV-инфекции в последе обнаружены не были.

Воспалительные изменения в плаценте были выявлены у всех женщин из первой группы и у 9 (64 %) женщин из второй группы. HBsAg в пуповинной крови был обнаружен у 3 (16 %) из всех новорожденных. При этом у 2 пациенток, у чьих детей в пуповинной крови был выявлен HBsAg, в плаценте маркеров HBV-инфекции выявлено не было. В первой группе только у одного новорожденного был обнаружен HBsAg в пуповинной крови. У 2 пациенток, получавших противовирусную терапию во время беременности, в плаценте были выявлены маркеры HBV-инфекции. Было показано, что маркеры HBV-инфекции в плаценте выявляются в том числе у женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой.

### Выводы

1. Маркеры HBV-инфекции могут обнаруживаться в плаценте и при низкой вирусной репликации у матери.

### Abstract

Vertical transmission of viral hepatitis B (HBV) is one of the main transmission ways in endemic regions. There is a relationship between structural changes in the placenta and the clinical course of HBV infection. The risk of vertical transmission of hepatitis B depends on the condition of the placenta.

The goal of this work was to study the relationship between HBsAg and / or HBcorAg expression in placenta on the one hand, and clinical parameters of mothers and newborns on the other hand.

The study included 19 patients with CHB who gave birth at the Botkins infectious disease hospital in 2019. The first group included patients with markers of HBV infection (HBsAg and / or HBcorAg) detectable via immunohistochemical examination in at least one of the layers of the placenta. In patients from the second group, no markers of HBV infection were detected in any layer of the placenta.

Inflammatory changes in placenta were detected in all women from the first group and in 9 (64 %) women from the second group. HBsAg in umbilical cord blood was detected in 3 (16 %) newborns. In two patients, whose children had HBsAg in the umbilical cord blood, no markers of HBV infection were detected in placenta. In the first group, only one newborn had HBsAg in umbilical cord blood. In two patients receiving an antiviral treatment during pregnancy, markers of HBV infection were identified in the placenta. Markers of HBV infection in placenta were also detected in women with undetectable viral load.

### Conclusions

1. Markers of HBV infection can be found in placenta at low maternal viral load.

2. HBsAg in umbilical cord blood can be detected even in patients with no markers of HBV infection in placenta.

2. HBsAg в пуповинной крови может быть обнаружен даже при отсутствии маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты.

3. Назначение противовирусной терапии во время беременности не предотвращает возможность инфицирования плаценты.

**Ключевые слова:** хронический гепатит В, вертикальная передача, плацента, маркеры HBV-инфекции.

## Введение

Известно, что вертикальная передача вирусного гепатита В (ГВ) является одним из основных путей передачи инфекции в эндемичных регионах [1]. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике вертикальной передачи, связанные с повсеместным внедрением вакцинации новорожденных от ГВ, применением специфического иммуноглобулина против ГВ, а также назначением противовирусной терапии во время беременности, ежегодно в мире 4–5 млн детей заражается ГВ [2]. Основным фактором риска вертикальной передачи ГВ является высокая вирусная нагрузка у матери. Известно, что в отсутствие специфической иммунопрофилактики частота вертикальной передачи вируса гепатита В (HBV) у HBeAg-позитивных женщин может составлять 90% [3]. В европейской части Российской Федерации частота HBeAg-позитивного варианта ГВ невысока. У женщин с невысокой вирусной нагрузкой при правильном и своевременном проведении активно-пассивной иммунизации новорожденного (введение вакцины и специфического иммуноглобулина) риск вертикальной передачи HBV-инфекции мал. Тем не менее, состояние маточно-плацентарного барьера, наличие воспалительных изменений в плаценте, а также инфицированность различных отделов плаценты играют существенную роль в возникновении риска вертикальной передачи ГВ [4].

Известно, что преждевременный разрыв плодного пузыря (ПРПП) у женщин с ХГВ встречается чаще, чем в среднем в популяции [5]. Однако работ, анализирующих взаимосвязь данного осложнения беременности с экспрессией маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты, практически нет. Имеются данные, указывающие на существование определенной зависимости между структурными и функциональными изменениями плаценты и клиническим течением HBV-инфекции [6]. Было показано, что у женщин с хронической HBV-инфекцией при наличии активной репликации вируса признаки воспаления в плаценте выявлялись более чем в 45% случаев, а частота развития хронической плацентарной недостаточности (ХНП) превышала 80%. У этих женщин чаще наблюдались субкомпенсированные и декомпенсированные формы ХНП.

3. Antiviral treatment during pregnancy does not prevent the possibility of placenta's infection with HBV.

**Key words:** Chronic hepatitis B, vertical transmission, placenta, markers of HBV infection.

Имеются работы, посвященные обнаружению маркеров HBV в различных отделах плаценты. В большинстве работ изучалась экспрессия HBsAg и HBeAg в ткани различных отделов плаценты у женщин с высокой вирусной нагрузкой [7, 8], так как именно у этой категории пациенток наиболее высока вероятность обнаружения маркеров HBV-инфекции в плаценте. Тем не менее, у женщин с низкой вирусной нагрузкой обнаружение маркеров HBV-инфекции в плаценте так же возможно, как и вертикальная передача при стертой форме ХГВ [9].

Назначение противовирусной терапии (ПВТ) беременным с высокой вирусной нагрузкой снижает риск вертикальной передачи инфекции [10]. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют данные о влиянии ПВТ на состояние плаценты и экспрессию маркеров HBV-инфекции.

**Цель исследования** — изучить взаимосвязь между экспрессией HBsAg и HBeAg клетками разных отделов плаценты и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного.

## Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациенток с ХГВ, рожавших в Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С.П. Боткина в 2019 г. Все женщины, включенные в данное исследование, имели доношенную беременность (срок от 38 до 41 недели) и не имели других сопутствующих инфекционных заболеваний. Обследование беременных женщин и их новорожденных детей проводилось в КИБ им. С.П. Боткина. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование плацент было проведено в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней. Фиксированные в 10% забуференном формалине образцы последа (плацента, внеплацентарные оболочки и пуповина) подвергались стандартной гистологической проводке и имбибиции парафином по общепринятым методикам. После заливки в парафин при помощи ротационного микротомы изготавливались срезы ткани толщиной 3–4 мкм. ИГХ-исследование осуществлялось с использованием иммунопейнера Autostainer 480S (Thermo Shandon Limited, Великобритания) по стандартному протоколу UltraVision

Quanto (Thermo Scientific, США). Использовались мышинные моноклональные антитела к HBsAg (Clone T9) и кроличьи поликлональные антитела к HBcorAg (Thermo Scientific, США). В качестве оптически плотной метки использовался диаминобензидин. ИГХ-исследования выполнялись в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. Учет ИГХ-реакций осуществлялся в проходящем свете с использованием бинокулярного исследовательского микроскопа Axio Imager A2 (Zeiss, Германия).

На основании полученных результатов включенные в исследование пациентки были разделены на две группы. В первую группу были включены 5 пациенток, у которых при ИГХ-исследовании плаценты хотя бы в одном из отделах были выявлены маркеры HBV-инфекции (HBsAg и/или HBcorAg). Вторую группу составили 14 пациенток, у которых при ИГХ-исследовании маркеров HBV-инфекции обнаружено не было. Все новорожденные получали активно-пассивную иммунизацию против ГВ.

Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками по количественным признакам использовался U-критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости отличий по качественным признакам использовался точный тест Фишера для малых выборок.

## Результаты и обсуждение

Экспрессия антигенов HBV была выявлена в плацентах 5 пациенток. В таблице 1 показано обнаружение маркеров HBV в разных структурных образованиях плаценты.

Таблица 1

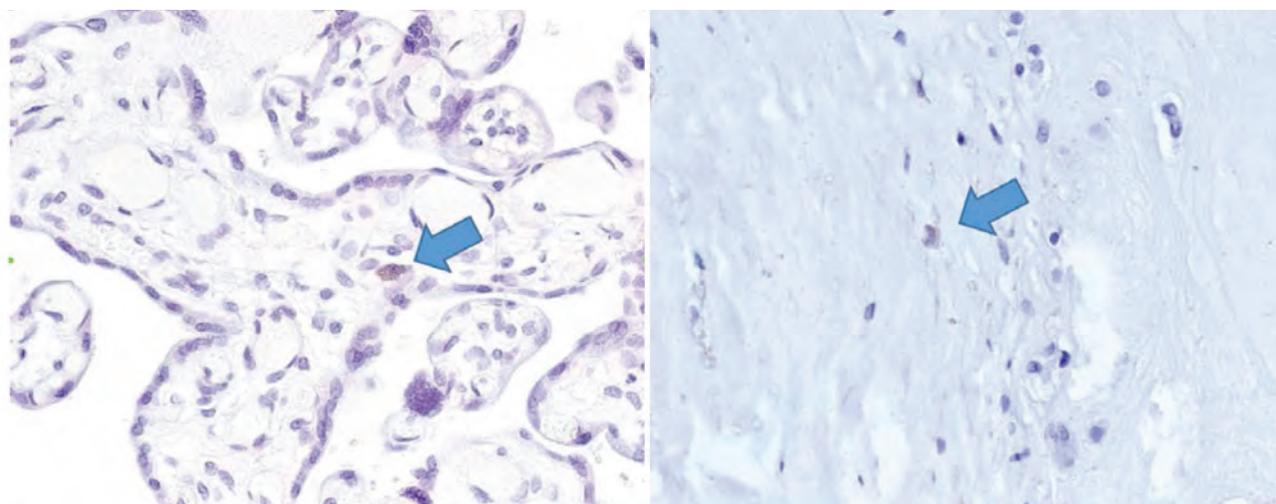
### Обнаружение маркеров HBV в разных отделах плаценты (n=19)

Показатель	Ворсины хориона	Децидуальная оболочка
HBsAg	4	1
HBcorAg	2	1

Следует отметить, что экспрессия HBsAg обнаруживалась чаще, чем HBcorAg. У 3 пациенток единственным обнаруженным маркером в плаценте был HBsAg, который экспрессировался клетками в ворсинах хориона.

На рисунке показана экспрессия HBsAg клетками ворсин хориона (А) и децидуальной оболочки (В).

Основные клинические и лабораторные показатели пациенток, включенных в данное исследование, представлены в таблице 2.



А

В

Рис. Экспрессия HBsAg: А – экспрессия HBsAg клетками ворсин хориона, ИГХ, ув. ×200; В – экспрессия HBsAg клетками децидуальной оболочки, ИГХ, ув. ×200

Таблица 2

## Основные клиничко-лабораторные показатели пациенток

Показатели		Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P
Возраст, лет	M±m	32,8±4,97	33,57±2,75	0,93*
	Медиана (Q1 – Q3)	35 (33-36)	34 (30,5-35,75)	
Давность обнаружения ГВ, лет	M±m	16,2±11,23	7,09±4,57	0,11*
	Медиана (Q1 – Q3)	10 (8-20)	6 (0,5-10)	
Лейкоциты	M±m	9,57±1,63	9,7±1,49	0,91*
	Медиана (Q1 – Q3)	9 (9-9,75)	9 (8-10)	
Гемоглобин, г/л	M±m	108,2±7,05	116,64±8,02	0,19*
	Медиана (Q1 – Q3)	119,5 (104,75-124,5)	107 (101-112)	
Эритроциты	M±m	3,66±0,15	4,01±0,18	0,96*
	Медиана (Q1 – Q3)	3 (3-3)	4 (3-4)	
Тромбоциты	M±m	213,8±34,38	201,64±34,38	0,52*
	Медиана (Q1 – Q3)	234 (218-234)	178 (156,75-230,25)	
Билирубин	M±m	6,53±3,46	7,64±2,58	0,42*
	Медиана (Q1 – Q3)	3 (4,5-7,5)	7 (2,5-9,5)	
АЛТ	M±m	34,43±31,1	19,19±6,84	0,69*
	Медиана (Q1 – Q3)	18,5 (13,75-39)	13 (12-18)	
АСТ	M±m	38,85±22,31	27,88±5,51	0,70*
	Медиана (Q1 – Q3)	33,5 (24,5-47,5)	23 (20-32)	
Вирусная нагрузка >150 МЕ/мл		3 (60%)	6 (43%)	0,63**
ПВТ во время беременности		2 (40%)	0	

\*Для оценки достоверности отличий использован метод Манна – Уитни.

\*\*Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Как видно из таблицы 2, группы были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным показателям. 2 пациентки из первой группы получали противовирусную терапию. В одном случае пациентка получала ламивудин, во втором – тенофовир. Пациентки из второй группы противовирусных препаратов во время беременности не получали.

Анемия на момент родов была выявлена у 3 (60%) женщин из первой группы и у 4 (29%) из второй (табл. 3). В данном исследовании ПРПП был отмечен у 2 (40%) женщин из первой группы и у 8 (57%) из второй.

В таблице 4 представлены данные о состоянии плаценты у женщин из исследуемых групп.

Таблица 3

## Течение беременности и родов

Показатель	Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P*
Анемия	3 (40%)	4 (29%)	0,3047
ПРПП	2 (60%)	8 (57%)	0,6285
Гестационный сахарный диабет	2 (60%)	2 (14%)	0,2722
Кесарево сечение	2 (60%)	5 (36%)	1

\* Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Таблица 4

## Состояние плаценты

Показатель	Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P*
Плацента компенсирована	0 (0%)	4 (21%)	0,5304
Воспалительные изменения	5 (100%)	9 (64%)	0,2565
Хроническая плацентарная недостаточность	5 (100%)	9 (64%)	0,2565
Хроническая плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией	2 (40%)	8 (57%)*	0,6285

\* Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Воспалительные изменения в плаценте наиболее часто проявлялись в виде мембранита и хориодецидуита.

Среди 19 новорожденных было 11 мальчиков (58%) – 3 (60%) в первой группе и 8 (57%) – во второй.

Основные показатели новорожденных приведены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, группы не имели достоверных отличий по исследуемым признакам.

Высокая вирусная нагрузка и наличие HBeAg у матери являются хорошо известными доказанными факторами риска вертикальной передачи HBV-инфекции. В то же время известно, что вертикальная передача HBV-инфекции может происходить и в других случаях. В большинстве работ, посвященных анализу инфицированности плаценты у беременных с ХГВ, в исследования включались пациентки с высоким уровнем вирусной нагрузки (106 МЕ/мл и выше) [7, 8]. В данном исследовании у 2 пациенток из первой группы был неопределяемый уровень вирусной нагрузки (<150 МЕ/мл) (см. табл. 2). Этот факт свидетельствует о том, что у пациенток с низкой вирусной нагрузкой также могут обнаруживаться маркеры HBV-инфекции в плаценте.

Назначение противовирусной терапии во время беременности может преследовать две цели: лече-

ние активно текущего ХГВ у матери и снижение риска вертикальной передачи HBV-инфекции. Обеим пациенткам из первой группы, которые получали противовирусную терапию, данная терапия была назначена во время беременности. Пациентке, которая получала ламивудин, терапия была назначена на сроке 14–15 недель беременности для снижения риска вертикальной передачи инфекции. У данной пациентки HBeAg был обнаружен в ворсинах хориона. Второй пациентке тенофовир был назначен с целью купирования обострения ХГВ, возникшего во втором триместре данной беременности. У данной пациентки HBeAg был обнаружен в децидуальной оболочке, а HBsAg – и в ворсинах хориона, и в децидуальной оболочке. Пациентки из второй группы противовирусных препаратов во время беременности не получали.

Морфологические признаки воспаления в плаценте у женщин с ХГВ встречаются существенно чаще, чем в среднем в популяции [11]. В данном исследовании только у 5 (36%) женщин из второй группы плацента не имела воспалительных изменений. В первой группе воспалительные изменения в плаценте были выявлены у всех пациенток (см. табл. 4).

HBeAg в пуповинной крови был обнаружен у 3 из 19 (16%) новорожденных. При этом у 2 пациенток, у чьих детей в пуповинной крови был выявлен

Таблица 5

## Показатели новорожденных

Показатели		Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P
Вес, г	M±m	3364±313,63	3624,29±314,19	0,38*
	Медиана (Q1–Q3)	3332 (3120–3631)	3555 (3312,5–3837,5)	
Рост, см	M±m	50,8±1,44	52,14±1,25	0,29*
	Медиана (Q1–Q3)	50 (50–52)	52 (51–53,75)	
Мужской пол		3 (60%)	8 из 14 (57%)	1**
HBeAg в пуповинной крови		1 (20%)	2 (14%)	1**

\*Для оценки достоверности отличий использован метод Манна – Уитни.

\*\*Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

HBsAg, при ИГХ-исследовании плаценты не было выявлено маркеров HBV-инфекции. В то же время у женщин из первой группы только у 1 новорожденного был обнаружен HBsAg в пуповинной крови. Это была одна из 2 пациенток, получавших противовирусную терапию, однако в данном случае единственным маркером, обнаруженным в плаценте, был HBsAg в клетках ворсин хориона. В то же время у второй пациентки, получавшей терапию, HBsAg был обнаружен в клетках децидуальной оболочки, а HBeAg определялся как в клетках ворсин хориона, так и в клетках децидуальной оболочки, но при этом HBsAg в пуповинной крови у ребенка отсутствовал. Обнаружение HBsAg в пуповинной крови у новорожденных от матерей из второй группы может быть связано с наличием воспалительных изменений в плаценте — в данном исследовании у одной женщины в плаценте имелся гнойный мембранит, а у второй — хориодецидуит. Наличие воспалительных изменений в плаценте может увеличивать проницаемость плаценты для HBsAg даже при отсутствии экспрессии маркеров HBV-инфекции клетками плаценты. В то же время следует помнить, что обнаружение HBsAg в пуповинной крови у новорожденных далеко не всегда означает заражение ребенка.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Маркеры HBV-инфекции могут обнаруживаться в плаценте и при низкой вирусной репликации у матери.
2. HBsAg в пуповинной крови может быть обнаружен даже при отсутствии маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты.
3. Назначение ПВТ во время беременности не предотвращает возможность инфицирования плаценты.

### Литература

1. Hepatitis B in pregnancy / G. Borgia, M. A. Carleo, G. B. Gaeta, I. Gentile // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 34. — P. 4677-4683.
2. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy / C. L. Thio, N. Guo, C. Xie [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2015. — Vol. 15, № 8. — P. 981-985.
3. WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage / World Health Organization. URL: [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html) (дата обращения: 16.05.2020). — Текст : электронный
4. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : практ. руковод. / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.
5. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrierstatus and perinatal outcomes.

*Liver International.* 2011; 31: 1163–1170. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x

6. Рандюк, Ю.О. Влияние бессимптомных форм HBV-вирусной инфекции на морфологическое состояние плаценты / Ю.О. Рандюк, И.С. Давиденко // *Инфекционные болезни.* — 2004. — № 2. — С. 17–20.

7. Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. (2013) Correlation between Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and the Expression of HBsAg in Ovarian Follicles and Placenta. *PLoS ONE* 8(1): e54246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054246>

8. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Maneekarn N, Tongsong T. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:380–386. <https://doi.org/10.1002/pd.5628>

9. Prevalence and virological features of occult hepatitis B virus infection in female sex workers who work uncontrolled in Turkey / B. Pinarbasi, D. Onel, F. Cosan [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 227-230.

10. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection / G. R. Han, M. K. Cao, W. Zhao [et al.] // *J Hepatol.* — 2011. — Vol. 55, № 6. — P. 1215-1221.

11. Пестрикова, Т.Ю. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т.Ю. Пестрикова, Н.А. Косенко // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2012. — № 4. — С. 59–62.

### References

1. Hepatitis B in pregnancy / G. Borgia, M. A. Carleo, G. B. Gaeta, I. Gentile // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 34. — P. 4677-4683.
2. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy / C. L. Thio, N. Guo, C. Xie [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2015. — Vol. 15, № 8. — P. 981-985.
3. WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage / World Health Organization. URL: [https://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html](https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html) (дата обращения: 16.05.2020).
4. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinic – pathological correlations. *Practical Manual.* SPb Elbi – SPb, 2002, 352 p (in Russian)
5. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrierstatus and perinatal outcomes. *Liver International.* 2011; 31: 1163–1170. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x
6. Randyuk Yu.O., Davidenko I.S. Influence of asymptomatic forms of HB viral infection on the morphological state of the placenta // *Infectious Diseases.* — 2004. — No. 2. — P. 17–20.
7. Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. (2013) Correlation between Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and the Expression of HBsAg in Ovarian Follicles and Placenta. *PLoS ONE* 8(1): e54246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054246>
8. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Maneekarn N, Tongsong T. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:380–386. <https://doi.org/10.1002/pd.5628>
9. Prevalence and virological features of occult hepatitis B virus infection in female sex workers who work uncontrolled in Turkey / B. Pinarbasi, D. Onel, F. Cosan [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 227-230.

10. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection / G. R. Han, M. K. Cao, W. Zhao [et al.] // J Hepatol. — 2011. — Vol. 55, № 6. — P. 1215-1221.

11. T.U. Pestrikova, N.A. Kosenko Characteristic of morphological changes in placenta in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. Far Eastern medical journal. 2012; 4: 59– 62.

---

*Авторский коллектив:*

*Белопольская Мария Ангреевна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, научный сотрудник Института экспериментальной медицины, к.м.н.; тел.: +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

*Карев Вадим Евгеньевич* — заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

*Аврутин Виктор Юльевич* — научный сотрудник Института теории систем автоматического управления, д.т.н.; тел.: +49-711-685-67-103, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de

*Дмитриев Александр Валентинович* — директор Института экспериментальной медицины, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(812)234-68-68, e-mail: admitriev10@yandex.ru

*Гусев Денис Александрович* — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail gusevden-70@mail.ru

## ФАГОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ МИКРОБИОЦЕНОЗА

Н.В. Алексанина<sup>1</sup>, Т.И. Твердохлебова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

### Phage resistance of conditionally pathogenic intestinal microbiota bacteria in children with microbiocenosis disorders

N.V. Aleksanina<sup>1</sup>, T.I. Tverdokhlebova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

#### Резюме

*Цель:* изучение циркуляции и распространенности фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника, по отношению к отечественным препаратам бактериофагов.

*Материалы и методы.* Проведено бактериологическое исследование фекальной микрофлоры толстой кишки у 970 детей раннего возраста на дисбактериоз. Изучена чувствительность 720 антибиотикорезистентных штаммов условно-патогенных энтеробактерий (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, коагулазоотрицательных стафилококков), выделенных от детей, к отечественным моно- и поливалентным препаратам бактериофагов (колипротейный, стафилококковый, синегнойный, бактериофаг клебсиелл пневмония очищенный, «Секстафаг», интести-бактериофаг). Определение чувствительности к бактериофагам проводили методом «стерильного пятна». Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом. Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Office Excel 2007.

*Результаты.* Выявлен большой процент фагорезистентных и с низкой чувствительностью к бактериофагам штаммов среди условно-патогенных бактерий (54,2%) с наибольшей циркуляцией среди коагулазоотрицательных стафилококков, протеев, клебсиелл (более 50%). Установлено значительное распространение кишечных дисбиозов у детей раннего возраста (87,5%), характеризующихся низким содержанием бифидобактерий и высоким уровнем выделения условно-патогенных энтеробактерий, в том числе в ассоциациях.

*Заключение.* В результате проведенных исследований выявлена значительная распространенность фагорезистентных штаммов у детей с дисбиозами, что свидетельствует о необходимости предварительного определения их чувствительности к бактериофагам для решения вопроса о возможном включении последних в систему коррекции микрофлоры кишечника.

#### Abstract

*Objective:* to study the circulation and prevalence of phage-resistant strains among opportunistic enterobacteria, isolated from children with disorders of intestinal microflora, in relation to domestic preparations of bacteriophages.

*Materials and methods.* A bacteriological study of the fecal microflora of the colon in 970 young children for dysbiosis was carried out. The sensitivity of 720 antibiotic-resistant strains of opportunistic enterobacteriaceae (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, coagulase-negative staphylococci) isolated from children to domestic mono- and polyvalent drugs was studied (coliprotein, staphylococcal, *Pseudomonas aeruginosa*, purified *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage, "Sextafag", Intesta bacteriophage). Determination of sensitivity to bacteriophages was carried out by the "sterile spot" method. Antibiotic sensitivity was determined by the disk diffusion method. Statistical processing of the results was carried out using the Microsoft Office Excel 2007 software package.

*Results.* A large percentage of phage-resistant strains with low sensitivity to bacteriophages was revealed among opportunistic bacteria, amounting to 54,2%, with the highest circulation among coagulase-negative staphylococci, *Proteus*, *Klebsiella* (more than 50%). A significant spread of intestinal dysbiosis was established in young children (87,5%), characterized by a low content of bifidobacteria and a high level of allocation of opportunistic enterobacteria, including in associations.

*Conclusion.* As a result of the studies, a significant prevalence of phage-resistant strains in children with dysbiosis was revealed, which indicates the need for preliminary determination of their sensitivity to bacteriophages in order to resolve the issue of their possible inclusion in the intestinal microflora correction system.

**Ключевые слова:** условно-патогенные энтеробактерии, бактериофаги, фагорезистентность, дети, микробиота толстой кишки, дисбиоз.

## Введение

В современных условиях на фоне частого воздействия неблагоприятных экологических факторов и широкого распространения в повседневной практике противомикробных лекарственных средств дисбиотические нарушения микрофлоры приобретают массовый характер и выявляются у детей с периода новорожденности [1]. Сформировавшиеся нарушения микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста приводят к снижению иммунологической реактивности организма, что способствует возникновению у них различных соматических и инфекционных заболеваний, в том числе и острых кишечных инфекций [2]. В значительном проценте случаев у таких детей выделяются из кишечника условно-патогенные энтеробактерии в монокультурах или ассоциациях в количествах, превышающих допустимые нормы. Продукты метаболизма этих микроорганизмов вызывают воспалительный процесс в кишечнике, аллергизацию организма ребенка, инициируют и поддерживают дисбиотические состояния у детей [3].

В последние годы во всем мире отмечается глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибактериальным препаратам. Наряду с этим, угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности у условно-патогенных микроорганизмов. Бактерии родов *Klebsiella*, *Escherichiae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* обладают высокой антибиотикорезистентностью, относятся к разряду госпитальных и являются причиной хирургических и кишечных инфекций [4, 5]. В сложившихся условиях одним из эффективных компонентов борьбы с антибиотикорезистентностью микроорганизмов является использование альтернативных антибактериальных препаратов. В этой связи в качестве таких препаратов могут выступать бактериофаги. Они оказывают специфическое направленное действие, не угнетают нормальную микрофлору, не вызывают аллергических реакций, опосредованно стимулируют факторы специфического и неспецифического иммунитета [6]. Отсутствие побочных патологических реакций на применение препаратов бактериофагов позволяет эффективно использовать их у новорожденных и детей первого года жизни [7].

В настоящее время российская медицинская промышленность выпускает препараты бактериофагов для борьбы с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными и условно-патогенными возбудителями. Бактериофаги находят все

**Key words:** *opportunistic enterobacteria, bacteriophages, phage resistance, children, colon microbiota, dysbiosis.*

более широкое применение не только для профилактики и лечения острых кишечных инфекций, гнойно-септической патологии в хирургических, гинекологических, урологических стационарах, но и в последние годы — для санации кишечной микробиоты. Тем не менее, периодически появляются работы о росте изоляции условно-патогенных энтеробактерий, резистентных к бактериофагам [8, 9]. Применение бактериофагов, как и любых других антибактериальных препаратов, должно основываться на рациональных принципах. Для обеспечения такого подхода литическая активность назначаемых для лечения препаратов бактериофагов должна быть предварительно проверена в бактериологической лаборатории. Все вышеизложенное делает актуальным и целесообразным регулярный мониторинг за изменением устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

**Цель исследования** — изучение циркуляции и распространенности фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника, по отношению к отечественным препаратам бактериофагов.

## Материалы и методы

В период с 2017 по 2019 г. была изучена чувствительность к отечественным препаратам бактериофагов 720 штаммов условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ), изолированных из содержимого толстой кишки детей, в количествах, превышающих допустимые нормы ( $\lg 4-9$  КОЕ/г). Культуры выделены в процессе изучения кишечной микробиоты у 970 детей в возрасте от нескольких недель до трех лет, родители которых обращались в Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии для проведения анализов фекальной микрофлоры на дисбактериоз. Исследование выполнено при наличии письменного информированного согласия родителей на его проведение. Были выделены 152 штамма *Staphylococcus aureus*, 123 штамма коагулазоотрицательных стафилококков (CoS), 120 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 110 штаммов *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis*, 110 штаммов *E. coli* (гемолитических и лактозонегативных), 105 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Исследование микробиоты кишечника проводили с применением классических бактериологических методов [10], результаты оценивали в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-

2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Культуры были идентифицированы по типичным биохимическим признакам традиционными методами, а также с применением бактериологического анализатора Vitek-2 (bioMérieux SA, Франция) и масс-спектрометрических исследований MALDI-TOF на базе оборудования Bruker Daltonik Microflex MALDI Biotyper (Bruker, Германия). Чувствительность штаммов к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04. У всех штаммов определяли чувствительность к специфическим бактериофагам методом «стерильных пятен», результаты учитывали по четырехкрестовой схеме [11]. Использовали соответствующие моно- и поливалентные бактериофаги (колипротейный, стафилококковый, синегнойный, бактериофаг клебсиелл пневмония очищенный, «Секстафаг», интести-бактериофаг) производства НПО «Микроген» (Нижний Новгород и Пермь) и «Иммуноген» (Уфа). Оценивали чувствительность энтеробактерий к фагам следующим образом: высокая (на ++++ и ++++) – полный лизис или незначительный вторичный рост, низкая (на ++ и +) – образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии, полусливной рост, отрицательный – отсутствие лизиса. Чувствительность энтеробактерий к фагам проводили одновременно со всеми образцами моно- и поливалентных препаратов бактериофагов.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программ Microsoft Office Excel 2007. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического  $\pm$  стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты изучения распространенности кишечных дисбиозов среди детей раннего возраста, проживающих в южном регионе с высокой техногенной нагрузкой, представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Соотношение степеней нарушений микробиоценоза кишечника у обследованных детей

Степень дисбиоза	Количество детей (n=970)	Частота встречаемости, % (M $\pm$ m)
I	121	12,5 $\pm$ 1,1
II	327	33,7 $\pm$ 1,5
III	522	53,8 $\pm$ 1,6
Нормобиоценоз кишечника	0	0

У всех обследованных детей выявлены бактериологические признаки дисбиоза различной тяжести. В нашем исследовании наибольший удельный вес составили дети с нарушениями микробиоценоза толстой кишки второй и третьей степени (33,7% и 53,8% соответственно), характеризующимися выделением большого количества условно-патогенных микроорганизмов, в том числе в ассоциациях, на фоне дефицита нормальной микрофлоры.

Анализ результатов исследований показал, что наиболее выраженные нарушения микробного пейзажа толстой кишки характерны для детей первого года жизни, у которых при низком содержании или отсутствии бифидобактерий в 2–3 раза чаще регистрировалась колонизация толстой кишки стафилококками, причем *S. aureus* в количественном отношении и по частоте встречаемости преобладал над *CoS*. У детей от 1 до 3 лет было выявлено высокое содержание дрожжеподобных грибов рода *Candida* и более низкая частота встречаемости условно-патогенных энтеробактерий и *S. aureus*. Нарушения микробиоценоза кишечника характеризовались статистически значимым от физиологической нормы ( $p < 0,05$ ) снижением или отсутствием облигатной флоры, в основном бифидобактерий, в меньшей степени лактобактерий и типичной кишечной палочки. У всех обследованных детей количество бифидобактерий не достигало нормы ( $\lg 10 - 12$  КОЕ/г фекалий), а также с высокой частотой (91,3%) в количествах  $\lg 4 - 10$  КОЕ/г фекалий обнаруживались условно-патогенные микроорганизмы, как в монокультурах, так и в ассоциациях. По частоте выделения лидировали стафилококки и *K. pneumoniae*, затем следовали *P. mirabilis* и *P. vulgaris*, *E. coli* (гемолитические и лактозонегативные), *P. aeruginosa* и др. Монокультуры чаще всего были представлены *S. aureus* и *P. aeruginosa*, а микробные ассоциации *S. aureus* + *K. pneumoniae* и *S. aureus* + *P. mirabilis* или *P. vulgaris* и грибами рода *Candida*. Ассоциации из 2–3 УПЭ определены в биоценозе 29,7% детей, а из 3–4 УПЭ – у 53,8% детей. Во всех возрастных группах наблюдалось статистически значимое (на 1–2 порядка от нормы) угнетение индигенной флоры (бифидобактерий, лактобактерий и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью). Отмечена зависимость между уровнем обсемененности УПЭ и *S. aureus* и количественным содержанием бифидобактерий и лактобактерий. Это согласуется с данными литературы. Так, у 50% детей, по разным причинам относящимся к группам риска, нормального становления бифидофлоры не происходит. На фоне дефицита нормофлоры в фекальной микрофлоре регистрируется более высокое содержание кишечной палочки (более  $\lg 8$  КОЕ/г) и часто выселяются штаммы со сниженной ферментативной

активностью (лактозонегативные и гемолитические), часто обнаруживаются грамотрицательные УПЭ, патогенные стафилококки и их ассоциации, грибы рода *Candida* с частотой 20% и более. Глубокие нарушения микрофлоры встречаются у недоношенных детей, у которых нормальный уровень бифидофлоры отмечен с частотой 11,3%, дисбиоз кишечника в 88,7% случаев [12].

Результаты изучения чувствительности 720 штаммов условно-патогенных энтеробактерий к препаратам бактериофагов, выпускаемым в нашей стране, представлены в таблице 2.

Предварительное изучение чувствительности к антибиотикам выявило высокую степень антибиотикорезистентности у данных микроорганизмов. Наиболее активными в отношении взятых в исследование культур были карбапенемы (имипенем и меропенем), аминогликозиды (амикацин и гентамицин) и фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин) – от 87,5% до 62,2% высокочувствительных штаммов. Цефалоспорины и ингибиторозащищенные антибиотики были малоактивны или неактивны. К антибиотикам других групп культуры проявляли резистентность. 12 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* оказались мультирезистентными.

Выявлен высокий уровень фагорезистентных и с низкой чувствительностью штаммов УПЭ, который составил  $43,5 \pm 1,8\%$  и  $10,7 \pm 1,2\%$  соответственно. Наибольший процент фагорезистентных штаммов зарегистрирован у коагулазоотрицательных стафилококков  $66,7 \pm 4,2\%$ , у *P. vulgaris* и *P. mirabilis* он составил  $53,6 \pm 4,8\%$ , у *K. pneumoniae* –  $51,7 \pm 4,6\%$  и у *P. aeruginosa* –  $41,0 \pm 4,8\%$ . Высокая степень чувствительности к бактериофагам выявлена среди штаммов *S. aureus* –  $76,3 \pm 3,4\%$ . У представителей родов *Klebsiella* и *Proteus* количество высокочувствительных штаммов было практически одинаковым и составило  $34,2 \pm 4,3\%$  и  $33,7 \pm 4,5\%$  соответствен-

но. У синегнойной палочки высокой чувствительностью обладали  $50,5 \pm 4,9\%$  штаммов, и  $49,5\%$  проявляли низкую чувствительность или устойчивость. Количество фагорезистентных и с низкой чувствительностью штаммов *E. coli* (лактозонегативных и гемолитических) составило  $48,2\%$ . Диапазон высокой степени чувствительности к препаратам бактериофагов для всех изученных штаммов составил от 21,1% до 76,3%, низкой – от 4,6% до 14,1%. Резистентность к бактериофагам определялась в 19,1 – 66,7% случаев.

В результате оценки фагорезистентности *Staphylococcus* spp. установлена широкая распространенность устойчивости среди непатогенных стафилококков, в то время как *S. aureus* проявлял наиболее высокую чувствительность к бактериофагам. Так, среди CoS доля штаммов, устойчивых к фагам или с низкой чувствительностью к ним, была в среднем в 2–3 раза больше, чем у *S. aureus*, и составила 78,9%. Факт устойчивости к фагам у CoS является ожидаемым и объяснимым, так как лечебные препараты бактериофагов создавались с учетом литической активности в отношении прежде всего *S. aureus*. Чаще всего изоляция фагорезистентных штаммов условно-патогенных бактерий регистрировалась в микробных и грибово-микробных ассоциациях, что особенно характерно для клебсиелл, кишечных палочек и протеев, у которых из ассоциаций выделялось в 1,5–3 раза больше фагорезистентных культур ( $p < 0,05$ ). В последние два года (2018–2019 гг.) штаммы большинства исследованных УПЭ, за исключением *K. pneumoniae*, были резистентны к препарату «Секстафаг» (г. Пермь), тогда как были чувствительными к другим препаратам моно- и полифагов. Длительная циркуляция фагорезистентных штаммов в микробиоте кишечника, вероятно, инициирует и поддерживает продолжительность дисбиотических нарушений у детей. Большой процент фагорезистентных штаммов среди условно-

Таблица 2

### Чувствительность к бактериофагам условно-патогенных бактерий, выделенных от детей с нарушениями микрофлоры кишечника (M+ m)

Культура	n	Степень чувствительности к бактериофагам, %		Резистентность к бактериофагам, %
		Высокая	Низкая	
<i>S. aureus</i>	152	$76,3 \pm 3,4$	$4,6 \pm 1,7$	$19,1 \pm 3,2$
Стафилококки коагулазоотрицательные (CoS)	123	$21,1 \pm 3,7$	$12,2 \pm 2,9$	$66,7 \pm 4,2$
<i>K. pneumoniae</i>	120	$34,2 \pm 4,3$	$14,1 \pm 3,2$	$51,7 \pm 4,6$
<i>P. vulgaris</i> и <i>P. mirabilis</i>	110	$33,7 \pm 4,5$	$12,7 \pm 3,2$	$53,6 \pm 4,8$
<i>E. coli</i> (лактозонегативные, гемолитические)	110	$51,8 \pm 4,8$	$13,6 \pm 3,3$	$34,6 \pm 4,5$
<i>P. aeruginosa</i>	105	$50,5 \pm 4,9$	$8,5 \pm 2,7$	$41,0 \pm 4,8$
Всего	720	$45,8 \pm 1,9$	$10,7 \pm 1,2$	$43,5 \pm 1,8$

патогенных бактерий, циркулирующих в Южном регионе, может быть связан либо со сменой доминирующих штаммов возбудителей, либо же с их отсутствием на производствах бактериофагов.

### Заключение

В результате проведенных исследований у детей раннего возраста выявлен высокий уровень распространенности дисбиотических нарушений, в 87,5% случаев соответствующий II и III степени. Нарушения микрофлоры характеризовались низким содержанием, прежде всего, бифидобактерий и большим процентом (91,3%) выделения УПЭ, в том числе и в ассоциациях. Установлена значительная распространенность фагорезистентных штаммов среди условно-патогенных микроорганизмов, выделенных от детей с нарушенным микробиоценозом толстой кишки. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости предварительного определения чувствительности УПЭ к бактериофагам для решения вопроса о возможном применении фаготерапии. Полученные данные не являются стабильными и могут изменяться в зависимости от частоты использования антимикробных препаратов и от изучаемого региона.

### Литература

1. Алексанина, Н.В. Динамика параметров микробиоценоза кишечника детей на протяжении первого года жизни в зависимости от характера вскармливания / Н.В. Алексанина, Т.И. Твердохлебова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2016. — Т. 95, № 1. — С. 156–158.
2. Микробиоценозы и здоровье человека / под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, М.И. Караулова. — М.: Династия, 2015. — 548 с.
3. Завгородняя, Е.Ф. Особенности пейзажа условно-патогенных бактерий в составе кишечной микробиоты детей в зависимости от возраста и средовых факторов / Е.Ф. Завгородняя // Педиатрия им Г.Н. Сперанского. — 2017. — Т. 96, № 6. — С. 81–87.
4. Егорова, С.А. Этиологическая значимость условно-патогенных энтеробактерий при острых кишечных заболеваниях и дисбиотических состояниях кишечника / С.А. Егорова, М.А. Макарова, Л.А. Кафтырева // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, № 2. — С. 181–184. — DOI: <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-181-184>.
5. Козлова, Н.С. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре / Н.С. Козлова, Н.Е. Баранцевич, Е.П. Баранцевич // Инфекция и иммунитет. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 79–84. — DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>.
6. Дроздова, О.М. Применение бактериофагов в эпидемиологической практике: взгляд через столетие / О.М. Дроздова, Е.Б. Брусина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 5. — С. 20–24.
7. Ворошилова, Н.Н. Эпидемиологическая и клиническая эффективность препаратов бактериофагов при лечении и профилактике инфекционных заболеваний / Н.Н. Ворошилова [и др.] // Материалы научной конференции «Создание и перспективы применения медицинских иммунобиологических препаратов». — Пермь, 2009. — С. 91–94.
8. Оришак, Е.А. Антибиотикорезистентность и фагорезистентность условно-патогенной микрофлоры при дисбактериозе толстого кишечника / Е.А. Оришак, А.Г. Бойцов, Л.Ю. Нилова // Эпидемиология, микробиология, инфекционные и паразитарные болезни. — 2008. — № 4 (29). — С. 167–170.
9. Алексанина, Н.В. Изучение чувствительности к бактериофагам условно-патогенных бактерий, выделенных от детей раннего возраста / Н.В. Алексанина // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Специальный выпуск. — С. 62–63.
10. Бондаренко, В.М. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, 2007. — 86 с.
11. Асланов, Б.И. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике : федеральные клинические рекомендации / Б.И. Асланов [и др.]. — М., 2014. — 39 с.
12. Печкуров, Д.В. Микробиота кишечника у детей : от профилактики нарушений становления к предупреждению неинфекционных заболеваний / Д.В. Печкуров [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — Т. 13, № 4. — С. 377–383. — DOI: <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v13i4.1611>.

### References

1. Aleksanina N.V. Dynamics of parameters of intestinal microbiocenosis in children during the first year of life depending on the nature of feeding / N.V. Aleksanina, T.I. Tverdokhlebova // Pediatrics. G.N. Speransky. — 2016. — T.95, No. 1. — S. 156-158.
2. Microbiocenoses and human health / Ed. Aleshkina V.A. Afanasyeva S.S., Karaulova M.I. — M.: Publishing house "Dynasty", 2015. — 548 p.
3. Zavgordnyaya E.F. Features of the landscape of opportunistic bacteria in the intestinal microbiota of children depending on age and environmental factors / E.F. Zavgordnyaya // Pediatrics named after G.N. Speransky. — 2017. — T. 96, No. 6. — S. 81-87.
4. Egorova S.A. The etiological significance of opportunistic enterobacteriaceae in acute intestinal diseases and intestinal dysbiotic conditions / S.A. Egorova, M.A. Makarova, L.A. Kafytyreva // Infection and Immunity. — 2011. — T. 1, No. 2. — S. 181-184. DOI: <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-181-184>.
5. Kozlova N.S. Antibiotic sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary hospital / N.S. Kozlova, N.E. Barantsevich, E.P. Barantsevich // Infection and immunity. — 2018. — T.8, No. 1. — P. 79-84. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-1-79-84>.
6. Drozdova O.M. The use of bacteriophages in epidemiological practice: a look through a century / O.M. Drozdova, E.B. Brusina // Epidemiology and infectious diseases. — 2010. — No. 5. — P.20-24.
7. Voroshilova N.N. Epidemiological and clinical efficacy of bacteriophage preparations in the treatment and prevention of infectious diseases / N.N. Voroshilov, T.B. Kazakova, G.G. Bogovazova, E.V. Aferova, S.S. Usmanova // Proceedings of the scientific conference "Creation and prospects for the use of medical immunobiological drugs." Perm, 2009. — S. 91–94.
8. Orishak E.A. Antibiotic resistance and phage resistance of conditionally pathogenic microflora in colonic dysbiosis / E.A. Orishak, A.G. Boytsov, L.Yu. Nilova // Epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases. — 2008. — No. 4 (29). — S. 167-170.
9. Aleksanina N.V. Study of susceptibility to bacteriophages of opportunistic bacteria isolated from young children / N.V.,

Aleksanina // / Infection and immunity. – 2014. – Special issue. – S. 62-63.

10. Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Microbiological diagnosis of intestinal dysbiosis. Guidelines. M.: NIEM im. N.F. Gamalei RAMS, 2007.86 p.

11. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A., Boytsov A.G., Akimkin V.G., Dolgiy A.A., Brusina E.B., Drozdova O.M. Rational use of bacteriophages in medical and anti-

epidemic practice. Federal clinical guidelines. Moscow, 2014.39p.

12. Pechkurov D.V., Turti T.V., Belyaeva I.A., Tyazheva A.A. Intestinal microbiota in children: from prevention of developmental disorders to prevention of non-infectious diseases / D.V. Pechkurov, T.V. Turti, I.A. Belyaeva, A.A. Tyazheva // Pediatric Pharmacology. – 2016. – Т.13, No. 4. – S. 377-383. DOI: <https://dx.doi.org/10.15690/pf.v13i4.1611>.

---

*Авторский коллектив:*

*Алексанина Наталья Владимировна* – старший научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.б.н.; тел.: 8(863)234-70-55, e-mail: [nataly10\\_09@mail.ru](mailto:nataly10_09@mail.ru)

*Твердохлебова Татьяна Ивановна* – директор Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии; доцент кафедры эпидемиологии Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(863)234-79-73, e-mail: [niimicrodouble@yandex.ru](mailto:niimicrodouble@yandex.ru)

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В У ДЕТЕЙ – НОСИТЕЛЕЙ ГЕНА ГЕМОХРОМАТОЗА HFE

Ф.И. Иноятлова, Х.М. Кадырходжаева, Г.З. Иногамова, Н.А. Икрамова, Ф.Г. Абдуллаева, Н.К. Валиева, А.Х. Ахмедова  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Ташкент, Узбекистан

### Chronic hepatitis B in children carried out of the hemochromatosis gene HFE

F.I. Inoyatova, Kh.M. Kadyrkhodzhayeva, G.Z. Inogamova, N.A. Ikramova, F.G. Abdullayeva, N.K. Valiyeva, A.Kh. Akhmedova  
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

#### Резюме

Цель: установить частоту и клиническую значимость мутантных вариаций полиморфизма гена HFE при хроническом гепатите В у детей с синдромом перегрузки железом.

Материалы и методы: обследовано 60 детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом. При распределении детей на группы учитывались разработанные нами критерии оценки степени синдрома перегрузки железом у детей с хроническим гепатитом В: КНТ > 0,5 – легкая степень синдрома перегрузки железом (43,3% детей), КНТ < 0,5 – средняя/тяжелая степень синдрома перегрузки железом (31,7% детей) и КНТ < 0,2 – тяжелая степень синдрома перегрузки железом (25,0%). Вирологическую верификацию HBV проводили методом ИФА и ПЦР. Методом PCR Real Time и молекулярно-генетического анализа проводили детекцию мутаций C282Y, H63D, S65C гена HFE из амплифицированной ДНК с использованием набора реактивов «PRONTO Hemochromatosis» (Israel). Вычисляли коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле  $KNT = sTfR / \log_{10} Ft$ .

Результаты: исследование гена гемохроматоза HFE показало, что подавляющее большинство (84,0%) детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов. И только 16,0% больных детей являлись гомозиготами дикого (нормального) гена HFE. Анализ фенотипического полиморфизма гена гемохроматоза HFE выявил наличие 3 точечных гетерозиготных мутаций: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C, последний из которых сопряжен с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ.

Заключение. Для детей, больных хроническим гепатитом В с синдромом перегрузки железом, характерна высокая частота развития гетерозиготных мутаций гена HFE, фенотипическим проявлением которых явились S65C, H63D, H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготной сочетанной мутации H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ дает основание рассматривать данный фенотип гена HFE как фактор прогрессирования заболевания.

#### Abstract

Objective: Purpose: to establish the frequency and clinical significance of mutant variations of the HFE gene polymorphism in chronic hepatitis B (CHB) in children with iron overload syndrome (IOS).

Materials and methods: 60 children with chronic hepatitis B with iron overload syndrome (IOS) were examined. When distributing children into groups, we took into account the criteria we developed for assessing the degree of life expectancy in children with CHB: CST > 0.5 – mild degree of life expectancy (43,3% of children), CST < 0.5 – moderate severity of life expectancy (31,7% of children) and CST < 0.2 – severe degree of SPL (25,0%). Virological verification of HBV was performed by ELISA and PCR. Using PCR Real Time and molecular genetic analysis, HFE gene C282Y, H63D, S65C mutations were detected from amplified DNA using the PRONTO Hemochromatosis reagent kit (Israel). The transferrin saturation coefficient (CST) was calculated using the formula  $CST = sTfR / \log_{10} Ft$ .

Results: Results: The study of the hemochromatosis gene HFE showed that the overwhelming majority (84,0%) of children with CHB with IOS were carriers of heterozygous, phenotypically different, mutant types. And only 16,0% of sick children were homozygotes of the wild (normal) HFE gene. Analysis of the phenotypic polymorphism of the hemochromatosis gene HFE revealed the presence of three point heterozygous mutations: H63D, S65C and combined variations in H63D / S65C, the latter of which is associated with severe forms of CHB and severe IOS.

Conclusion. Children with CHB with IOS are characterized by a high incidence of heterozygous mutations in the HFE gene, the phenotypic manifestations of which were S65C, H63D, H63D / S65C. The comparability of the heterozygous combined mutation H63D / S65C with severe forms of CHB and a severe degree of IOS gives grounds to consider this phenotype of the HFE gene as a factor in the progression of the disease.

**Ключевые слова:** *гепит, хронический гепатит В, синдром перегрузки железом, ген гемахроматоза HFE.*

**Key words:** *children, chronic hepatitis B, iron overload syndrome, HFE hemachromatosis gene.*

## Введение

Среди многофакторности причин (социальных и медико-биологических) прогрессирования поражения печени именно вирусная этиология нередко осложняется различными патологическими состояниями, которые протекают в ракурсе сопутствующих заболеваний, обуславливают развитие 2 и более взаимоусугубляющих процессов. Факт ассоциации хронического гепатита В (ХГВ) и анемии воспаления (до 78% среди других анемий) не вызывает сомнения, особенно в случаях, когда процесс сопровождается синдромом перегрузки железом (СПЖ), рассматриваемым как промоутер некровоспалительной активности, фиброобразования и прогрессирования патологического процесса в печени [1–5]. В 40–65% случаев анемия воспаления выражается как рефрактерная к ферротерапии, детерминирующим фактором которой является перегрузка железом организма [6–10]. В наших исследованиях установлена высокая частота анемии воспаления, где процентная представленность соответствовала 95,6%, из числа которой в 60,7% случаев течение анемии обозначилось как рефрактерное (толерантность к ферротерапии), причиной которой явилась перегрузка железом организма. Важно отметить, что СПЖ у детей формируется медленно и зависит от длительности заболевания. Поэтому у больных с патологией печени нельзя быть абсолютно уверенным в отсутствии процесса избыточного накопления железа даже при насыщении трансферрина железом <45% [11–14]. В развитии СПЖ важное значение принадлежит генетическому фактору – HFE-трансмембранному белку, который относится к семейству главного комплекса гистосовместимости класса 1, ответственного за ограничение всасывания железа в кишечнике [15–17]. Приоритетность гена HFE в гомеостазе железа подтверждена мутацией этого белка (С282У, Н63Д и S65С), которая приводит к тяжелой перегрузке железом организма и гемохроматозу вследствие неограниченного взаимодействия трансферрина со своим рецептором и постоянного накопления железа в тканях [18, – 21]. Наличие совокупности факторов у больных с патологией печени (нарушение синтетической функции печени, носительство минорных (гетерозиготных) мутаций гена HFE) позволяет расценивать риск формирования вторичного СПЖ как высокий [21–23]. В доказательство этого результаты других ученых показали, что у пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени частота мутации гена HFE дости-

гала 64,2% [24, 25]. В то же время у детей, больных ХГВ, данная проблема не изучена, а результаты мутации гена HFE могут неоднозначно проявлять себя в различных условиях и популяциях, что требует изучения.

**Цель исследования** – установление частоты и клинической значимости мутантных вариаций полиморфизма гена HFE при хроническом гепатите В у детей с СПЖ.

## Материалы и методы

Обследовано 60 детей, больных ХГВ с СПЖ, в возрасте от 4 до 18 лет, из них мальчиков – 76,8%, девочек – 23,2%. Диагноз ХГВ устанавливали на основании анамнестических, клиничко-лабораторных и инструментальных исследований в соответствии с критериями диагностики степени активности патологического процесса в печени у детей [26]. В диагностике СПЖ использовался «Алгоритм дифференциальной диагностики анемии воспаления у детей, больных ХГВ» [27]. Вычисляли коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле  $KHT = sTfR / \log_{10} Ft$ . При расчленении детей на группы учитывались разработанные критерии оценки степени СПЖ у детей с ХГВ: КНТ > 0,5 – легкая степень СПЖ (43,3% детей), КНТ < 0,5 – среднетяжелая степень СПЖ (31,7% детей) и КНТ < 0,2 – тяжелая степень СПЖ (25,0%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей.

Вирусологическую верификацию проводили на основании обнаружения HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb методом ИФА с использованием наборов «HUMAN» (Германия) на аппарате «MULTISKAN FC». Анализ крови на предмет обнаружения HBV-DNA проводился методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на амплификаторе «BIO-RAD iQ5» (США) с использованием наборов «АмплиСенсR HBV-FL, HCV-FL, HDV-FL» (Россия) в клиничко-экспериментальной лаборатории Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (РСНПМЦП). Методом ИФА определяли: sTfR (растворимые рецепторы трансферрина), ФР (ферритин) в сыворотке крови с использованием наборов фирмы «Accu Bing» ELISA Microwells (USA). Вычислялся коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) по формуле  $sTfR / \log$  ферритина. Методом PCR Real Time и молекулярно-генетического анализа проводили детекцию мутаций

C282Y, H63D, S65C гена HFE из амплифицированной ДНК с использованием набора реактивов «PRONTO Hemochromatosis» (Israel).

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с применением программы Excel и вычислением t-критерия Стьюдента.

**Результаты и обсуждение**

Проведение молекулярно-генетического анализа позволило исключить наследственную природу и подтвердить вторичный характер СПЖ у детей, больных ХГВ. Ни в одном случае гомозиготных точечных мутаций C282Y гена HFE, где C282Y приводит к замене цистеина тирозином, делая невозможным образование дисульфидной связи и изменяя свертывание белка, не было выявлено [12, 13]. Исследование гена HFE показало (табл. 1), что большинство (84,0%) детей, больных ХГВ с СПЖ, являлись носителями гетерозиготных, различных по фенотипу, мутантных типов ( $p < 0,001$  к контролю).

И только 16,0% больных детей являлись гомозиготами дикого (нормального) типа HFE. В группе практически здоровых детей отмечалась обратная картина – 93,8% имели гомозиготный дикий тип HFE и только 1 ребенок (6,2%) – гетерозиготную мутацию S65C. Наши данные совпадали с данными литературы, где частота изолированных гетерозиготных мутаций S65C варьирует в пределах 5,6–10,4% случаев и не является основанием для диагностики гемахроматоза [16, 17].

Анализ фенотипического полиморфизма гена HFE (рис. 1) у детей, больных ХГВ с СПЖ, выявил наличие 3 гетерозиготных мутаций: H63D (33,3%), S65C (28,6%) и сочетанных вариаций H63D/S65C (32,0%).



**Рис. 1.** Фенотипический полиморфизм гена HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ

Встречаемость рассматриваемых точечных гетерозиготных мутаций гена HFE была неоднозначна в зависимости от активности ХГВ у детей (табл. 2). Так, у детей с умеренной активностью ХГВ встречались только 2 вариации гетерозиготных мутаций: H63D (15,3%) и S65C (46,1%). Сочетанного генотипа H63D/S65C не было выявлено ни в одном случае. У детей с выраженной активностью заболевания характерно часто регистрировались сочетанный гетерозиготный тип H63D/S65C (61,5%) и гетерозиготный H63D (38,4%) тип точечной мутации, что было достоверно к группе детей с умеренной активностью ( $p < 0,05$ ).

Наряду с этим, анализ частоты встречаемости мутаций гена HFE в зависимости от тяжести течения СПЖ подтвердил факт связи отягощенно-

Таблица 1

**Частота генотипов HFE у детей, больных ХГВ с СПЖ**

Контингент	Генотип HFE	
	Мутантный тип гетерозиготный	Дикий тип гомозиготный
Дети, больные ХГВ	84,0±5,1% *	16,0±5,1% *
Практически здоровые дети	6,2±6,0%	93,8±6,0%

\*Достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Таблица 2

**Частота генотипов HFE у детей в зависимости от активности ХГВ**

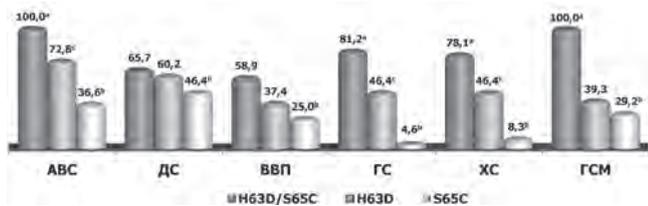
Умеренная n = 24			Выраженная n = 26		
Мутации гена HFE n = 16 (66,6%)			Мутации гена HFE n = 26 (100%)		
H63D n = 4	S65C n = 12	H63D/S65C n = 0	H63D n = 10	S65C n = 0	H63D/S65C n = 16
15,3±7,3%	46,1±10,1%	- 0,0±0,0%	38,4±7,5%	- 0,0±0,0%*	61,5±9,5%*

\*Достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

сти течения болезни с мутацией H63D/S65C, где у детей, больных ХГВ с тяжелой степенью СПЖ, ее встречаемость отмечалась в 100% случаев ( $p < 0,001$ ). У детей со средней степенью тяжести СПЖ регистрировались все фенотипические проявления мутаций гена HFE: H63D – 47,0%, H63D/S65C – 26,0% и S65C – 17,6%. Напротив, в группе детей с легкой степенью характерным вариантом явился фенотип S65C-мутации (39,1%), относительно редким фенотип H63D (26,0%) и отсутствие выявления сложного H63D/S65C фенотипа (табл. 3).

Сопоставимость гетерозиготных мутаций H63D и сложных мутаций H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ у детей позволяет рассматривать данные фенотипы гена HFE как факторы прогрессирования заболевания [18, 28, 29].

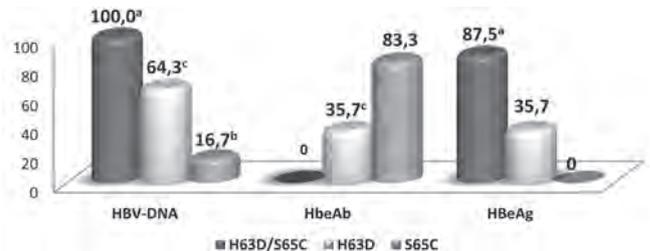
Анализ клинического течения ХГВ у детей (рис. 2) на фоне СПЖ также установил зависимость от носительства фенотипов гена HFE. Наиболее тяжелое течение заболевания с высокой частотой развития прогрессирующих форм (61,9%) и стойким преобладанием астеновегетативного течения (100%) в виде жалоб на утомляемость, слабость, нарушение сна и головных болей; геморрагического (81,2%) в виде носовых кровотечений, кровоточивости десен и экхимозов; холестатического (78,1%) в виде иктеричности склер и кожи и выраженной гепатоспленомегалии (100%) отмечалось у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации ( $p < 0,05 - 0,001$  к группам детей с H63D- и S65C-мутацией).



**Рис. 2.** Клинические синдромы ХГВ в зависимости от степени СПЖ у детей: <sup>a</sup>I – II; <sup>b</sup>I – III; <sup>c</sup>II – III – достоверность различий между группами детей H63D/S65C, H63D и S65C ( $p < 0,05 - 0,001$ )

В ходе исследования нам удалось выявить условно-специфические симптомы, характерные для СПЖ, которые преобладали у детей в зависимости от степени выраженности СПЖ. Так, у детей с сочетанным гетерозиготным типом H63D/S65C доминировали ( $p < 0,005$ ) такие жалобы, как частые сердцебиения (75,0%), ортостатические головокружения и появления «мушек» перед глазами (85,7%), аномальные изменения вкуса в виде пикацизма (50,0%), пагофагии (43,7%) и пристрастия к неприятным запахам (56,3%), а также симптомы эпителиального синдрома в виде ломкости (81,2%), акроцианоза ногтей (85,7%) и выпадения волос (68,7%). Ведущими биохимическими показателями нарушения функционального состояния печени у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации явились такие синдромы, как цитолитический (100%) с развитием длительной гиперферментемии (75,0%), холестатический (62,5%) и мезенхимально-воспалительный (68,8%),  $p < 0,05 - 0,001$  к группам детей с H63D- и S65C-мутациями.

Динамика маркерного профиля ХГВ (рис. 3) свидетельствовала о наиболее выраженной вирусной агрессии ХГВ у детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией, где частота HBV-DNA составила 100% с количественным показателем ( $2 \times 10^6 - 2 \times 10^7$  МЕ/мл). На втором месте находились больные с H63D-мутацией с частотой HBV-DNA в 64,3% случаев и вирусной нагрузкой –  $2 \times 10^5$  МЕ/мл и на последнем – S65C-мутаций (16,7%) с вирусемией ниже  $2 \times 10^2$  МЕ/мл ( $p < 0,05 - 0,001$  между группами). При



**Рис. 3.** Маркерный профиль ХГВ у детей с СПЖ в зависимости от фенотипов HFE, %: a, b, c – достоверность различий между исследуемыми группами a – I/II; b – I/III; c – II/III ( $p < 0,05 - 0,01$ )

Таблица 3

**Распределение фенотипов гена HFE в зависимости от степени СПЖ у детей, больных ХГВ**

Легкая КНТ > 0,5 n = 26 (I)			Средняя КНТ < 0,5 n = 19 (II)			Тяжелая КНТ < 0,2 n = 15 (III)		
H63D	S65C	H63D/S65C	H63D	S65C	H63D/S65C	H63D	S65C	H63D/S65C
26 ± 9,1	39,1 ± 10,1	0,0 ± 0,0 a	47,0 ± 10,6c	17,6 ± 9,2	26,0 ± 10,1c	0,0 ± 0,0 b	0,0 ± 0,0 b	100 ± 0,0 b

Достоверность различий между группами одноименных мутаций: <sup>a</sup> – I и II; <sup>b</sup> – I и III; <sup>c</sup> – II – III группами ( $p < 0,05 - 0,001$ ).

этом HBeAg – маркер вирулентности вируса – выявлялся у большинства (87,5%) детей с сочетанной H63D/S65C-мутацией.

Таким образом, для детей, больных ХГВ с СПЖ, характерна высокая частота развития гетерозиготных мутаций гена HFE, фенотипическим проявлением которых явились S65C, H63D, H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготных сочетаний мутаций H63D/S65C с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ характеризует взаимосвязанность выраженности патологических процессов в печени с молекулярно-генетическими механизмами, обуславливающими характер течения заболевания.

### Выводы

1. Для детей, больных ХГВ с СПЖ, анализ фенотипического полиморфизма гена HFE выявил наличие трех точечных гетерозиготных мутаций: H63D, S65C и сочетанных вариаций H63D/S65C. Сопоставимость гетерозиготных сочетанных H63D/S65C-мутаций гена HFE с выраженными формами ХГВ и тяжелой степенью СПЖ дает основание рассматривать данный фенотип гена HFE как фактор прогрессирования заболевания.

2. У детей, больных ХГВ с СПЖ, репликативная фаза HBV-вирусной инфекции зависит от носительства фенотипа HFE, где наиболее выраженная вирусная агрессия отмечается при сочетанной H63D/S65C-мутации с высокой вирусной нагрузкой HBV-DNA и высокой персистенцией HBeAg.

3. Особенности клинического течения ХГВ с СПЖ у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации гена HFE являются превалирование выраженных и прогрессирующих форм заболевания со стойким преобладанием синдромов: астеновегетативного, геморрагического, холестатического и выраженной гепатоспленомегалии. Информативными в диагностике СПЖ при ХГВ у детей являются такие условно-специфические симптомы, как ортостатические головокружения и эпителиальный синдром. При этом ведущими биохимическими показателями нарушения функционального состояния печени у детей с носительством сложной H63D/S65C-мутации явились такие синдромы, как цитолитический с развитием длительной гиперферментемии, холестатический и мезенхимально-воспалительный.

### Литература

- Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.
- Лукина, Е.А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина [и др.] // *Клиническая онкогематология*. – 2015. – № 4. – С. 355–361.
- WHO/Global hepatitis report; 2017.
- Bardou-Jacquet E. GNPAT variant associated with severe iron overload in HFE hemochromatosis. / E. Bardou-Jacquet [et al.] // *Hepatology*, 2015; 62 (6): 1917-1918.
- Munoz M. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. / M. Munoz [et al.] / *J ClinPathol*.- 2011; 64:281-286.
- Tandara L. Iron metabolism: current facts and future directions. / Tandara L. [et al.] // *BiochemiaMedica*.- 2012.- 22(3).-P.311-328.
- Тарасова, И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков : автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. / И.С.Тарасова. – 2013. – 67с.
- Warne C.D. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. / C.D. Warne [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (4): 797-802.
- Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell *Lancet*. [et al.] // 2016; 388(10045): 706-716.
- Тарасова, Н.Е. Феррокинетика и механизмы её регуляции в организме человека / Н.Е. Тарасова [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2012. – № 1. – С.10 – 16.
- Волошина, Н.Б. Гемохроматоз – современное состояние проблемы / Н.Б. Волошина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2018. – № 3. – С.107 – 112.
- Wood M.J. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis / M.J. Wood [et al.] // *Liver International*. 2017; 37(9): 1382-1388.
- Bacon B.R. Diagnosis and management of management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. / Bacon B.R. [et al.] // *Hepatology*. 2011; 54: 328-343.
- Пальцев, И.В. Мутации гена HFE как фактор развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / И.В. Пальцев [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2010. – С. 56.
- Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell, R.C. Seckington, Y. Deugnier [et al.] // *Lancet*. 2016; 388(10045): 706-716.
- Salama K. M. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. / K. M. Salama [et al.] // *OA Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3(2):287-292.
- Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. / P. Brissot [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*.-2012; 1820:401-408.
- Moretti D. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. / D. Moretti [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 98 (2): 468-479.
- Лохматова, М.Е. Генетически обусловленные нарушения обмена железа / М.Е. Лохматова [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии*. – 2017. – № 3. – С. 83–91.
- Delatycki M.B. Reduced mortality due to phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. M.B. Delatycki [et al.] // *Journal of Hepatology*.2015; 63(1):282-283.
- Тулузановская, И.Г. Мутации в гене HFE, ответственном за наследственный гемохроматоз, у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова / И.Г. Тулузановская [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2018. – № 11. – С. 33–37.

22. Будневский, А.В. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа / А.В. Будневский [и др.] // *Hematology and Transfusiology*. — 2016. — № 61 (3). — С. 161–163.

23. Brissot P. Genetic hemochromatosis. / P. Brissot, T. Cavey, M. Ropert, P. Guggenbuhl [et al.] // *Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management*. Presse Med. — 2017. — V.46 (12) — P. 288–295.

24. Соловьева, А.В. Клинический случай наследственного гемохроматоза / А.В. Соловьева [и др.] // *Клинические наблюдения*. — 2018. — Т. 99, № 6. — С. 998–1003.

25. Кривошеев, А.Б. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени / А.Б. Кривошеев [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2020. — Выпуск 182. — № 10. — С. 96–100.

26. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения / V. Desmet [et al.] // *Р.Ж.Г.Г.К.* — 1995. — № 2. — С. 38–45.

27. Иноятова, Ф.И. Молекулярные механизмы нарушений транспортной системы метаболизма железа при рефрактерной анемии у детей с хронической вирусной патологией печени : информационное письмо / Ф.И. Иноятова [и др.]. — Ташкент, 2017. — 12 с.

28. Кондратова, М.А. Мутации в гене HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений / М.А. Кондратова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — № 145 (9). — С. 18–24.

29. Подзолков, В.И. Трудности диагностики наследственного гемохроматоза у больной с постгеморрагической анемией / В.И. Подзолков [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2019. — № 4. — С. 118–121.

## References

1. Defresne F. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspective / F. Defresne, E.Sokal // *Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 32:368-371.

2. Lukina E.A Iron metabolism is normal and pathological. / Lukina E.A. [et al.] // *Clinical Oncohematology*. — 2015. — No. 4. — S. 355-361.

3. Bardou-Jacquet E. GNPAT variant associated with severe iron overload in HFE hemochromatosis. / E. Bardou-Jacquet [et al.] // *Hepatology*, 2015; 62 (6): 1917-1918.

4. Munoz M. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. / M. Munoz [et al.] // *J ClinPathol*. 2011; 64:281-286.

5. Tandara L. Iron metabolism: current facts and future directions. / Tandara L. [et al.] // *BiochemiaMedica*.- 2012.- 22(3).-P.311-328.

6. Inoyatova F.I. Molecular mechanisms of disorders in the transport system of iron metabolism in refractory anemia in children with chronic viral liver disease. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Information letter*. Tashkent — 2017.12 p.

7. Tarasova I.S. Development and scientific substantiation of screening for iron deficiency conditions in adolescents: author. diss. ... dr. honey. sciences. / I.S. Tarasova. — 2013.- 67s.

8. Warne C.D. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women. / C.D. Warne [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (4): 797-802.

9. Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell Lancet. [et al.] // 2016; 388(10045): 706-716.

10. Tarasova N.E. Ferrokinetics and mechanisms of its regulation in the human body. / N.E. Tarasova [et al.]. // *Journal of fundamental medicine and biology*.-2012. — No. 1. S.10-16.

11. Voloshina N.B. Hemochromatosis is the current state of the problem. / N.B. Voloshina [et al.] // *Therapeutic Archive*. — 2018; 03: S.107-112

12. Wood M.J. Serum ferritin concentration predicts hepatic fibrosis better than hepatic iron concentration in human HFE-Haemochromatosis. / M.J. Wood [et al.] // *Liver International*. 2017; 37(9): 1382-1388.

13. Bacon B.R. Diagnosis and management of management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. / Bacon B.R. [et al.] // *Hepatology*. 2011; 54: 328-343.

14. Paltsev I.V. Mutations of the HFE gene as a factor in the development of hemochromatosis in patients with chronic diffuse liver diseases. / I.V. Pal'tsev [et al.]. // *Problems of health and ecology*.-2010.-S.-56.

15. Powell L.W. Haemochromatosis. / L.W. Powell, R.C. Seckington, Y. Deugnier [et al.] // *Lancet*. 2016; 388(10045): 706-716.

16. Salama K. M. Liver Enzymes in Children with beta-Thalassemia Major: Correlation with Iron Overload and Viral Hepatitis. / K. M. Salama [et al.] // *OA Maced J Med Sci*. 2015 Jun 15; 3(2):287-292.

17. Brissot P. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. / P. Brissot [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*.-2012; 1820:401-408.

18. Moretti D. Relevance of dietary iron intake and bioavailability in the management of HFE hemochromatosis: a systematic review. / D. Moretti [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013; 98 (2): 468-479.

19. Lokhmatova M.E. Genetically determined disorders of iron metabolism. / M.E. Lokhmatova [et al.] // *Questions of hematology / oncology and immunology in pediatrics*. — 2017; No. 3; P.83-91.

20. Delatycki M.B. Reduced mortality due to phlebotomy in moderately iron-loaded HFE haemochromatosis? The need for clinical trials. M.B. Delatycki [et al.] // *Journal of Hepatology*. 2015; 63 (1): 282-283.

21. Tuluzanovskaya I.G. Mutations in the HFE gene responsible for hereditary hemochromatosis in patients with Wilson-Konovalov disease. / IG Tuluzanovskaya [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2018. — No. 11. P.33-37.

22. A. Budnevsky. Erythroferone as an erythroid regulator of iron metabolism. / A.V. Budnevsky [et al.] // *Hematology and Transfusiology*. — 2016. -- 61 (3). S.161-163.

23. Brissot P. Genetic hemochromatosis. / P. Brissot, T. Cavey, M. Ropert, P. Guggenbuhl [et al.] // *Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management*. Presse Med. — 2017. — V.46 (12) — P. 288–295.

24. Solovyeva A.V. A clinical case of hereditary hemochromatosis. / A.V. Solovyeva [et al.] // *Clinical observations*. — 2018. Volume 99. -№6. S. 998-1003.

25. Krivosheev A.B. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. / A.B. Krivosheev [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2020. — Issue 182. — No. 10. P.96-100.

26. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, determination of the severity and stage of the course / Desmet V., Gerber M., Hootnagle I. et al. // *R.Zh.G.G.K.*-1995.-№2.-С.38-45

27. Inoyatova F.I. Molecular mechanisms of disorders of the transport system of iron metabolism in refractory anemia in children with chronic viral liver pathology. / F.I. Inoyatova [et al.] // *Information letter*. Tashkent — 2017.12 p.

28. Kondratova M.A. Mutations in the HFE gene in patients with non-alcoholic fatty liver disease, features of metabolic disorders. / M.A. Kondratova [et al.] // *Experimental and clinical gastroenterology*. — 2017; 145 (9): 18-24.

29. Podzolkov V.I. Difficulties in diagnosing hereditary hemochromatosis in a patient with posthemorrhagic anemia. / IN AND. Podzolkov [et al.] // Therapeutic archive. — 2019. — 4.P.118-121.

---

*Авторский коллектив:*

*Иноятова Флора Ильясовна* — заведующая отделом гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, д.м.н., профессор, академик Российской академии медико-технических наук, академик Академии наук Республики Узбекистан; тел.: 998(71)228-78-27, 998(71)229-38-75, e-mail: hepar.child@yandex.ru

*Кадырходжаева Хилола Маруфовна* — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: sshilola@mail.ru

*Иногамова Гульноза Захиджановна* — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: igz.science@yandex.ru

*Икратова Нодира Анваровна* — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н. (PhD); тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: nodira.ikratova@yandex.ru

*Абдуллаева Феруза Гафуровна* — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: fabdullaeva@yandex.com

*Валиева Наргиза Кабилджановна* — младший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; 998(71)228-78-27, e-mail: argizvalieva.yandex.ru

*Ахмедова Акунда Хотамовна* — старший научный сотрудник отдела гепатологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, к.м.н.; тел.: 998(71)228-78-27, e-mail: akida\_63@mail.ru

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПОПУЛЯЦИЯХ С РАЗЛИЧНЫМ ЕСТЕСТВЕННЫМ ПРИРОСТОМ ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

Д.А. Нешумаев<sup>1</sup>, Е.Н. Сухарев<sup>2</sup>, В.Л. Стасенко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Красноярский краевой центр профилактики и борьбы со СПИД, Красноярск, Россия

<sup>2</sup> Сибирский государственный университет науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева, Красноярск, Россия

<sup>3</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

### Modeling the epidemic process of HIV infection in populations with different natural population growth

D.A. Neshumaev<sup>1</sup>, E.N. Sukharev<sup>2</sup>, V.L. Stasenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk Regional Center of AIDS prevention, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Siberian State University of Science and Technology named after M.F. Reshetnev, Krasnoyarsk, Russia

<sup>3</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

#### Резюме

*Цель:* оценить заболеваемость, пораженность ВИЧ-инфекцией и динамику численности населения в популяциях с отрицательным, нулевым и положительным естественным приростом.

*Материалы и методы:* проведено компьютерное вероятностное моделирование методом Монте-Карло эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в популяциях с различным естественным приростом численности населения. Используются параметры, минимально необходимые для такого описания, — численность населения, рождаемость, смертность, пораженность ВИЧ-инфекцией, вероятность передачи ВИЧ.

*Результаты:* при моделировании эпидемического процесса установлено два основных сценария распространения ВИЧ-инфекции в популяции без диагностических, лечебных и профилактических воздействий. При отрицательном или нулевом приросте населения и случайном распределении здоровых и инфицированных индивидуумов в моделируемом пространстве плотность населения постепенно уменьшается. В определенный момент вероятность контакта зараженного и здорового человека становится меньше, чем вероятность инфицированному лицу дожить до этого события. При таких условиях теоретически возможна полная элиминация вируса из популяции.

При положительном естественном приросте возможно формирование устойчивого состояния, при котором периоды подъема численности популяции, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией сменяются циклическим спадом.

Пораженность ВИЧ-инфекцией в таких странах, как Свазиленд, Ботсвана и Лесото, многие годы находится на уровне 25–30%. При этом численность населения стабильно прирастает. Исходя из проведенных имитационных исследований, можно предположить, что на данных территориях сформировался эволюционно устойчивый баланс между долей здорового и ВИЧ-

#### Abstract

*Aim:* to assess the incidence, prevalence of HIV infection and population dynamics in populations with negative, zero and positive natural increase.

*Materials and Methods:* Computer probabilistic modeling by the Monte Carlo method of the epidemic process of HIV infection in populations with different natural population growths was carried out. The parameters that are minimally necessary for such a description are used — population, birth rate, mortality, HIV prevalence, probability of HIV transmission.

*Results and discussion:* When modeling the epidemic process, two main scenarios of the spread of HIV infection in a population without diagnostic, therapeutic and preventive effects were established. With a negative or zero population growth and a random distribution of healthy and infected individuals in the simulated space, the population density gradually decreases. At some point, the probability of contact of the infected and healthy person becomes less than the probability of an infected person to live up to this event. Under such conditions, the complete elimination of the virus from the population is theoretically possible. With a positive natural increase, it is possible to form a stable state in which the periods of increase in population size, incidence and prevalence of HIV infection change in a cyclical decline. HIV prevalence in countries such as Swaziland, Botswana and Lesotho has been at the level of 25–30% for many years. In this case, the population steadily grows. Based on the conducted simulation studies, it can be assumed that in these territories an evolutionarily stable balance was formed between the share of healthy and HIV-infected people in which the prevalence does not occur above 30%.

*Conclusions.* The development of the epidemic process of HIV infection is determined by the dynamics of natural population growth. With a negative or zero natural growth and a random distribution of individuals in the simulated space, a complete elimination of the virus from the population is theoretically possible. With a positive natural increase, it is pos-

инфицированного населения, при котором пораженность не реализуется выше 30 %.

**Заключение.** Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции детерминировано динамикой естественного прироста населения. При отрицательном или нулевом естественном приросте и случайном распределении индивидов в моделируемом пространстве теоретически возможна полная элиминация вируса из популяции. При положительном естественном приросте возможно формирование эволюционно устойчивого циклического равновесия между долей здоровых и ВИЧ-инфицированных лиц.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, математическая модель, стохастический процесс, эпидемиологические факторы, эпидемиологические исследования, демографический прогноз, эпидемиологический мониторинг.

## Введение

В настоящее время стратегии противодействия ВИЧ-инфекции предполагают выполнение рекомендаций руководящих структур или международных организаций без алгоритмов адаптации к различным эпидемическим или демографическим ситуациям.

В частности, в РФ предполагаемые величины охвата скринингом, лечением и иных целевых показателей декларируются национальной стратегией противодействия ВИЧ-инфекции [1]. В соответствии с данным документом в 2020 г. необходимо охватить медицинским освидетельствованием на ВИЧ-инфекцию не менее 24% населения РФ, а доля лиц, получающих АРВТ (от общего числа лиц зараженных ВИЧ-инфекцией), должна составить 38,3%.

UNAIDS рекомендует всем странам добиться в ближайшей перспективе показателей установления диагноза у лиц с ВИЧ-инфекцией на уровне 90%, охвата лечением – 90% от выявленных и достижения неопределяемой вирусной нагрузки у 90% пациентов, находящихся на терапии. Такая стратегия получила название «90-90-90» [2]. В более долгосрочной перспективе высказываются соображения о внедрении стратегии «95-95-95» [3].

Выполнение рекомендаций UNAIDS в условиях РФ требует многократного увеличения финансирования. Несмотря на очевидную беспроигрышность стратегии «90-90-90», имеющийся опыт показывает, что ее эффективность существенно различается между странами. Например, Австралия и Малайзия с показателями, приближенными к «90-90-90», не добились отрицательного тренда заболеваемости и пораженности, в то время как многие страны Африканского континента, в частности, Нигер, с достаточно скромными показателями «35-90-57» демонстрируют стойкое снижение эпидемии ВИЧ-инфекции [4, 5].

Одним из возможных объяснений наблюдаемых процессов может быть разное развитие эпи-

*sible to form an evolutionarily stable cyclic balance between the proportion of healthy and HIV-infected people.*

**Key words:** HIV infection; mathematical model; stochastic process; epidemiological factors; epidemiological studies; demographic forecast; epidemiological monitoring.

демического процесса в популяциях, отличающихся по демографическим характеристикам [6, 7]. Изучение данного параметра на развитие ВИЧ-инфекции определило актуальность настоящей работы.

**Цель исследования** – оценить заболеваемость, пораженность ВИЧ-инфекцией и динамику численности населения в популяциях с отрицательным, нулевым и положительным естественным приростом.

## Материалы и методы

Для изучения основных закономерностей взаимодействия человеческой популяции и ВИЧ проведен эксперимент на компьютерной модели с использованием минимального набора параметров, достаточных для описания эпидемического процесса (табл. 1).

Таблица 1

### Параметры, необходимые для изучения взаимодействия ВИЧ и человеческой популяции

Параметры	Параметры, использованные в модели
Количество населения	Исходное количество индивидов
Рождаемость	Естественный прирост населения (рождаемость – смертность)
Смертность	
Пораженность	Стартовое количество инфицированных индивидов в популяции
Вероятность передачи ВИЧ*	Контакт здорового и инфицированного индивида приводит к заражению в половине случаев (вероятность передачи = 0,5)

\* – пояснение выбора значения = 0,5 в разделе «Материалы и методы».

Так как вирус может поражать все возрастные группы, любой пол и контингенты риска среди населения, то при изучении общих популяционных

тенденций данные параметры не учитывались.

Моделирование эпидемического процесса проведено методом Монте-Карло. Взаимодействие популяции человека и ВИЧ исследуется как случайный процесс. Имитационная модель реализована в среде MATLAB и представляет собой усовершенствованную для этих целей компьютерную программу, представленную в работе [8].

#### *Описание имитационной модели эпидемического процесса*

Рассмотрим подробнее алгоритм работы модели эпидемического процесса.

**Шаг 1 – задание состава и численности популяции.** Случайным образом выбираются целые абсолютные числа  $\{x_{norm}_i\}$ ,  $i = 1, 2, \dots, N_{norm}$ , распределённые равномерно в некотором диапазоне целых чисел  $[1; S]$ . Каждое выбранное случайным образом число – это здоровый индивид; а значение числа – его координата в одномерном дискретном пространстве  $[1; S]$ , где  $S$  – максимальное число, характеризующее размер пространства, в котором может развиваться эпидемический процесс, а  $N_{norm}$  – количество индивидуумов в этом пространстве.

Аналогично случайным образом выбираются целые числа  $\{x_{inf}_j\}$ ,  $j = 1, 2, \dots, N_{inf}$ , распределённые равномерно в этом же диапазоне  $[1; S]$ , причём каждое число – это ВИЧ-инфицированный индивид, а  $N_{inf}$  – их количество.

Таким образом, общая численность популяции  $N$  складывается из количества здоровых и инфицированных индивидов:  $N = N_{norm} + N_{inf}$

Общая численность популяции, отнесённая к величине диапазона в одномерном пространстве, характеризует плотность населения  $d = N/S$

**Шаг 2 – проверка наличия заражений (контактов при совпадении координат).** При совпадении координат  $x_{norm}_i = x_{inf}_j$  происходит контакт здорового индивида с ВИЧ-инфицированным. Каждый контакт с вероятностью 50% ведёт к заражению ВИЧ. Выбор события определяется генератором случайных чисел. При наступлении заражения количество инфицированных индивидов прирастает на единицу, а количество здоровых убывает на единицу. Количество совпадений (контактов) на текущем шаге обозначим как  $N_c$ .

**Шаг 3 – поправка на естественный прирост населения и летальность (коррекция численности популяции).** На следующем шаге происходит коррекция численности здоровых и инфицированных индивидуумов с учётом естественной смертности и рождаемости среди здоровой части населения и летальности – среди инфицированной:

$$\begin{aligned} N_{norm_{k+1}} &= N_{norm_k} - N_c + B \cdot N_{norm_k} - D \cdot N_{norm_k}, \\ N_{inf_{k+1}} &= N_{inf_k} + N_c - L \cdot N_{inf_k}, \end{aligned}$$

где  $N_{norm_{k+1}}$  – количество здоровых на следующем цикле,  $N_{norm_k}$  – количество здоровых на текущем цикле,  $N_c$  – количество контактов (заражений),  $B$  – доля родившихся от числа здоровых (рождаемость),  $D$  – доля умерших (естественная смертность),  $L$  – летальность.

В модели предполагается, что средняя продолжительность жизни инфицированного лица существенно меньше, чем аналогичный показатель здорового населения, поэтому  $L > D$ . Также предполагается, что рождение ВИЧ-инфицированных лиц не происходит.

При каждом цикле доля умерших и родившихся – постоянная, хотя в действительности она является функцией от времени и зависит от социально-экономических процессов в обществе.

После коррекции численности повторяется Шаг 1, т.е. вновь выбираются случайным образом координаты здоровых и инфицированных индивидов в заданном пространстве.

Таким образом, при каждом  $k$ -м цикле вычисляется новое количество здоровых и инфицированных индивидуумов с учётом процесса заражения, естественного прироста населения и летальности среди заражённых.

После  $n$  циклов программа формирует дискретные ряды для следующих параметров эпидемического процесса:

- численность здоровых индивидуумов  $N_{norm_k}$ ,
- численность инфицированных  $N_{inf_k}$ ,
- общая численность популяции  $N_k$ ,
- заболеваемость,
- поражённость  $I_k = N_{inf_k} / N_k$ .

В результате работы компьютерной программы изучалась динамика численности населения, заболеваемость и поражённость ВИЧ-инфекцией при отрицательном, нулевом и положительном приросте популяции.

По данным Федеральной службы государственной статистики, естественный прирост численности населения РФ в период с 2001 по 2019 г. находится в диапазоне от -0,75% (2002) до 1,81% (2015) [9]. Исходя из принципа симметрии, выбор для исследования осуществлён на уровне -1%, 0% и +1%. Прирост населения -1% / +1% означает, что в каждом последующем периоде времени (опыте) умирает / рождается 1% индивидуумов от здорового населения.

Анализ статистических отчетов, проведенный Федеральным научно-методическим центром по борьбе со СПИД, показал, что поражённость населения РФ на 31.12.2014 г. составила 512,8 на 100 тыс.

человек (0,5%) [10] и продолжает сохраняться на близком уровне по настоящее время. При этом летальность ВИЧ-инфицированных лиц в одном из наиболее пораженных территорий РФ (Иркутской области) стабильно держится на уровне 4%, а в группе лиц, получающих АРВТ, — порядка 1,7% [11]. Таким образом, в модельных экспериментах показатель пораженности выбран — 0,5%, а летальность изучалась при двух уровнях — 2% и 4%.

Вероятность передачи ВИЧ-инфекции различными путями неодинакова и варьирует от 0,003 до 100% [12–17]. В данной работе выбрано среднее значение — 50%. Выбор продолжительности исследования осуществлен таким образом, чтобы была однозначно определена динамика эпидемиологических показателей.

Параметры, при которых проводилось изучение эпидемического процесса, представлены в таблице 2.

Таблица 2

#### Параметры, использованные при имитационном моделировании

Обозначение	Наименование	Значение
B-D	Естественный прирост населения	-1%, 0%, +1%
L	Летальность	2%, 4%
N	Численность популяции	10 000
N_inf	Количество инфицированных индивидуумов	500
S	Размер пространства	100 000
n	Количество опытов (время)	1500

Каждый эксперимент проводился при одинаковых начальных условиях. Численность здоровых, инфицированных индивидуумов и продолжительность исследования вначале каждого эксперимента были идентичными.

Графики динамики эпидемиологических показателей при различном естественном приросте и летальности получены при уровне значимости  $p < 0,05$ . Средние значения вычислены для 30 экспериментальных повторов и обработаны методом Стьюдента.

#### Результаты и обсуждение

Анализ эпидемического процесса при отрицательном естественном приросте населения про-

веден при параметрах, представленных в таблице 3.

Таблица 3

#### Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с отрицательным естественным приростом населения

Обозначение	Наименование	Значение
n	Количество опытов (время)	1500
B-D	Естественный прирост населения	-1%
N	Численность популяции	10 000
N_inf	Количество инфицированных индивидуумов	500
S	Размер пространства	100 000
L	Летальность	2% (4%)

Результат проведенного эксперимента представлен на рисунке 1.

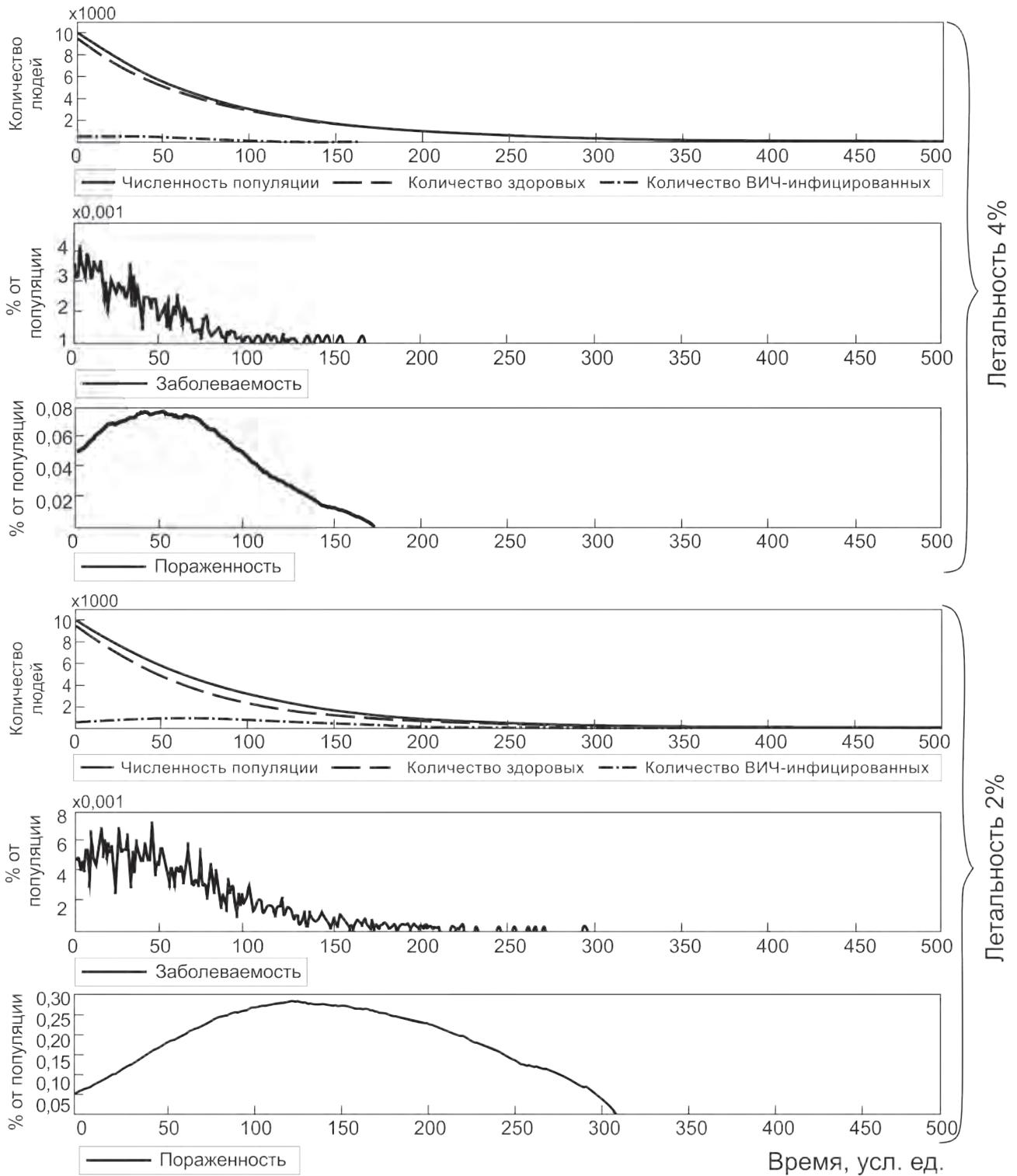
Отрицательная динамика естественного прироста населения, независимо от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции, приводит к полному вымиранию популяции. Заболеваемость на первой стадии характеризуется возрастающим трендом. Достигнув максимума, заболеваемость уменьшается, сформировав на графике пик. Пораженность имеет аналогичную динамику, сдвинутую во времени.

Сценарий, который формируется при уровне рождаемости, равном смертности, повторяет закономерности, выявленные при отрицательном естественном приросте, но население при этом не вымирает (табл. 4, рис. 2).

Таблица 4

#### Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с нулевым естественным приростом населения

Обозначение	Наименование	Значение
n	Количество опытов (время)	1500
B-D	Естественный прирост населения	0%
N	Численность популяции	10 000
N_inf	Количество инфицированных индивидуумов	500
S	Размер пространства	100 000
L	Летальность	2% (4%)



**Рис. 1.** Динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией при отрицательном естественном приросте населения и разной летальности (из 1500 показано 500 условных единиц времени)

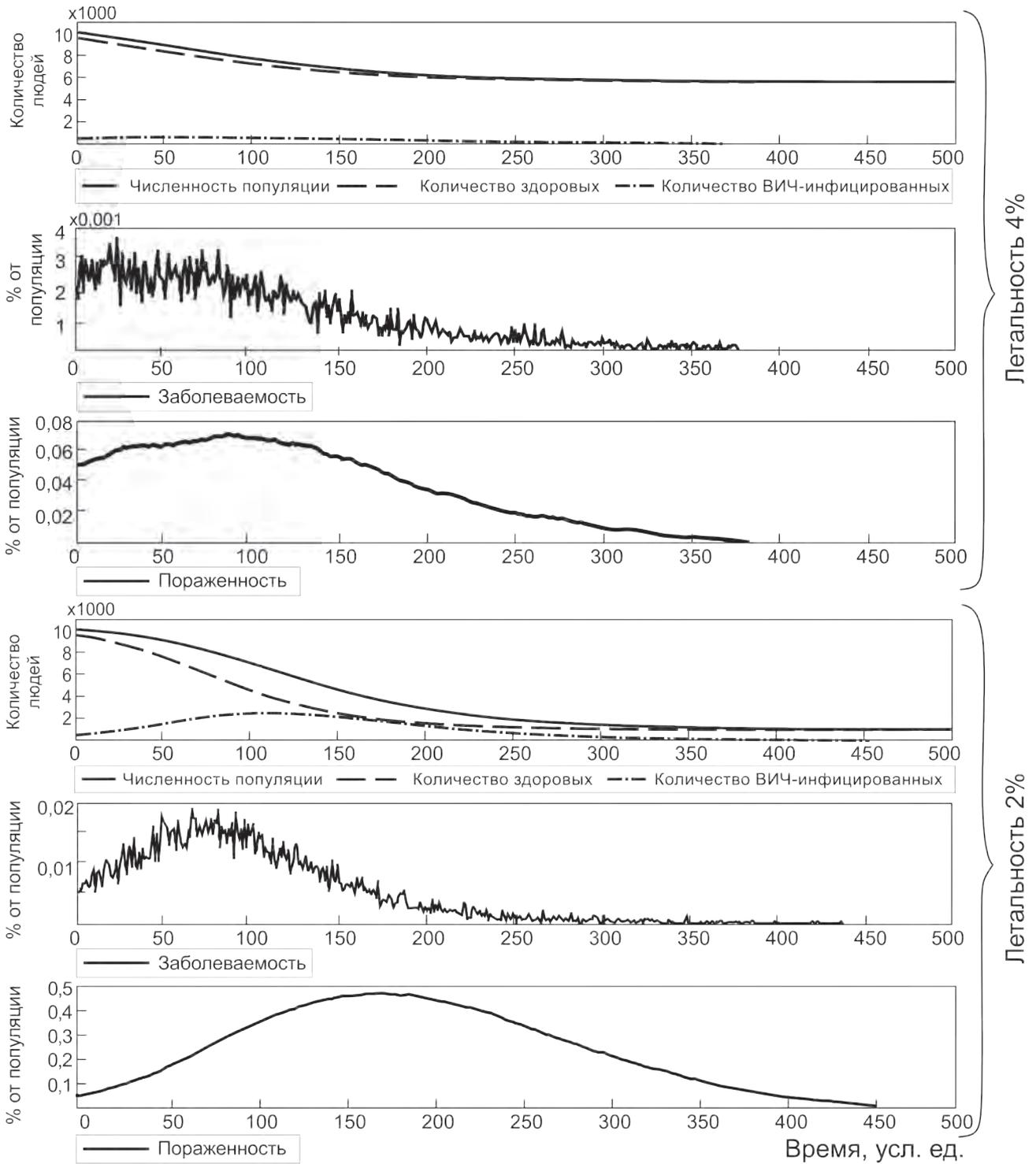


Рис. 2. Динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией при нулевом естественном приросте населения и разной летальности (из 1500 показано 500 условных единиц времени)

Численность популяции снижается, далее вероятность контакта зараженного и здорового человека становится меньше, чем вероятность инфицированному лицу дожить до этого события. При достижении таких параметров в модельных экспериментах вирус элиминируется из популяции. Заболеваемость и пораженность, сформировав пики, снижаются до нуля. Население, существенно понизив численность, сохраняет способность к последующему восстановлению за счет сохранившихся здоровых индивидуумов.

Наиболее интересное развитие событий возникает при положительном естественном приросте населения (табл. 5, рис. 3).

Таблица 5

**Параметры модели, использованные при изучении эпидемического процесса с положительным естественным приростом населения**

Обозначение	Наименование	Значение
n	Количество опытов (время)	1500
B-D	Естественный прирост населения	1%
N	Численность популяции	10 000
N_inf	Количество инфицированных индивидуумов	500
S	Размер пространства	100 000
L	Летальность	2% (4%)

При высокой летальности ВИЧ-инфицированных лиц общее количество населения быстро уменьшается, что приводит к последующему снижению заболеваемости и пораженности. При этих условиях относительно низкая доля ВИЧ-инфицированных лиц в популяции приводит к последующему росту населения, и сценарий повторяется. На графике формируется достаточно устойчивая волнообразная структура, где периоды роста численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией сменяются спадом, и при этом количество населения медленно прирастает.

Динамика численности популяции описывается тремя базовыми характеристиками — стартовой численностью населения, рождаемостью и смертностью. Известно, что средняя продолжительность жизни ВИЧ-инфицированного лица в отсутствие каких-либо управленческих воздействий на порядок меньше, чем в здоровой популяции. Таким образом, необходимо изучить комбинации двух показателей — естественного прироста населения и летальности ВИЧ-инфицированных лиц.

Известно, что вероятность передачи ВИЧ-инфекции в различных социальных группах [18] и различных путях передачи существенно отли-

чается [11]. Можно выделить сотни различных комбинаций и условий, при которых итоговая вероятность трансмиссии вируса может варьировать [19]. Если у потребителя инъекционных наркотиков были беспорядочные половые связи, то достоверно неизвестно, каким путем произошло инфицирование. Тем не менее, сочетание таких возможностей создает необходимость учета численности не только отдельных контингентов риска, но и таких пересекающихся множеств, что в практической деятельности труднореализуемо.

Таким образом, представляется целесообразным учитывать не каждый индивидуальный путь передачи ВИЧ, а определить интегральную вероятность реализации всех путей передачи внутри всех социальных групп для той или иной популяции. Такую оценку можно получить посредством анализа новых случаев заражения [20]. Лабораторный анализ недавнего инфицирования проводится в стандартном алгоритме диагностики ВИЧ-инфекции при регистрации р24 антигена и не требует дополнительных финансовых затрат. Такой подход позволяет нивелировать необходимость определения численности различных социальных групп и их пересечений.

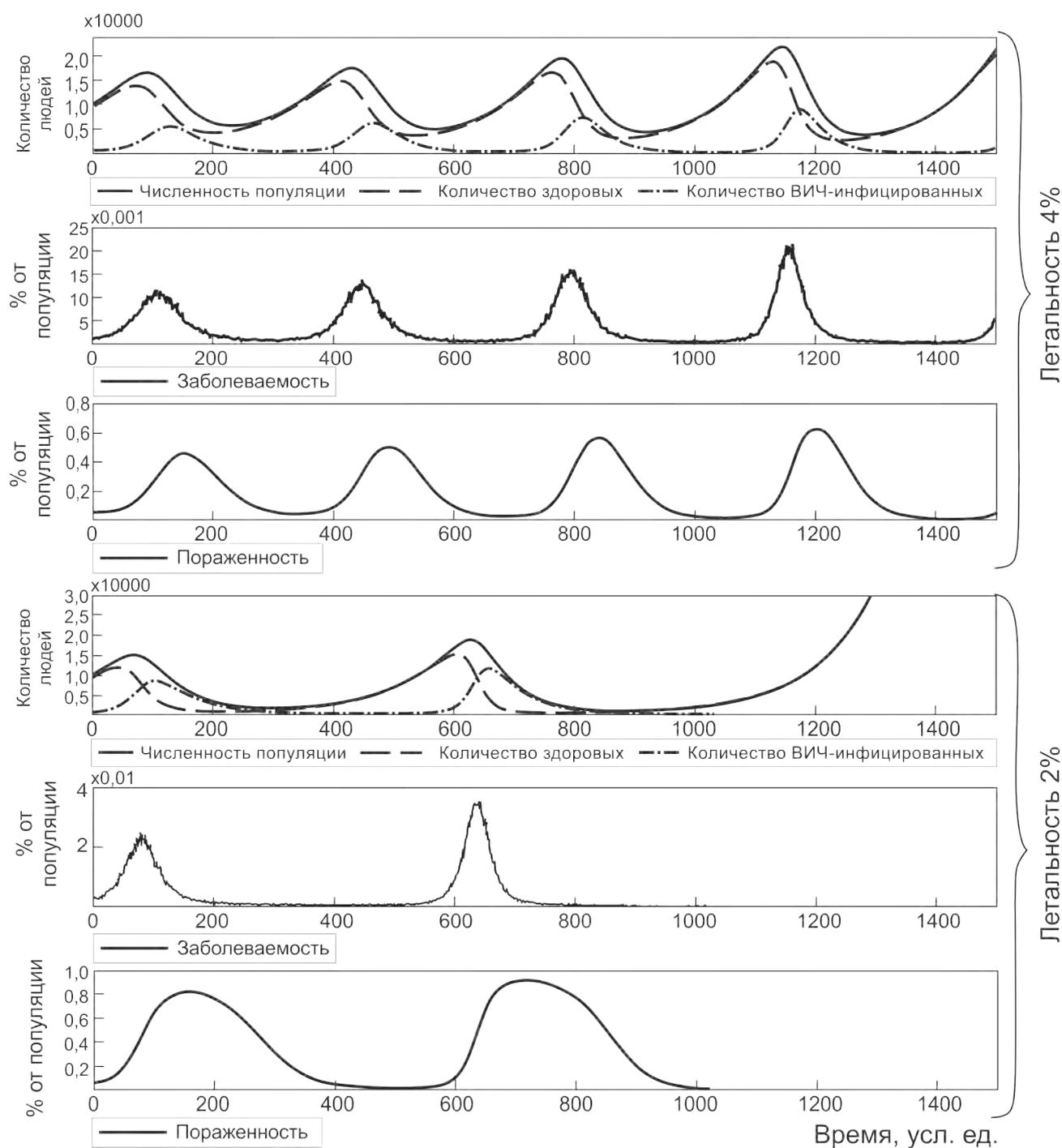
Основываясь на этих соображениях, имитационная модель не учитывает контингенты риска и обобщает пути передачи.

Следует отметить, что большая плотность населения лишь приводит к более быстрому развитию эпидемического процесса. Аналогичным образом исходная доля больных в популяции  $N_{inf}/N$  влияет только на скорость начального этапа распространения инфекции. Она может быть сколь угодно мала, это не влияет на возрастающий характер числа инфицированных лиц.

Если рассматривать ВИЧ и популяцию человека как систему паразит — хозяин, то динамика численности здорового населения является основным фактором (при отсутствии диагностических, лечебных и профилактических мероприятий), влияющим на скорость и характер развития эпидемического процесса. Таким образом, можно выделить два главных сценария развития событий, связанных с естественным приростом населения:

1. При отрицательном или нулевом естественном приросте человеческой популяции распространение ВИЧ-инфекции приводит к снижению общей численности населения. Скорость прироста новых случаев ВИЧ-инфекции также уменьшается. В определенный момент времени инфицированные лица умирают быстрее, чем реализуют трансмиссию вируса, что в конечном итоге в теоретической модели приводит к полной элиминации вируса.

2. При положительном естественном приросте формируется устойчивое цикличес-



**Рис. 3.** Динамика численности населения, заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией при положительном естественном приросте населения и разной летальности

кое колебание численности населения и доли ВИЧ-инфицированных лиц. Если ВИЧ-инфицированные лица живут относительно долго (в модельном эксперименте летальность 2%), то численность популяции снижается до критических значений. Повторение нескольких волн подъема/снижения численности населения в конечном итоге может реализовать вариант полного

вымирания ВИЧ-инфицированных пациентов, что в последующем приводит к экспоненциальному росту популяции.

Необходимо отметить, что полная пораженность всей популяции реализуется при высокой вероятности контактов здоровых и зараженных лиц. В модели такой сценарий удастся достичь, создав крайне ограниченное количество коорди-

нат, в которых могут перемещаться индивидуумы. Полагаем, такое развитие событий в естественных условиях маловероятно. Более реалистичным выглядит сценарий формирования эволюционного устойчивого состояния, при котором существует определенная доля здоровых и инфицированных лиц в популяции. Аналогичное заключение о возможности последующей стабилизации эпидемии было сделано учеными из Санкт-Петербурга при исследовании динамической детерминистской модели [21].

Согласно отчету ВОЗ [22], самые пораженные ВИЧ-инфекцией страны мира находятся в Африке (табл. 6).

Удивительно, что при таких параметрах эпидемии численность населения перечисленных стран на протяжении многих десятилетий стабильно прирастает [23] (рис. 4).

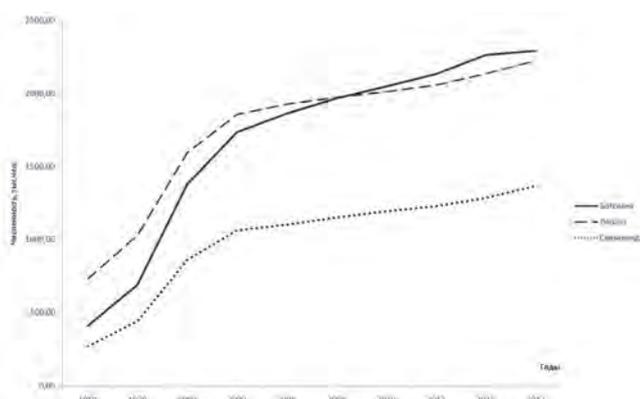


Рис. 4. Динамика численности населения Ботсваны, Лесото и Свазиленда

Расчеты показывают, что ВИЧ-инфекция появилась в Африке в 1930–1940-е гг. [24]. Более 50 лет ВИЧ циркулировал на этом континенте задолго до момента активного влияния международных организаций (UNAIDS) на эпидемический процесс [25]. Исходя из проведенных имитационных исследований, можно предположить, что на данных территориях сформировался эволюционно устойчивый баланс между долей здорового и ВИЧ-инфицированного населения, при котором пораженность не реализуется выше 30%.

Необходимо отметить, что провести точные калибровочные эксперименты показанной модели крайне затруднительно. Комплексы противозидемических мероприятий разрабатывались, внедрялись и совершенствовались с момента открытия ВИЧ. Поэтому длительных наблюдений развития эпидемического процесса в естественных условиях не существует. Тем не менее, попытка провести качественное сравнение теоретической модели с динамикой эпидемического процесса в некоторых странах Африки не выявила противоречий, что позволяет перейти к решению второго этапа создания практически ориентированной математической модели.

### Заключение

Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции детерминируется динамикой естественного прироста населения. При отрицательном или нулевом естественном приросте и случайном распределении индивидуумов в моделируемом пространстве теоретически возможна полная элиминация вируса из популяции. При положительном естественном приросте возможно формирование эволюционно устойчивого циклического равновесия между долей здоровых и ВИЧ-инфицированных лиц. Сценарий с пораженностью населения на уровне 100% маловероятен.

### Литература

1. Распоряжение Правительства РФ №2203-р от 20.10.2016 г. «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
2. UNAIDS. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014 [Internet]. Доступно по: [www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90). Ссылка активна на 02.09.2020.
3. Granich R., Gupta S., Wollmers M., et al. Modeling the HIV epidemic: why the 95-95-95 target and ART effectiveness parameters matter. *International Journal of Virology and AIDS*. 2018; 5(1): 041. doi: 10.23937/2469-567X/1510041
4. Progress towards 90-90-90 targets – all ages (treatment cascade) [Internet]. Доступно по: <http://aidsinfo.unaids.org/#data-details>. Ссылка активна на 02.09.2020.
5. Scott N., Stoove M., Kelly Sh.L., et al. Achieving 90-90-90 human immunodeficiency virus (HIV) targets will not be enough to achieve the HIV incidence reduction target in Australia. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(7):1019–26. doi: 10.1093/cid/cix939

Таблица 6

### Пораженность населения в возрасте от 15 до 49 лет в наиболее пораженных странах мира

	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2017 г.
Ботсвана	27 (26,0–28,0)	24,5 (22,5–25,6)	23,2 (21–24,2)	22,8 (20,7–24,7)
Свазиленд	25,8 (24,2–27,4)	25,5 (24,2–26,4)	27,4 (25,6–28,3)	27,4 (25,2–28,8)
Лесото	21,9 (21–22,7)	22,1 (20,8–22,9)	22,2 (20,5–22,9)	23,8 (22,5–24,7)

6. Rate of natural increase (per 1,000 population) [Internet]. Доступно по: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>. Ссылка активна на 02.09.2020.
7. HIV estimates with uncertainty bounds 1990-2018 (Download spreadsheet) [Internet]. Доступно по: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> Ссылка активна на 02.09.2020.
8. Нешумаев, Д.А. Скрининг населения необходимый для контроля эпидемии ВИЧ-инфекции / Д.А. Нешумаев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т.9, №3. — С. 73–80. — doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-73-80
9. Федеральная служба государственной статистики. Численность и состав населения [Internet]. — Доступно по: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Ссылка активна на 11.03.2019.
10. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень №40. 2015 г. [Internet]. Доступно по: [http://www.hivrussia.ru/files/bul\\_40.pdf](http://www.hivrussia.ru/files/bul_40.pdf). Ссылка активна на 02.09.2020.
11. Stirratt M.J., Marks G., O'Daniels C., et al. Characterising HIV transmission risk among US patients with HIV in care: a cross-sectional study of sexual risk behaviour among individuals with viral load above 1500 copies/mL. *Sexually Transmitted Infections*. 2018; 94(3):206-11. doi: 10.1136/sextrans-2017-053178
12. Fonner V.A., Denison J., Kennedy C., et al. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9:CD001224. doi: 10.1002/14651858.CD001224.pub4
13. Loutfy M.R., Wu W., Letchumanan M., et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55747. doi: 10.1371/journal.pone.0055747
14. Supervie V., Assoumou L., Breban R., et al. Risk of HIV transmission during combined ART initiation for HIV-infected persons with severe immunosuppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(11):3172–76. doi: 10.1093/jac/dkx276
15. Cooper B., Toskin I., Kulier R., et al. Brief sexuality communication – a behavioural intervention to advance sexually transmitted infection/HIV prevention: a systematic review. *BJOG*. 2014;121(s5):92–103. doi: 10.1111/1471-0528.12877
16. Zajac K., Kennedy C., Fonner V., et al. A systematic review of the effects of behavioral counseling on sexual risk behaviors and HIV/STI prevalence in low- and middle-income countries. *AIDS and Behavior*. 2015;19(7):1178–1202. doi: 10.1007/s10461-014-0893-x
17. Методические рекомендации №6963-РХ от 20.09.2007 г. «Эпидемиологическое расследование случая ВИЧ-инфекции и проведение противоэпидемических мероприятий».
18. Zhang L., Peng P., Wu Y., et al. Modelling the epidemiological impact and cost-effectiveness of PrEP for HIV transmission in MSM in China. *AIDS and Behavior*. 2019;23(2):523–33. doi: 10.1007/s10461-018-2205-3
19. Thomson K., Hughes J., Baeten J., et al. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(1):16–25. doi: 10.1093/infdis/jiy113
20. Нешумаев, Д.А. Моделирование динамики эпидемии ВИЧ-инфекции с использованием частоты встречаемости ранних случаев заражения / Д.А. Нешумаев [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, №2. — С. 53–60. — doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-2-53-60
21. Розенталь, В.В. Динамическая модель для описания и прогнозирования течения эпидемии ВИЧ-инфекции / В.В. Розенталь [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т.12, №1. — С.95–102.
22. Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 Estimates by country, Global Health Observatory data repository (2018). [Internet]. Доступно по: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.622?lang=en>. Ссылка активна на 02.09.2020
23. Численность населения стран (2017). [Internet]. Доступно по: <https://knoema.ru/WBPEP2018Oct/population-estimates-and-projections>. Ссылка активна на 02.09.2020.
24. Korber B., Muldoon M., Theiler J., et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000;288(5472):1789-96.
25. Gaolathe T., Wirth K.E., Holme M.P., et al. Botswana's progress toward achieving the 2020 UNAIDS 90-90-90 antiretroviral therapy and virological suppression goals: a population-based survey. *The Lancet*. 2016;3(5):e221-e30. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00037-0

## References

- Order of the Government of the Russian Federation №2203-r dated 20.10.2016 "On approval of the State strategy to counter the spread of HIV infection in the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond". (in Russ).
- UNAIDS. 90–90–90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014 [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: [www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90).
- Granich R., Gupta S., Wollmers M., et al. Modeling the HIV epidemic: why the 95-95-95 target and ART effectiveness parameters matter. *International Journal of Virology and AIDS*. 2018; 5(1): 041. doi: 10.23937/2469-567X/1510041
- Progress towards 90-90-90 targets – all ages (treatment cascade) [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: <http://aidsinfo.unaids.org/#data-details>.
- Scott N., Stooze M., Kelly Sh.L., et al. Achieving 90-90-90 human immunodeficiency virus (HIV) targets will not be enough to achieve the HIV incidence reduction target in Australia. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(7):1019–26. doi: 10.1093/cid/cix939
- Rate of natural increase (per 1,000 population) [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>.
- HIV estimates with uncertainty bounds 1990-2018 (Download spreadsheet) [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Neshumayev D.A. Screening of the population necessary to control the HIV epidemic. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(3):73-80. (in Russ) doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-3-73-80
- Federal state statistics service. The size and composition of the population. [Internet]. [cited 11.03.2019]. Available from: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). (in Russ).
- HIV infection. Newsletter №40. 2015. [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: [http://www.hivrussia.ru/files/bul\\_40.pdf](http://www.hivrussia.ru/files/bul_40.pdf). (in Russ).
- Stirratt M.J., Marks G., O'Daniels C., et al. Characterising HIV transmission risk among US patients with HIV in care: a cross-sectional study of sexual risk behaviour among individuals with viral load above 1500 copies/mL. *Sexually Transmitted Infections*. 2018; 94(3):206-11. doi: 10.1136/sextrans-2017-053178

12. Fonner V.A., Denison J., Kennedy C., et al. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 9:CD001224. doi: 10.1002/14651858.CD001224.pub4
13. Loutfy M.R., Wu W., Letchumanan M., et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e55747. doi: 10.1371/journal.pone.0055747
14. Supervie V., Assoumou L., Breban R., et al. Risk of HIV transmission during combined ART initiation for HIV-infected persons with severe immunosuppression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(11):3172–76. doi: 10.1093/jac/dkx276
15. Cooper B., Toskin I., Kulier R., et al. Brief sexuality communication – a behavioural intervention to advance sexually transmitted infection/HIV prevention: a systematic review. *BJOG*. 2014;121(s5):92–103. doi: 10.1111/1471-0528.12877
16. Zajac K., Kennedy C., Fonner V., et al. A systematic review of the effects of behavioral counseling on sexual risk behaviors and HIV/STI prevalence in low- and middle-income countries. *AIDS and Behavior*. 2015;19(7):1178–1202. doi: 10.1007/s10461-014-0893-x
17. Methodical recommendations No. 6963-PX dated 20.09.2007 "Epidemiological investigation of a case of HIV infection and carrying out anti-epidemic measures". (in Russ).
18. Zhang L., Peng P., Wu Y., et al. Modelling the epidemiological impact and cost-effectiveness of PrEP for HIV transmission in MSM in China. *AIDS and Behavior*. 2019;23(2):523–33. doi: 10.1007/s10461-018-2205-3
19. Thomson K., Hughes J., Baeten J., et al. Increased risk of HIV acquisition among women throughout pregnancy and during the postpartum period: a prospective per-coital-act analysis among women with HIV-infected partners. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;218(1):16–25. doi: 10.1093/infdis/jiy113
20. Neshumaev D.A., Malysheva M.A., Shevchenko N.M. et al. Modeling the dynamics of HIV epidemic based on the incidence of early HIV cases. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(2):53-60. (in Russ). doi: 10.22328/2077-9828-2016-8-2-53-60
21. Rosenthal V.V., Belyakov N.A., Vinogradova T.N. et al. Dynamic model for describing and predicting the course of the HIV epidemic. *Medical Academic Journal*. 2012;12(1):95–102. (in Russ).
22. Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 Estimates by country, Global Health Observatory data repository (2018). [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.622?lang=en>
23. Population estimates and projections (2017). [Internet]. [cited 02.09.2020]. Available from: <https://knoema.ru/WBPEP-2018Oct/population-estimates-and-projections>.
24. Korber B., Muldoon M., Theiler J., et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000;288(5472):1789-96.
25. Gaolathe T., Wirth K.E., Holme M.P., et al. Botswana's progress toward achieving the 2020 UNAIDS 90-90-90 antiretroviral therapy and virological suppression goals: a population-based survey. *The Lancet*. 2016;3(5):e221-e30. doi: 10.1016/S2352-3018(16)00037-0

---

*Авторский коллектив:*

*Нешумаев Дмитрий Александрович* – заведующий лабораторией Красноярского краевого центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: +7-923-285-7034, e-mail: neshumaev@gmail.com

*Сухарев Евгений Николаевич* – доцент кафедры электронной техники и телекоммуникаций института информатики и телекоммуникаций Сибирского государственного университета науки и технологий им. академика М.Ф. Решетнева, к.т.н.; тел.: +7-391-291-91-47, e-mail: solo113@mail.ru

*Стасенко Владимир Леонидович* – заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3812)65-04-63, e-mail: vlstasenko@yandex.ru

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ, ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ И ЕГО ПРИГОРОДАХ

В.В. Нечаев<sup>1</sup>, И.И. Яровая<sup>2</sup>, И.В. Горбунова<sup>2</sup>, О.В. Мео<sup>2</sup>, И.П. Федуняк<sup>1,3</sup>, А.П. Чмырь<sup>1</sup>, Н.С. Литвинова<sup>1</sup>, И.Г. Чхинджерия<sup>4</sup>, Н.Э. Чунаева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западная противочумная станция, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Центр гигиены и эпидемиологии, Санкт-Петербург, Россия

### Epidemiological, ecological and clinico-laboratory characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in Saint-Petersburg and suburb.

V.V. Nechaev<sup>1</sup>, I.I. Yarova<sup>2</sup>, I.V. Gorbunova<sup>2</sup>, O.V. Meo<sup>2</sup>, I.P. Fedunjk<sup>1,3</sup>, A.P. Chmir<sup>1</sup>, N.C. Litvinova<sup>1</sup>, I.G. Chinzeria<sup>4</sup>, N.E. Chunaeva<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>North-Western Anti-Plague station, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Clinical hospital of infectious diseases named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Department of the Federal Service on Customers Rights Protection and Human well being Surveillance, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Center of Hygiene and Epidemiology, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Цель — выявление эпидемиологических, территориально-экологических, клинических особенностей распространения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном мегаполисе.

Материалы и методы. Проведен эпидемиологический анализ геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Санкт-Петербурге за 2005–2019 гг., а также многолетний мониторинг зоологического, эпизоотологического состояния мелких млекопитающих на территории нескольких районов Санкт-Петербурга и его пригородов. Для оценки эпизоотологической ситуации исследовали отловленных грызунов на присутствие вирусного антигена и антител с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с диагностиком «Хантагност» и иммуноферментного анализа. Изучена клиничко-эпидемиологическая характеристика 135 больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им С.П. Боткина, из которых у 70 пациентов идентифицированы заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в сочетании с другими возбудителями. Используются стандартные методы эпидемиологической диагностики и статистической обработки.

Результаты. Заболеваемость в Санкт-Петербурге имела волнообразный характер с двумя подъемами. Доля заболеваний в период 1-го подъема составила 11,5%, второго — 44,2%. Мужчины преобладали в возрастных группах 20–49 лет. Доля женщин 20–49 лет увеличивалась с возрастом с 20,7 до 52,8%. Сезонный подъем

### Abstract

The goal is to identify the epidemiological, territorial-epidemiological, environmental, clinical and features of hemorrhagic fever with renal syndrome in order to improve epidemiological surveillance in a large metropolis of the North-western Federal District.

Materials and methods. An epidemiological analysis of cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in St. Petersburg for 2005–2019 was carried out and the clinical and epidemiological characteristics of 135 patients hospitalized in the S.P. Botkin Clinical Infectious Disease Hospital were studied. 70 patients identified combined HFRS diseases associated with other pathogens of viral and bacterial nature. An epidemiological analysis of cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in St. Petersburg for 2005–2018 and long-term monitoring of the zoological, epizootological state of small mammals in several districts of St. Petersburg and its suburbs were carried out. The clinical and epidemiological characteristics of 135 patients were studied, of which 70 patients identified combined hemorrhagic fever with renal syndrome diseases associated with other pathogens of a viral and bacterial nature. To assess the epizootological situation, trapped rodents were examined for the presence of viral antigen and antibodies using the method of indirect immunofluorescence with the Xantagnost diagnosticum and enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The long-term dynamics of the incidence rate in St. Petersburg had a fluctuant rising character with two peaks. The proportion of diseases during the first rise was

период с высоким уровнем заболеваемости достиг максимума в октябре. Заражение жителей города в 35,5% случаев произошло на близлежащих территориях Северо-Западного федерального округа, в 8,9% — на отдаленных территориях других регионов и в 5,9% — в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Эпизоотологическая обстановка в местах заражения людей характеризовалась увеличением численности мелких млекопитающих и их инфицированности с 2,9 до 4,4%, особенно за счет рыжих полевок.

Заболевания протекали в 94,4% случаев в форме средней тяжести. Тяжелые формы встречались в лишь в 5,6% случаев. В структуре заболеваний сочетанной инфекцией в 25,9–22,3% имели место сочетания геморрагической лихорадки с почечным синдромом с гастроэнтероколитами и гриппом. В 17,6% случаев заболевание сочеталось с болезнью Лайма, клещевым энцефалитом, псевдотуберкулезом, лептоспирозом, туляремией и другими заболеваниями, что затрудняло клиническую диагностику.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиологические, территориально-экологические эпизоотологические и клинико-лабораторные особенности.

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — зоонозное, природно-очаговое, широко распространенное заболевание. Ежегодно в мире регистрируется от 60 000 до 100 000 и больше случаев у людей в более чем 70 странах [1–3], включая Китай, Корею и Россию. В конце XX в. выявлялось от 150 000 до 200 000 случаев во всех провинциях Китая [4–6]. За период с 1950 по 2014 г. из 1 625 002 случая ГЛПС 2,89% завершились летальным исходом [3]. В странах Европы с 2012 по 2016 г., по данным Европейского центра по контролю за заболеваниями (ЕЦДРС) [7], зарегистрировано 15 683 заболевания ГЛПС. Показатели заболеваемости варьировали от 0,4 до 1,1 на 100 000 населения. Наиболее пораженными странами являются Финляндия (показатели 15,8–38,3 на <sup>0</sup>/0000), Германия (0,3–3,5 <sup>0</sup>/0000) и Швеция (0,5–4,3<sup>0</sup>/0000). Летальность от ГЛПС в странах Северной Европы колеблется от 0,1 до 1,0% [8].

В России не менее 95% случаев ГЛПС выявляют в лесной и лесостепной зонах. С 1978 по 2008 г. отмечен рост показателей заболеваемости с 1,9 до 7,6 на 100 000 населения). Эта тенденция наблюдается как в активных очагах, так и на других эндемичных территориях Российской Федерации [9]. По официальным данным, за 15 лет XXI в. в

11,5%, the second — 44,2% of the long-term incidence. Men prevailed in the age groups of 20-49 years without changes in periods. The proportion of women 20–49 years old was 20,7%, increased to 52,8% in age groups over 50 years old. When distributed by month in a period of high incidence, the seasonal rise began in September with a peak in October. Infection with hemorrhagic fever with renal syndrome patients — residents of the city occurred mainly (with 35.5%), in the nearby territories of the Northwestern Federal District with 8.9% - in remote areas and with 5,9% in the countries of near and far abroad. The epidemiological situation in places of temporary residence and infection of people was characterized by an increase in the number of small mammals (red-backed voles) and, in particular, infection from 2,9 to 4,4%. Hemorrhagic fever with renal syndrome diseases occurred in the form of moderate severity in 94,4% cases. Severe forms were found in only 5,6% of cases. In the structure of combined infection in 25,9–22,3%, there was a combination of hemorrhagic fever with renal syndrome with gastroenterocolitis and influenza, serologically confirmed. In 17,6% of cases, hemorrhagic fever with renal syndrome was combined with other zoonoses (Lyme disease, tick-borne encephalitis, pseudotuberculosis, leptospirosis, tularemia), in 17,6% with of various etiologies. The presence of combinations of hemorrhagic fever with renal syndrome with other infections complicates the clinical diagnosis.

**Key words:** Hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiological, territorial-ecological, epizootological and clinical features.

России было зарегистрировано более 108 000 случаев ГЛПС в 7 федеральных округах, в том числе у более чем 2500 детей. 85,5% случаев заболеваний выявлены в Поволжском федеральном округе. Показатели летальности в Дальневосточном и Южном федеральных округах колебались от 0,2–0,3 до 3,8–4,4% [10].

В странах Европы и в европейской части России циркулируют два основных вида возбудителей: Puumala, Dobrava-Belgrad, включая генотипы, Kurkino Aa, Dobrava Af, Sochi Ap, Tula virus, с различными резервуарными хозяевами [11–13]. На территории Приморского края функционирует гетерогенная популяция хантавирусов, формирующих сельский и городской эпидемиологический типы очагов [14].

ГЛПС остается инфекцией, не управляемой средствами специфической профилактики. На европейской территории России в 98% случаев циркулирует вирус Пуумола, в отношении которого вакцины отсутствуют. Вакцины, применяемые в Китае, Корею и других странах, где циркулируют преимущественно вирусы Хантаан и Сеул, в нашей стране (за исключением территорий Дальнего Востока) не применяются, поскольку не обеспечивают защиту от вируса Пуумола.

Эпидемиологические и клинические особенности ГЛПС в Санкт-Петербурге практически не

были изучены, так как заболевания в 2000-е гг. регистрировались лишь в виде единичных случаев.

**Цель исследования** – выявить эпидемиологические, территориально-экологические, клинические особенности распространения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном мегаполисе.

**Материалы и методы**

Проведен эпидемиологический анализ более 559 случаев ГЛПС в Санкт-Петербурге за 2010–2019 гг. по материалам отдела учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Роспотребнадзора города и мониторинг эпизоотологического состояния среди мелких млекопитающих, выловленных в пригородах мегаполиса. Проводился учет численности, видового состава грызунов, их инфицированности в динамике наблюдения. Выявление численности мелких млекопитающих проводили в динамике 2 раза в год (апрель – май, сентябрь – октябрь) с помощью малых ловушек Геро стандартным методом ловушко-суток (л/с). Каждый сезон в постоянных точках многолетних наблюдений выставлялось от 1000 л/с до 8600 л/с. Отловленных грызунов исследовали на присутствие вирусного антигена и антител с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с диагностикумом «Хантагност») и иммуноферментного анализа (ИФА). Показателем уровня эпизоотии, активности очагов была частота выявления вирусоносителей в популяции резервуарных хозяев вируса.

Изучена клиничко-эпидемиологическая и лабораторная характеристика 135 больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им. С.П. Боткина, из которых у 70 пациентов идентифицированы сочетанные заболевания ГЛПС с другими возбудителями вирусной и бактериальной природы. Обследование больных в КИБ им. С.П. Боткина проводилось в соответствии с протоколом в динамике наблюдения и лечения. За период 2012–2017 гг. исследовано 549 сывороток крови жителей Санкт-Петербурга на наличие антител к вирусу ГЛПС.

Материалы обработаны с помощью стандартных статистических методов. Использован коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью общепринятой величины  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Заболеваемость ГЛПС в абсолютных числах в мегаполисе Северо-Западного региона имела волнообразный характер с общей тенденцией к росту (рис. 1). Первый пик заболеваний наблюдался в 2007–2008 гг., второй более интенсив-

ный – в 2015 г. Доля заболеваний ГЛПС в структуре природно-очаговых инфекций, по данным Роспотребнадзора, в Санкт-Петербурге в рассматриваемый период колебалась от 9,1 до 12,0%. Такой же волнообразный характер ГЛПС с подъемами заболеваемости каждые 2–4 года отмечен в Башкортостане [15].



Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС в Санкт-Петербурге (абсолютное число заболеваний)

Доля заболеваний в период подъема в 2008 г. составила 11,5%, второго в 2015 г. – 44,2% от многолетней заболеваемости. В 2018 г. наметился новый существенный подъем, продолжающийся в 2019 г. (рис. 2).

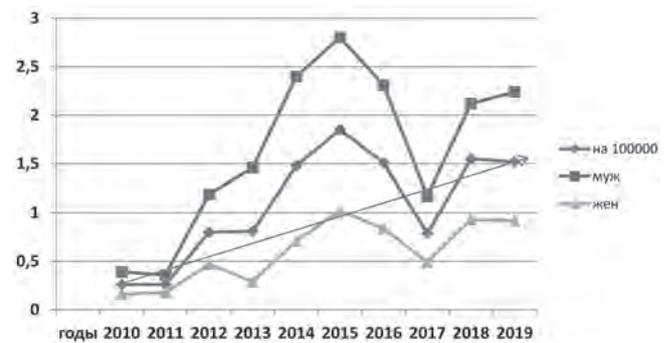


Рис. 2. Динамика заболеваемости ГЛПС в Санкт-Петербурге мужчин и женщин с 2010 по 2019 г. (показатели на 100 000 населения)

Заболевания ГЛПС обусловлены в 65,9–75,8% преимущественно мужчинами, что подтверждается другими исследователями [16, 17].

Возрастная характеристика заболевших свидетельствует об изменениях, которые произошли у мужчин и женщин в динамике наблюдений по периодам (рис. 3). Доля мужчин по сравнению с женщинами была преобладающей в возрасте 20–49 лет ( $t = 9,2$  при  $p < 0,001$ ). Доля больных женщин, имеющих тенденцию к росту, существенно увеличилась в старших возрастных группах. Если

в 2010–2014 женщины 20–49 лет составляли 20,7%, то в возрасте 50 лет и старше их доля выросла до 30,9%.

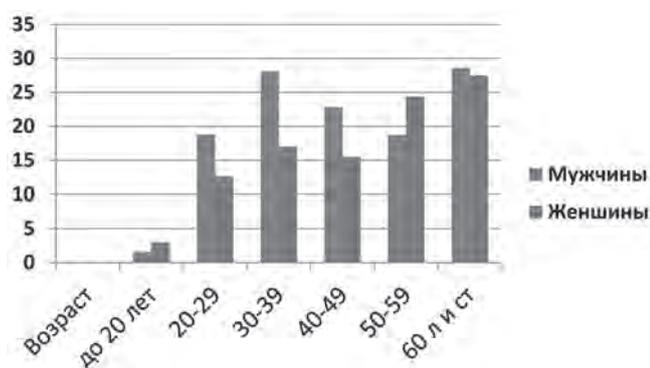


Рис. 3. Распределение больных ГЛПС в зависимости от пола и возраста в Санкт-Петербурге в 2010–2018 гг. (средние числа)

Причины выявленных изменений не получили рационального объяснения, но, по-видимому, связаны с пребыванием пожилых женщин на дачах в период летнего отдыха.

Внутригодовая динамика заболеваний ГЛПС в среднем по двум периодам представлена на рисунке 4.

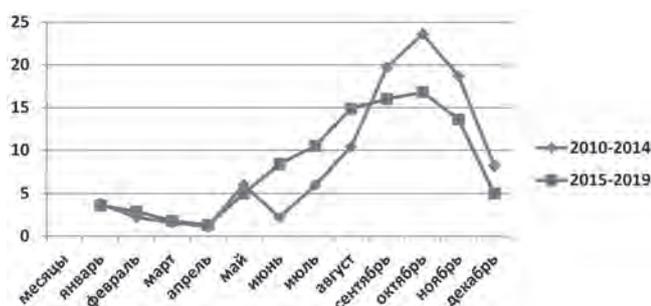


Рис. 4. Распределение случаев ГЛПС в Санкт-Петербурге по месяцам в различные периоды наблюдения (в % к среднегодовому итогу)

Выявлены динамические различия во втором периоде по сравнению с первым. Если сезонный подъем в период относительно низкого уровня заболеваемости начался в июле, нарастал в августе – сентябре, достиг пика в октябре, то в период высокого уровня заболеваемости нарастание её произошло в мае, продолжалось в июне – сентябре и достигло максимума в октябре. Зимне-весеннего подъема, характерного для заболеваний, вызванных вирусом Доброва [18], в Санкт-Петербурге не выявлено. Регистрировались лишь спорадические заболевания.

К сожалению, в имеющейся научной литературе по ГЛПС пути передачи инфекции детально

не обсуждаются, а все заражения сводятся к действию таких предполагаемых факторов риска, как работа в садах и огородах, посещение леса, охота и рыбалка [14, 15, 19].

Косвенными признаками реализации предполагаемых путей передачи ГЛПС могут быть предварительные диагнозы, которые ставились пациентам при обращении к врачам. Из 135 больных ОРВИ или грипп диагностированы у 62,3% пациентов, гастроэнтериты или гастроэнтероколиты – у 13,7%, ГЛПС – у 11,6%, а в остальных случаях – различные другие заболевания. Таким образом, клинические проявления могли свидетельствовать о вероятном заражении ГЛПС воздушно-капельным, пылевым и пищевым путем. Территориальное распределение случаев ГЛПС по предполагаемому месту заражения на основании эпидемиологического анамнеза имело широкий диапазон. Все территории, на которых произошло предполагаемое заражение жителей Санкт-Петербурга вирусом ГЛПС, были разделены нами на 3 группы. Первая группа включала территории, входившие в состав Северо-Западного федерального округа (близлежащие территории), вторая – отдаленные территории других округов России, третья группа – территории стран ближнего и дальнего зарубежья. В структуре 1-й группы (48 случаев) преобладали заражения в Ленинградской, Псковской, Новгородской, Вологодской областях и Республике Карелия. На территориях 2-й группы было зарегистрировано 12 единичных (спорадических) случаев, 3-й группы (Индия, Таиланд, Венгрия, Болгария, Египет, Узбекистан, Украина, Киргизия) – 8 случаев заражений. Таким образом, доли заразившихся на указанных группах территорий составили 35,5%, 8,9% и 5,9% ( $p < 0,001$ ). В целом, напрашивается вывод о внутренних завозных и внешних «завозных» случаях ГЛПС в мегаполис.

Территориальная характеристика ГЛПС наиболее детально изучена биологическими, эпизоотологическими методами в районах города и пригородах мегаполиса и дополнена исследованиями в лабораториях Северо-Западной противочумной станции, Центра гигиены и эпидемиологии.

Ежегодно в весенний и осенний сезоны обследовалось от 5 до 10 км<sup>2</sup> площади лесных и полевых стадий в 15–20 стационарных точках (рис. 5). За период с 1985 по 2018 г. отловлено и исследовано в вирусологической лаборатории ПЧС 19 880 экземпляров мелких млекопитающих. У всех добытых животных определялся пол, возраст, вид и проводилось вирусологическое исследование всех особей на присутствие хантавируса.

В районах города и пригородах Санкт-Петербурга, Ленинградской области точки нахождения антигена вируса в основном совпадали с точками забора проб. Положительные находки весной или осе-

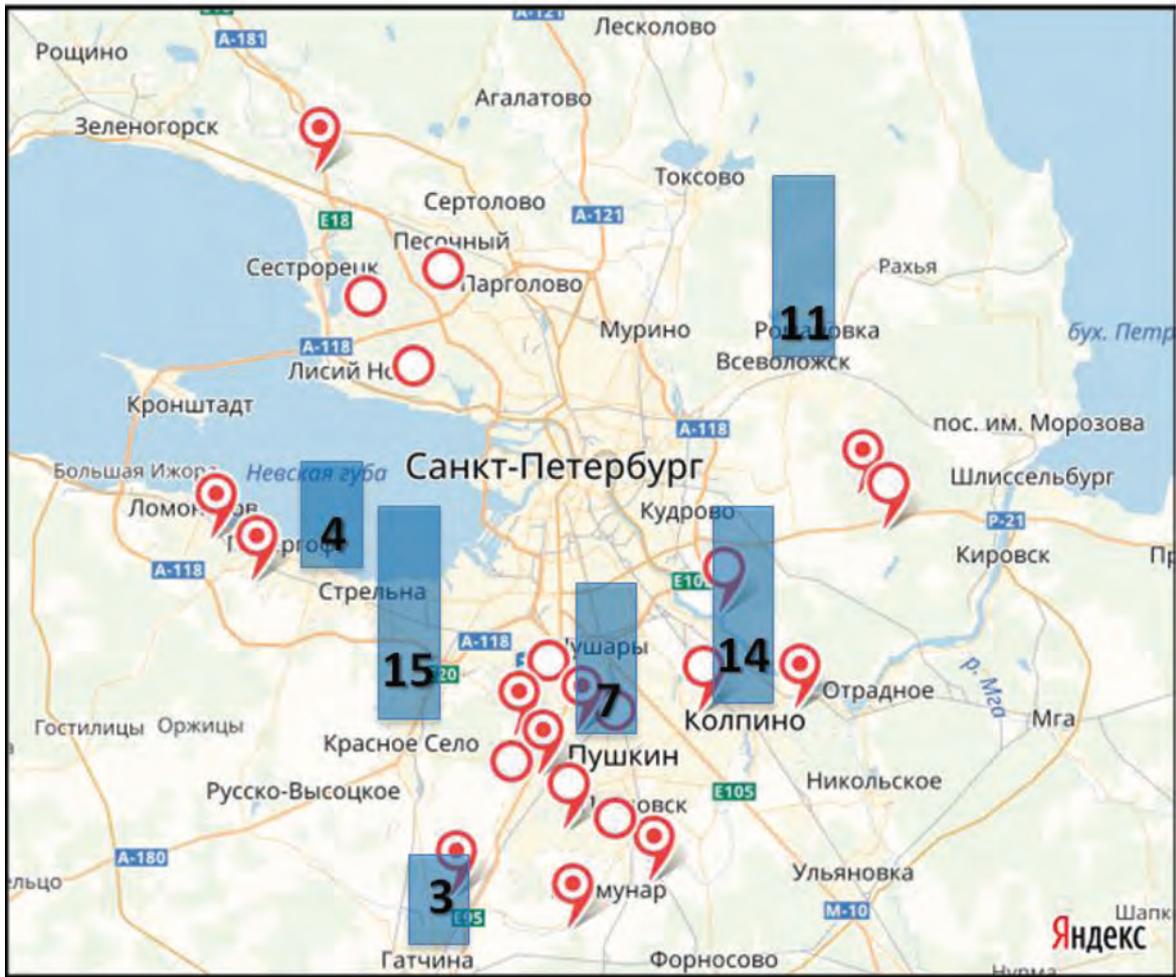


Рис. 5. Стационарные точки учета мелких млекопитающих (кружки), положительные находки антигена вируса ГЛПС (кружки с точкой или запятой) и заболевания ГЛПС (столбики) в пределах Санкт-Петербурга и Ленинградской области

нию почти всегда наблюдались в Петродворцовом районе (окрестности Старого Петергофа — пос. Сашино и парк БиНИИ), в Пушкинском районе в виде нескольких точек вокруг Павловска, в Колпинском районе, а также во Всеволожском районе (окрестности пос. Разметелево — 27 км Мурманского шоссе).

С 1985 по 2018 г. произошли некоторые изменения в динамике численности мелких млекопитающих на обследуемой территории (рис. 6). С 2000 г. каждые 3–4 года отмечен подъем численности некоторых фоновых видов мышевидных грызунов, что повлияло на увеличение резервуара инфицированных животных в очагах и, как следствие, — на рост заболеваемости населения.

Инфицированность хантавирусом рыжих полевков за период с 2000 по 2018 г. выросла с 2,9% до 4,4% (рис. 7). Роль остальных видов грызунов как

резервуара и источников заражения людей не ясна.

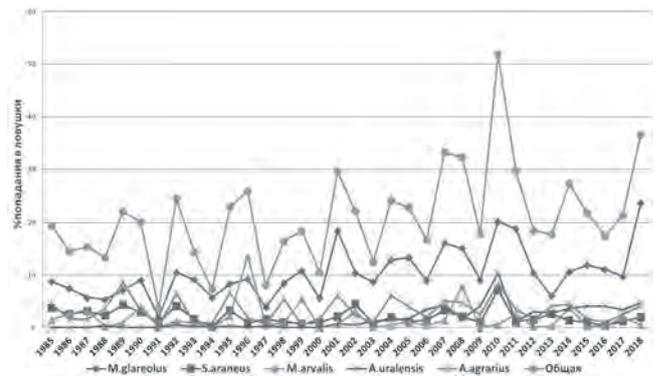


Рис. 6. Динамика численности фоновых видов мелких млекопитающих в 1985–2018 гг. в пригородах Санкт-Петербурга



**Рис. 7.** Динамика численности рыжей полевки и инфицированность её вирусом ГЛПС в период 1985 – 2018 гг.

Данные эпидемиологического анамнеза свидетельствуют о том, что 79–80% пациентов заразились в местах их временного проживания с наличием грызунов или следов их жизнедеятельности; 24,8–26,1% больных посещали природные станции, включая походы в лес, купание в водоемах, рыбалку.

Профессионально-бытовые риски инфицирования отмечены у 14,9% заболевших. Больные указывали, что до возникновения заболевания они имели такие эпидемиологические риски заражения ГЛПС, как проведение санитарно-технических работ на загородных участках, работы по ремонту и уборке домовладений и частных построек без использования средств индивидуальной защиты и дезинфектантов, разбор дров и старых домов, «сухая» уборка помещений, чердаков, подвалов, а также переборка овощей и фруктов в подвалах. 15,9% заболевших не отрицают нарушения правил гигиены в быту и на работе, в частности, употребление в пищу плохо вымытых овощей, фруктов, зелени, ягод, сухофруктов и др.

Клинические проявления ГЛПС изучены по историям болезни КИБ им. С.П. Боткина. Набор клинических симптомов был стандартным. В первые дни после госпитализации они мало отличались от диагнозов направлений. Изменение диагнозов происходило по мере поступления ответов из лаборатории. Указанное явление отмечено и в других публикациях [11, 20].

По данным лаборатории ПЧС, в 2010–2014 гг. во время стационарного лечения у 74,8% выявлены IgM к хантавирусу, у 22,7% – одновременно IgM и IgG и у 2,5% только IgG. При сравнении этих показателей у больных ГЛПС, лечившихся в 2015–2018 гг., частота положительных результатов выявления IgM снизилась до 64,0% ( $t = 2,0$ ,  $p < 0,05$ ) за счет увеличения частоты до 34,3% одновременного выявления IgM и IgG.

Разнообразие диагнозов в направлениях поликлиник свидетельствовало, с одной стороны,

о трудностях клинической диагностики ГЛПС, что подтверждают авторы многих публикации, а с другой – о наличии у больных ГЛПС сочетанной инфекции (СИ).

Нами проведен анализ сочетанной инфекции при разработке 70 историй болезни. В структуре подтвержденных случаев инфекции в 25,9% имели место сочетания ГЛПС с гастроэнтероколитами, в 22,3% – с гриппом, подтвержденным серологически. В 17,6% случаев ГЛПС сочеталась с другими зоонозами (болезнь Лайма – 5, клещевой энцефалит – 4, псевдотуберкулез – 3, лептоспироз – 2, туляремия – 1), в 17,6% – с серозными менингитами различной этиологии, в 9,4% – с цитомегаловирусной, герпес-вирусной инфекциями, в 5,9% – с хроническими гепатитами В или С. Такое многообразие сочетаний и особенно с зоонозами наводит на мысль о существовании в условиях Северо-Западного региона сочетанных природных очагов, в которых реализуются общие пути передачи СИ. По мнению Н.В. Рудакова и В.К. Ястребова [22], «сочетанный природный очаг – это очаг, в котором имеются условия для совместной циркуляции различных возбудителей болезней, при наличии общей паразитарной системы», включая резервуарных хозяев и переносчиков [23].

Сопоставление клинических признаков у больных моноинфекцией и сочетанной инфекцией показало, что различия показателей касаются только одного из них: частота кашля и насморка у больных сочетанной инфекцией была выше, чем при моноинфекции (26,8 и 8,8% соответственно;  $t = 2,8$ ,  $p < 0,05$ ) за счет присоединения гриппа. В целом, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в виде как моноформ, так и сочетанной инфекции протекала, в основном, в среднетяжелой форме – 94,4%. Доля тяжелых форм СИ составила 5,71% и не отличалась от доли моноформ (7,69%).

### Заключение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема XXI в. мирового значения, остается ведущей инфекцией в структуре зоонозных природно-очаговых заболеваний Китая, Кореи, России и еще 21 страны Европы [7]. ГЛПС является одной из нерешенных медико-социальных проблем, характеризуется широкой распространенностью, возникновением периодических подъемов и вспышек заболеваемости, высокой тяжестью клинического течения и отсутствием специфической профилактики [21]. Природные очаги ГЛПС выявлены практически во всех федеральных округах России [9], наблюдается расширение ареала ГЛПС.

Нерешенными проблемами в Северо-Западном федеральном округе являются недостаточная эпидемиологическая изученность заболеваемости

геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, включая активность природных очагов в окружении мегаполиса, сочетанность ГЛПС с другими природно-очаговыми инфекциями и этиологическая расшифровка циркулирующих в регионе хантавирусов.

### Выводы

1. Анализ регистрируемой заболеваемости ГЛПС в крупном мегаполисе Северо-Западного региона выявил её волнообразный характер с общей тенденцией к росту. Отмечено наличие трех подъемов заболеваемости ГЛПС в 2008, 2015 и 2018 гг. Заболеваемость в 65,9–75,8% формировались мужчинами 20–49 лет, однако доля женщин пожилого возраста старше 50 лет увеличилась в динамике с 30,9% до 52,8%.

2. Внутригодовая динамика ГЛПС в среднем в сравнении по двум периодам 2010–2014 гг. и 2015–2019 гг. свидетельствует о её различиях. Сезонный подъем в период с низким уровнем заболеваемости начался в сентябре с пиком в октябре, а с высоким – в июне – сентябре и достиг максимума в октябре, что имеет важное значение для планирования мероприятий.

3. По данным эпидемиологического анамнеза установлено, что заражение произошло в 35,5% на близлежащих территориях Северо-Западного региона, в 8,9% – на отдаленных территориях других регионов России и в 5,9% случаев в 8 странах ближнего и дальнего зарубежья.

4. Многолетнее изучение территориальной эпизоотологической ситуации показало наличие природных очагов ГЛПС в пригородных районах мегаполиса. Рост инфицированности мелких млекопитающих (рыжая полевка) с 2,9 до 4,4% обусловил повышение заболеваемости ГЛПС в мегаполисе. Плановое серологическое исследование 549 сывороток крови жителей Санкт-Петербурга в 2012–2017 гг. позволило установить наличие антител к вирусу ГЛПС у 5,4% обследованных, что подтверждает широкое распространение заболевания и высокую активность природных очагов в окрестностях мегаполиса.

5. При изучении 135 историй болезни установлено, что ГЛПС в 49,6% случаев протекает как сочетанное заболевание, затрудняющее клиническую диагностику. Наиболее частыми сочетаниями ГЛПС являются диарейные заболевания (25,9%), грипп (22,3%), зоонозы (17,6%), серозные менингиты (17,6%) различной этиологии и другие инфекции. Большая доля (17,6%) сочетаний ГЛПС с другими природно-очаговыми заболеваниями может свидетельствовать о существовании в мегаполисе природных очагов сочетанной инфекции.

6. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в виде как моноформ, так и сочетанной ин-

фекции протекала, в основном, в среднетяжелой форме – 94,4%. Доля тяжелых форм СИ составила 5,71% и не отличалась от доли моноформ (7,69%). Сопоставление клинических признаков у больных моно- и сочетанной инфекцией показало, что различия показателей касаются только одного из них: частота кашля и насморка у больных сочетанной инфекцией была выше, чем при моноинфекции (26,8 и 8,8% соответственно;  $t = 2,8$   $p < 0,05$ ) за счет присоединения гриппа.

### Литература

1. Yu H.T., Jiang W., Du H., et al. Involvement of the Akt/NF- $\kappa$ B pathways in the HTNV-Medicated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS ONE* 2014. 9:e93810.
2. Jiang W., Wang P.Z., Yu H.T. et al. Development of a SYBR Green I based one step real-time PCR assay for detection of Hantaan virus // *J/ Virol. Methods*. 2014. – 196. – P. 145-151.
3. Hong Jiang, Hong Du, Li M. Wang, P. Z. and Xue F. Bai. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture // *Front Cell Infect Microbiol*. 2016; 6: 1.
4. Lee H.M. Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. In Elliott R.M., editor. *The Bunyaviridae*. New York: Plenum Press, 1996: 253-267.
5. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology and disease // *Clin Microbiol Rev*. 2010. – 23. – P. 412-441.
6. Liang W., Xu Gu, Xue Li, Kangjun Zhang, Kejian Wu, Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005–2016. *Scientific Report* 8. 2018.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus Infection – Annual Epidemiological Report. 2018. 6 p.
8. Hjertqvist M., Klein S.L., Ahlm C., Kingstrom J. Mortality rate patterns for Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus // *Emerging infect Dis*. 2010. – 16. – P.1584-1586.
9. Бернштейн, Д.Д. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов / Д.Д. Бернштейн [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2014. – № 5 (78). – С. 5–13.
10. Ткаченко, Е.А. Разработка экспериментально-промышленной технологии производства вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко [и др.] // *Журнал РЕМЕДИУМ*. – 2015. – С. 47–53.
11. Мутных, Е.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Тамбовской области / Е.С. Мутных [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2014. – № 5 (78). – С. 40–49.
12. Heyman P., Vervoort T., Colson P et al. A major outbreak of Hantavirus infection in Belgium in 1995-1996 // *Epidemiology and Infection*. 1999.- 122. – P.447-453.
13. Kruger D.H., Ulrich R.G., Hofmann J. Hantavirus as Zoonotic Patogens in Germany // *Dtsch Arztebe Int*. 2013. – 110 (27-28). – s. 461-467.
14. Иванис, В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России: актуальные проблемы диагностики и терапии / В.А. Иванис [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 51–58.
15. Алехин, Е.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Е.К. Алехин [и др.] // *Ж. Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013. – Т. 8, № 5. – С. 1–8.

16. Иванова, М.В. Клинико-эпидемиологические особенности течения ГЛПС в Пермском крае / М.В. Иванова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 66 — 73.

17. Алешковская, Е.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — актуальная природно-очаговая инфекция в Ярославской области / Е.С. Алешковская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 4. — С. 9 — 12.

18. Ткаченко, Е.А. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добrava/Белград / Е.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2005. — № 4. — С. 28 — 34.

19. Ткаченко, Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России: проблема XXI века / Е.А. Ткаченко [и др.] // Вестник Росс. Академии Естественных наук. — 2012. — № 1. — С. 48 — 54.

20. Морозов, И.Г. Сравнительная характеристика ГЛПС, вызванной хантавирусами Пуумала и Добrava / И.Г. Морозов [и др.] // Мед. Вестник Северного Кавказа. — 2007. — № 2. — С. 38 — 40.

21. Ткаченко, Е.А. Современное состояние проблемы ГЛПС / Е.А. Ткаченко [и др.] // Природно-очаговые болезни человека: сб. науч.-практ. работ. — Омск, 2001. — С. 22 — 32.

22. Рудаков, Н.В. Эволюция учения о природной очаговости болезней человека / Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 4. — С. 4 — 38.

23. Шкарин, В.В. Эпидемиологические особенности сочтаных природно-очаговых инфекций / В.В. Шкарин, А.С. Благодравова, М.Э. Чумаков // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — № 5 (96). — С. 43 — 52.

24. Мутных, Е.С. Особенности природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Центрального черноземья России : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.С. Мутных. — М., 2013.

## References

1. Yu H.T., Jiang W., Du H., et al. Involvement of the Akt/NF- $\kappa$ B pathways in the HTNV-Medicated increase of IL-6, CCL5, ICAM-1, and VCAM-1 in HUVECs. *PLoS ONE*, 2014. 9:e93810.

2. Jiang W., Wang P.Z., Yu H.T. et al. Development of a SYBR Green I based one step real-time PCR assay for detection of Hantaan virus. *J. Virol. Methods*. 2014. 196: 145-151.

3. Hong Jiang, Hong Du, Li M. Wang, P. Z. and Xue F. Bai. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016. 6: 1.

4. Lee H.M. Epidemiology and pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. In Elliott R.M., editor. *The Bunyaviridae*. New York: Plenum Press, 1996: 253-267.

5. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology and distase. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 412-441.

6. Liang W., Xu Gu, Xue Li, Kangjun Zhang, Kejian Wu, Mapping the epidemic changes and risks of hemorrhagic fever with renal syndrome in Shaanxi Province, China, 2005—2016. *Scientific Report* . 8. 2018.

7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus Infection — Annual Epidemiological Report. 2018. 6 p.

8. Hjertqvist M., Klein S.L., Ahlm C., Kingstrom J. Mortality rate patterns for Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Emerging infect Dis*. 2010; 16:1584-1586.

9. Bernshtein D.D., Gavrilovskaia I.N., Apekina N.S. et al. Osobennosty prirodnoi ochagovosti khantavirusnykh zoonozov // *Epidemiology and Vactsinoprofilactica*. 2014. N5 (78):5-13.

10. Tkachehko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al. Razrabotka yekspirementalno-ptomyshlennoj technology proizvodstva vacciny dlya profilactiki gemorhagichescoi lichoradki s pochechnym syndromom. *J. remedium*. 2015:47-53.

11. Mutnych E.C., Bernshtein D.D., Kalinkina E.B. et al. Gemorhagichescay lichoradka s pochechnym syndromom v Tambovskoi oblasti. *Epidemiology and Vactsinoprofilactica*. 2014. N5 (78):40-49.

12. Heyman P., Vervoort T., Colson P et al. A major outbreak of Hantavirus infection in Belgium in 1995-1996 // *Epidemiol and Infection*. 1999: 122:447-453.

13. Kruger D.H., Ulrich R.G., Hofmann J. Hantavirus as Zoonotic Patogens in Germany. *Dtsch Arztebe Int*. 2013; 110 (27-28): 461-467.

14. Ivanis V.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome on south of far east russia: actual problems of diagnostic and treatment. *Journal Infecology*. 2015;7(3):51-58.

15. Alechin E.K., Kamilov F.H., Khunafina A.Kh. et al. Gemorhagichescaya lichoradka s pochechnym syndromom. *J. Medcinskii Vestnik Bashkortostana*. 2013. Tom 8 (5):1-8.

16. Ivanova M.V., Vorobeva N.N., Shmagel K.V., et al. Clinico-epidemiologicheskije osobennosti techeniya GLPS v Permskom krae. *J. Infecologii*. 2011. Tom 3: S. 66-73.

17. Aleshkovskaya E.S., Chuprunova S.V., Galitsina L.E., Sinitsina O.D. Gemorhagichescaya lichoradka s pochechnym syndromom — actualnaya prirodno-ochagovaya infectiya v Yaroslavskoi oblasti // *Epidemiologiya I infetionnye bolezni*. 2015. № 4: 9-12.

18. Tkachehko E.A., Bernshtein D.D., Dzagurova T.K. et al. Sravnitelnyi analisis epidemicheskikh vspyshek gemorhagichescoi lichoradki s pochechnym syndromom, vysvannykh virusami Puumala i Dobrava/Belgrad // *Epidemiology and Vactsinoprofilactica*. 2005. N4:28-34.

19. Tkachehko E.A., Dzagurova T.K., Bernshtein D.D et al. Gemorhagichescaya lichoradka s pochechnym syndromom v Rossia: problema XXI veka // *Vestnik Ross. Akademii Estestvennykh nauk*. 2012.1: 48-54.

20. Morozov I.G., Yunicheva Yu.V., Bryuchanov A.F. et al. Sravnitel'naya charakteristica GLPS, vysvannoi hantavirusami Puumala i Dobrava // *Med. Vestnik Severnogo Kavkasa*. 2007. № 2: 38-40.

21. Tkachehko E.A., Slonova R.A., Ivanov L.I. et al. Sovremennoe sostoyanie problem GLPS // *Prirodno-ochagovye bolezni cheloveka. Sbornik nauchno-pract. Rabot. Omsk*. 2001: 22- 32.

22. Rudakov N.V., Yastrebov V.K. Yeolution uchenia o prirodnoi-ochagovosti boleznei cheloveka // *Epidemiologia i infectionnye bolezni. Actualnye voprosy*. 2014. № 4: 4-38.

23. Shkarin V.V., Blagoravova A.S., Chmakov M.Ye. Epidemiologicheskije osobennosty sochetannykh prirodno-ochagovykh infectii // *Epidemiologiya and Vactsinoprofilactica*. 2017. N5 (96):43-52.

24. Mutnych E.S. Osobennosty prirodnykh ochagov gemorhagichescoi lichoradki s pochechnym syndromom na territorii thentralnogo chernozemya Rossia // *Avtoref dis... kand. med. nauk., Moskva.*, 2013.

*Авторский коллектив:*

*Нечаев Виталий Владимирович* – профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)315-40-48; e-mail: nechaev-tropica@mail.ru

*Яровая Ирина Ильинична* – заведующая вирусологической лабораторией Северо-Западной противочумной станции, врач высшей квалификационной категории; тел.: 8(812)714-91-04, e-mail: aps@mail.cplus.ru

*Горбунова Ирина Валентиновна* – заведующая зоологэпидемиологическим отделом Северо-Западной противочумной станции, ведущий специалист-биолог; тел.: 8(812)714-91-04, e-mail: aps@mail.cplus.ru

*Мео Ольга Валерьевна* – вирусолог Северо-Западной противочумной станции; тел.: 8(812) 714-91-04, e-mail: aps@mail.cplus.ru

*Федуняк Иван Павлович* – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач-начмед Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н., врач высшей квалификационной категории; e-mail: gib30f@gmail.ru

*Чмырь Анна Павловна* – клинический ординатор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-911-124-45-21, e-mail: rawlowna.anna@yandex.ru

*Литвинова Наталья Алексеевна* – студентка 6 курса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-914-671-89-66

*Чхинджерия Ирина Григорьевна* – начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Санкт-Петербургу; тел.: +7-921-429-19-01, e-mail: Epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru

*Чунаева Наталья Эргниевна* – врач-эпидемиолог отдела учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии; тел.: +7-905-264-26-87

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА У РЕБЕНКА С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.А. Грешнякова<sup>1</sup>, Л. Г. Горячева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Toxoplasmosis and liver disease: literature review and clinical observation

V.A. Greshnyakova<sup>1</sup>, L.G. Gorjacheva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Токсоплазмоз относится к широко распространенным заболеваниям. Отличительной особенностью данного паразитоза является преобладание скрытых форм. Как правило, у лиц с сохраненной иммунной системой заболевание протекает бессимптомно. Тяжелые случаи токсоплазмоза обычно ассоциированы с иммунодефицитами. В то же время в случаях манифестного течения у иммунокомпетентных лиц токсоплазмоз отличается полиморфизмом клинических проявлений с поражением практически всех органов и систем. Помимо широко освещенных в литературе поражений глаз, головного мозга, а также внутриутробной инфекции, ассоциированной с *T. gondii*, имеются сообщения о поражениях печени, сердца, легких и даже мультисистемных случаях висцерального токсоплазмоза. В статье описано клиническое наблюдение токсоплазменного гепатита у ребенка с хроническим вирусным гепатитом С. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность поражения печени в структуре токсоплазмоза и подтверждает значимость данного паразитоза среди популяции пациентов с заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** токсоплазменный гепатит, висцеральный токсоплазмоз, токсоплазмоз у детей, токсоплазмоз, гепатит С, *Toxoplasma gondii*.

#### Введение

Токсоплазмоз относится к заболеваниям с повсеместным распространением и встречается на всех материках в различных климатических зонах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе ежегодно происходит приблизительно 2 млн случаев заболевания токсоплазмозом [2]. В России лабораторные признаки инфекции (текущей или перенесенной ранее) имеют около 32–37% населения [3].

Отличительной особенностью данного заболевания является преобладание скрытых форм. Как правило, у лиц с сохраненной иммунной системой заболевание протекает бессимптомно, обуславливая выра-

#### Abstract

*Toxoplasmosis is a widespread ubiquitous disease. A distinctive feature of this parasitosis is the predominance of latent forms. As a rule, in people with intact immune systems, the disease is asymptomatic. Severe cases of toxoplasmosis are usually associated with immunodeficiencies. At the same time, in cases of a manifest course in immunocompetent persons, toxoplasmosis is characterized by a polymorphism of clinical manifestations with damage to almost all organs and systems. In addition to the widely reported lesions of the eyes, brain, and intrauterine infection (IUI) associated with *T. gondii*, there are reports of damage to the liver, heart, lungs, and even multisystem cases of visceral toxoplasmosis. The article describes a clinical observation of toxoplasma hepatitis in a child with chronic viral hepatitis C. This clinical observation demonstrates the possibility of liver damage in the structure of toxoplasmosis and confirms the significance of this parasitosis among the population of patients with liver diseases.*

**Key words:** *toxoplasma hepatitis, visceral toxoplasmosis, toxoplasmosis, toxoplasmosis in children, hepatitis C, Toxoplasma gondii.*

ботку специфических антител классов IgM и IgG. По данным различных источников, латентные формы токсоплазмоза составляют от 80 до 90% случаев. Соответственно, только 10–20% пациентов имеют выраженные клинические признаки [1, 3–6].

В то же время в случаях манифестного течения у иммунокомпетентных лиц токсоплазмоз отличается полиморфизмом клинических проявлений с поражением практически всех органов и систем. Помимо широко освещенных в литературе поражений глаз, головного мозга, а также внутриутробной инфекции (ВУИ), ассоциированной с *T. gondii*, имеются сообщения о поражении печени, сердца, легких и даже мультисистемных случаях висцерального токсоплазмоза [1, 2, 7–9].

Исходя из проведенного анализа публикаций, поражения печени при токсоплазмозе у пациентов без иммунодефицита отмечаются редко [7–9].

В ходе исследования, проведенного сотрудниками Чикагского университета, в период с 2003 по 2012 г. («Large Data» Analyses) в США зарегистрировано 61 373 случая токсоплазмоза. Поражения печени отмечены у 1253 пациентов (2%) [7].

Крупное случай-контролируемое исследование, включавшее 1142 пациента с патологией печени и 1142 здоровых человека, проведено в 2014–2015 гг. в Китае. В группе пациентов с болезнями печени достоверно чаще обнаруживались IgG к *T. gondii* (у 19,7% обследованных в сравнении с 12,17% в группе контроля). Имелась корреляция тяжести печеночной патологии с частотой обнаружения антител: рак печени > цирроз печени > гепатит. Авторы предполагают, что данная корреляция является следствием формирования иммунных нарушений у пациентов с тяжелыми поражениями печени (цирроз и гепатокарцинома). Наибольшая частота детекции антител отмечена в возрастной группе 41–50 лет. Различий в частоте выявления IgM к *T. gondii* не отмечено (1,14% в основной группе и 1,05% в группе контроля) [8]. Схожие данные опубликовали S. Ustun, U. Aksoy et al. (Измир, Турция): в группе из 108 пациентов с циррозом печени IgG к *T. gondii* обнаружены у 68,5% против 48% в группе контроля [9].

Противоположные результаты получили Alvarado-Esquivel C., Torres-Berumen J.L. (Мехико, Мексика) – в их исследовании статистически достоверных различий между частотой обнаружения IgG к *T. gondii* токсоплазмозом у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной зоны и здоровых людей не отмечено. Авторы не исключают, что несоответствие полученных данных выводам других исследователей может объясняться малым размером выборки (75 человек с патологией печени и 105 человек в группе контроля). Примечательно, что основная масса обследованных пациентов имела неинфекционный генез заболевания (алкогольный и неалкогольный стеатоз, цирроз печени), хронический вирусный гепатит зарегистрирован лишь у 2 человек [10].

Группа врачей из Индии в декабре 2019 г. описала случай неонатального гепатита, ассоциированного с врожденным токсоплазмозом у двухмесячной девочки из двойни на 2-м месяце. Первый ребенок из двойни погиб в первые дни жизни, у него также имелись признаки неонатального холестаза (на токсоплазмоз не обследован) [11].

Имеются клинические наблюдения и в отношении приобретенного токсоплазмоза с поражением печени в структуре заболевания. В 2014 г. в Турции зарегистрирован случай тяжелого токсоплазменного гепатита, протекающего по желтушному варианту, у иммунокомпетентного пациента (мужчины 46 лет). Заболевание сопровождалось

фебрильной лихорадкой и появлением пятнисто-папулезной сыпи. Поражений других органов и систем не отмечено. Пациенту выполнена биопсия печени и кожи, обнаружены брадизоиды *T. gondii*. В заключении авторы рекомендуют всем пациентам с гепатитами неясной этиологии, особенно протекающими с лихорадкой и сыпью, проводить обследование на токсоплазмоз [12].

В исследовании, проведенном N.M. El-Sayed и M.E. Ramadan (Египет) в 2015 г., продемонстрирована значительно большая распространенность токсоплазмоза среди пациентов с хроническими заболеваниями печени в сравнении с лицами без такового. В основную группу вошли 70 человек (37 мужчин и 33 женщины), в группу контроля – 50 (28 мужчин и 22 женщины). Паразitemия *T. gondii* (диагностированная путем ПЦР крови) обнаружена у 30% пациентов с хроническими гепатитами в сравнении с 6% в группе контроля. В группе пациентов с ХГС (хронический гепатит С) 31,4% пациентов имели токсоплазменную коинфекцию. При этом имелась значимая связь с вирусной нагрузкой по HCV – *T. gondii* обнаружена у 13,8% пациентов с низкой вирусной нагрузкой, у 50% с умеренной вирусной нагрузкой и у 66,7% пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Кроме того, отмечалось значимое повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ) у больных, переносящих токсоплазмоз на фоне хронического заболевания печени, в то время как у пациентов из группы контроля с положительным ПЦР на токсоплазмоз повышение ферментов не зарегистрировано [13]. Имеются публикации, демонстрирующие связь высокой вирусной нагрузки по ХГС с частотой обнаружения IgG к *T. gondii* [14].

Приводим собственное клиническое наблюдение ребенка с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), переносящего острый токсоплазмоз с поражением печени.

### Клинический случай

Девочка, возраст 5 лет 11 мес. 20 сентября 2019 г. госпитализирована по направлению участкового педиатра с диагнозом «Хронический гепатит С, обострение».

При поступлении в стационар родители ребенка предъявляли жалобы на плохой аппетит у девочки, прочих жалоб нет.

Из анамнеза жизни: анамнез жизни собран из амбулаторной карты пациента, подробных данных до 2017 г. нет (до 2017 г. воспитывалась в доме ребенка). Ребенок от 3-й беременности, 3-х родов. Течение беременности на фоне хронического гепатита С, хламидиоза, микоплазмоза, хронического пиелонефрита, нейродермита, хронической никотиновой интоксикации. Роды: физиологические на сроке 39–40 недель. Масса тела при рож-

дении 3230 г, длина тела 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/8. Доношенная, зрелая. На искусственном вскармливании с рождения. Привита по возрасту. Аллергоанамнез неизвестен, за период пребывания в приемной семье аллергические реакции не зарегистрированы. Материально-бытовые условия: отдельная квартира, до 2017 г. — закрытое детское учреждение. Состоит на диспансерном учете у инфекциониста (ХГС) и кардиолога (дополнительная хорда левого желудочка).

Эпидемиологический анамнез: с мая по конец августа ребенок находился у бабушки в Анапе. Проживала в частном доме (наличие скота отрицают). Употребление сырого молока (в том числе козьего) отрицают, употребление сырого и плохо термически обработанного мяса отрицают. Контакты с инфекционными больными отрицают.

Анамнез болезни: состоит на диспансерном учете в гепатологическом центре Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с 2017 г. с диагнозом «Хронический вирусный гепатит С, 1 генотип». До данного эпизода заболевание протекало гладко, обострений не зарегистрировано. Этиотропной терапии не получала, периодические курсы гепатопротекторов. Последнее обследование 6 месяцев назад — клинический анализ крови без отклонений, уровень печеночных трансаминаз в пределах нормы, при объективном осмотре признаков обострения хронического гепатита нет, печень и селезенка при пальпации не увеличены. 12.09. в поликлинике по месту жительства сдан биохимический анализ крови, обнаружено повышение уровня АЛТ более 5N (162 Ед/л), АСТ до 2N (76 Ед/л). Участковым педиатром направлена на госпитализацию в ДНКЦИБ.

При осмотре: общее состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост: 115 см. Вес: 18 кг. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Сыпь отсутствует. Зев с легкой гиперемией. Миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. ЧДД 24 в минуту. Дыхание везикулярное, равномерно проводится по всем отделам. Хрипов нет. Перкуторно без притупления. ЧСС 100 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шум не определяется. Менингеальные симптомы не выявлены. Судорог нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень при пальпации не увеличена, безболезненна. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Стул оформлен. Диурез сохранен.

В обследовании: в клиническом анализе крови нормоцитоз, без воспалительных явлений (табл. 1); в биохимическом анализе крови явления цитолиза (повышение АЛТ до 180 Ед/л, АСТ до 94 Ед/л), явлений холестаза нет (табл. 2). Протеинограмма,

коагулограмма, общий анализ мочи, копрограмма — в пределах нормы. Этиологическое обследование: в ИФА крови весь спектр антител к вирусу гепатита С положителен. Маркеры вирусных гепатитов А, В, Е — отрицательны (табл. 3); в ПЦР крови обнаружена РНК HCV, генотип вируса — 1, количество вируса:  $3,24 \times 10^5$  МЕ/мл (табл. 4). На УЗИ брюшной полости: УЗИ-признаки дискинезии желчевыводящих путей на фоне изгиба желчного пузыря, реактивное состояние печени (подчеркнутость сосудистого рисунка). Эластография печени на аппарате Fibroscan — данных за фиброз печени нет (средняя эластичность 3.1 кПа, что соответствует F0 по Metavir). На ЭКГ: синусовая аритмия ЧСС 71 — 100 уд/мин, синдром укороченного PQ.

Диагноз трактован как обострение ХГС. В терапии назначено: в/в инфузии глюкозо-солевых растворов в объеме физ. потребности, в/м циклоферон 10 мг/кг/сут, хофитол по 1 таб. 3 раза в сут, панкреатин 1 драже 3 раза в сут.

В контрольном обследовании от 28.09. — отрицательная динамика, обнаружено нарастание уровня печеночных трансаминаз (АЛТ до 214 Ед/л, АСТ до 120 Ед/л), в клиническом анализе крови эозинофилия до 10%, относительный лимфоцитоз до 67% (см. табл. 1, 2).

С учетом отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии, а также низкой вирусной активности и нормальных значений эластичности печени (F0 по Metavir), заподозрена сопутствующая патология, являющаяся причиной гиперферментемии. Проведено дообследование: исключены активные герпес-вирусные инфекции (ВЭБ, ЦМВ, вирус герпеса 6 типа), иерсиниоз, гельминтозы (аскаридоз, токсокароз, описторхоз), лямблиоз (см. табл. 3). Липидограмма, альфа-1-антитрипсин, церулоплазмин, медь сыворотки, железо сыворотки, ферритин, креатинфосфокиназа уровень гамма-глобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — в пределах референсных значений (см. табл. 2). От биопсии печени родители отказались, получен письменный отказ.

В динамике от 02.10. — нарастание эозинофилии до 17% и явлений цитолиза (АЛТ 260 Ед/л, АСТ 168 Ед/л). Повторно проанализировав эпидемиологический анамнез и расспросив родителей, выяснили, что в доме, в котором ребенок находился летом, живут 6 кошек. При этом ранее контакта с кошками у ребенка не было. Заподозрен токсоплазмоз, который подтвердился по результатам обследования. В ИФА крови обнаружены IgM к *T. gondii*, IgG не обнаружены. В терапии добавлен спирамицин 150 тыс. МЕ/кг/сут в два приема курсом на 10 дней, с последующим перерывом на 14 дней и принятием решения о повторе курса по результатам контрольного обследования. Результаты обследования отражены в таблицах 3 — 4.

Таблица 1

## Динамика показателей клинического анализа крови

Показатель	Ед. изм.	Норма	20.09	28.09	02.10	08.10	15.10	05.11	16.11	06.12
Лейкоциты	10 <sup>9</sup> /л	(5,5 – 15,5)	7,3	6,0	6,400	6,0	6,1	8,800	7,200	5,900
Эритроциты	10 <sup>12</sup> /л	(3,5 – 4,5)	4,39	4,79	4,75	4,60	4,42	4,46	3,84	4,39
Гемоглобин	г/л	(110 – 140)	121	130	128	128	127	127	125	121
Гематокрит	%	(33,0 – 42,0)	34,6	37,8	38,5	36,1	36,1	34,7	35,1	34,9
Тромбоциты	10 <sup>9</sup> /л	(160 – 390)	310	297	322	314	330	355	239	432
Лимфоциты	10 <sup>9</sup> /л	(1,3 – 7,2)	3,20	3,40	4,30	3,50	3,90	52,5	4,50	3,40
Клетки смешанной фракции	10 <sup>9</sup> /л		0,8	---		0,8	1,0	0,8	0,8	0,5
Нейтрофилы	10 <sup>9</sup> /л	(1,3 – 7,8)	3,30	---		1,70	1,30	3,40	1,90	2,00
Тромбокрит	%	(0,1 – 0,4)	0,29	0,28	0,29	0,31	0,30	0,39	0,23	0,38
Нейтрофилы п/я	%	(0,0 – 6,0)	7,0	0,0	0,0	1,0	0,0	2,0	3,0	3,0
Нейтрофилы с/я	%	(25,5 – 65,0)	39,0	19,0	19,0	28,0	30,0	32,0	25,0	33,0
Лимфоциты	%	(26,0 – 60,0)	46,0	67,0	59,0	60,0	60,0	62,0	61,0	59,0
Моноциты	%	(2,0 – 12,0)	5,0	3,0	5,0	5,0	7,0	4,0	8,0	5,0
Эозинофилы	%	(0,0 – 6,0)	2,0	10,0	17,0	6,0	3,0	0,0	2,0	0,0
Базофилы	%	(0,0 – 1,0)	1,0	1,0					1,0	
СОЭ	мм/ч	(2 – 15)	5	11	8	10	9	2		11

Таблица 2

## Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	Ед. изм.	Норма	20.09	28.09	02.10	08.10	15.10	05.11	16.11	06.12
АЛТ	Ед/л	(0,00 – 40,00)	<b>180,00</b>	<b>214,00</b>	<b>260,00</b>	<b>208,0</b>	<b>154,0</b>	<b>83,0</b>	<b>61,0</b>	33,0
Билирубин общ.	мкмоль/л	(0,00 – 21,00)	11,60	8,80				7,30	7,00	10,10
Билирубин пр.	мкмоль/л	(0,00 – 5,00)	4,10	2,10				1,30	2,30	3,00
Билирубин непр.	мкмоль/л		7,50	6,70				6,00	4,70	7,10
ЩФ	Ед/л	(240,00 – 900,00)	606,0	651,0			643,0	601,0	589,0	541,0
Глюкоза	ммоль/л	(3,50 – 5,80)	4,47				4,51			
Железо		(8,80 – 27,00)		14,10						
Медь	мкмоль/л	12,5-24,5		17,9						
ГГТ	Ед/л	(0,00 – 32,00)	9,30	9,50			10,10	11,1	9,1	11,0
Амилаза	Ед/л	(28,00 – 100,00)	41,00							
Триглицериды	ммоль/л	(0,00 – 1,70)		1,13						
ЛДГ	Ед/л	(195,00 – 450,00)	444,00					<b>507</b>	440	307
Креатинин	мкмоль/л	(28,00 – 53,00)	41,00							
Холестерин	ммоль/л	(0,00 – 5,20)		3,74						
СРБ	мг/л	(0,00 – 5,00)	0,5				0,20	1,2	1,0	1,1
ЛПВП	ммоль/л	(1,15 – 1,55)		1,14						
АСТ	Ед/л	(0,00 – 38,00)	94,00	120,0	168,0	146,0	112,0	56	<b>53</b>	26
Альфа-1-антитрипсин	мг/дл	(140,00 – 230,00)		231,0						
Церулоплазмин	мг/дл	(20,0 – 58,0)		28,7						
Ферритин	мкг/л	(7,0 – 120,0)		78,00						
Уровень ЦИК	Ед. ОП	(50 – 135)		70						

Таблица 3

## Результаты ИФА крови пациента

Показатель	20.09	28.09	02.10	05.11	06.12
anti-HAV IgM	Отрицательно				
anti-HAV IgG	Отрицательно				
Hbs Ag	Отрицательно				
anti-Hbcor	Отрицательно				
anti-HCV core	Положительно				
anti-HCV NS3	Положительно				
anti-HCV NS4	Положительно				
anti-HCV NS5	Положительно				
IgM к цитомегаловирусу		Отрицательно			
IgG к цитомегаловирусу		Положительно			
IgM VCA ВЭБ		Отрицательно			
IgG EA ВЭБ		Отрицательно			
IgG NA ВЭБ		Положительно			
IgG VCA ВЭБ		Положительно			
IgM к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i> сумм.		Отрицательно			
IgG к <i>Y. pseudotuberculosis</i> и <i>Y. enterocolitica</i> сумм.		Отрицательно			
IgG к аскаридам		Отрицательно			
IgG к токсокарам		Отрицательно			
IgM к описторхам		Отрицательно			
IgG к описторхам		Отрицательно			
IgA, IgM, IgG к лямблиям сумм.		Отрицательно			
IgM к токсоплазме			Положительно	Положительно	Отрицательно
IgG к токсоплазме			Отрицательно	Положительно	Положительно

Таблица 4

## Результаты ПЦР крови пациента

Показатель	Ед. изм.	20.09.	28.09.
РНК вируса гепатита С (качественный)		Положительно	
РНК вируса гепатита С (количественный)	Копий/мл	1,46 <sup>10x6</sup>	
РНК вируса гепатита С (количественный)	МЕ/мл	3,24 <sup>10x5</sup>	
Генотип 1		Положительно	
ДНК цитомегаловируса (CMV)			Отрицательно
ДНК вируса герпеса 6 типа			Отрицательно
ДНК вируса Эпштейна – Барр (EBV)			Отрицательно

По окончании 10-дневного курса терапии отмечена нормализация уровня эозинофилов в крови и уменьшение выраженности цитоллиза (АЛТ 154 Ед/л, АСТ 112 Ед/л). Ребенок выписан под наблюдением педиатра по месту жительства с рекомендациями контрольного обследования через 14 дней и продолжения курса гепатопротекторов (урсодезоксихолиевая кислота). Повторно пациентка обратилась 05.11. — уровень печёночных

трансаминаз прогрессивно снижается, однако явления цитоллиза присутствуют. В ИФА крови отмечено появление IgG к *T. gondii*, IgM также обнаружены. Решено продолжить курс спирамицина по схеме: 10 дней прием, 10 дней перерыв и вновь 10 дней прием. Через 10 дней отмечена выраженная положительная динамика — показатели АЛТ и АСТ на субнормальном уровне. По окончании курса лечения все показатели нормализовались,

произошла сероконверсия антител к *T. gondii*, IgG положительны, IgM отрицательны.

Повторно ребенок был осмотрен через 6 месяцев — показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы, острофазных антител к *T. gondii* не обнаружено, циркуляция IgG сохраняется.

### Заключение

Проведенный нами анализ литературы и данное клиническое наблюдение позволяют сделать вывод, что роль токсоплазмоза у пациентов, не имеющих иммунодефицита, недооценена, особенно у лиц с патологией печени.

У больных с поражениями печени отмечается более высокая частота обнаружения IgG к *T. gondii*. Прослеживается корреляция частоты серопозитивности (IgG) с тяжестью поражения печени. Так, наибольшая инвазированность отмечается у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и циррозом печени, несколько меньшая у пациентов с гепатитами. Примечательно, что в группе пациентов с неинфекционными поражениями печени (неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольный стеатогепатит) частота обнаружения антител не отличалась от группы контроля.

Диагностика токсоплазмоза в большинстве проанализированных публикаций проводилась путем серологического анализа, основанного на определении антител. Однако при обследовании путем ПЦР с детекцией возбудителя в крови пациентов различия в частоте паразитемии у пациентов с поражениями печени и здоровых лиц значительно выражены (30% против 6%), тогда как разница в обнаружении IgG выражена менее (19% против 12%), а IgM и вовсе не имеет различий (около 1% в обеих группах) [13]. При наличии лабораторной возможности проведение ПЦР является предпочтительным для диагностики токсоплазмоза.

Приведенный клинический случай демонстрирует, что при первичном инфицировании токсоплазмоз может протекать с поражением печени в структуре заболевания, что позволяет рекомендовать обследование для его исключения в диагностически неясных случаях острого гепатита и обострениях хронического.

Кроме того, целесообразно проводить обследование на токсоплазменную инфекцию всем пациентам с хроническими болезнями печени, особенно в случаях тяжелых поражений (таких как цирроз и рак печени). В случае подтверждения инфицирования необходимо рассмотреть возможность проведения курса противопаразитарной терапии, т.к. коморбидность может утяжелять повреждение печени и негативно влиять на прогноз для жизни и здоровья пациента.

### Литература

1. Robert-Gangneux F., Dardé M.-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M.-L. Dardé // *Clinical Microbiology Reviews*. — №25(2). — p. 264-296; DOI: 10.1128/CMR.05013-11

2. Информационный бюллетень ВОЗ «Токсоплазмоз». [http://www.euro.who.int/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/294923/Factsheet-Toxoplasmosis-ru.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0011/294923/Factsheet-Toxoplasmosis-ru.pdf?ua=1)

3. Гончаров, Д.Б. Значение персистенции *Toxoplasma gondii* в клинической патологии человека / Д.Б. Гончаров // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2006. — № 4. — С. 92—97.

4. Ушакова, Г.М. Клинико-лабораторная характеристика токсоплазменной инфекции у детей и терапевтическая тактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Ушакова. — СПб: НИИ Детских инфекций, 2006. — 19 с.

5. Долгих, Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики / Т.И. Долгих // *Инфекция и иммунитет*. — 2011. — № 1 (1) — С. 43—50. — <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-1-43-50>

6. Hill D., Dubey J.P. // *Toxoplasma gondii: transmission, diagnosis and prevention*. // D. Hill, J.P. Dubey // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2002. — №8. — p.634—640.

7. Lykins J. Understanding Toxoplasmosis in the United States Through «Large Data» Analyses. / J. Lykins, K. Wang, K. Wheeler // *Clinical Infectious Diseases*. — 2016. — №63(4). — p.468-475. doi: 10.1093/cid/ciw356.

8. Tian A.L. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in patients with liver disease in eastern China. / A.L. Tian, G.X. Li, H.M. Elsheikha // *Epidemiology & Infection* — 2017. — №145(11). — p. 2296-2302. doi: 10.1017/S0950268817001327

9. Ustun S. Incidence of toxoplasmosis in patients with cirrhosis. / S. Ustun, U. Aksoy, H. Dagci // *World Journal of Gastroenterology* — 2004 — №10(3) — p.452—454. doi:10.3748/wjg.v10.i3.452

10. Alvarado-Esquivel C. *Toxoplasma gondii* infection and liver disease: a case-control study in a northern Mexican population. / C. Alvarado-Esquivel, J.L. Torres-Berumen, S. Estrada-Martínez // *Parasites & Vectors*. — 2011. — №4. — p.75. doi: 10.1186/1756-3305-4-75.

11. Mohanty S. Neonatal hepatitis with toxoplasmosis. / S. Mohanty, I. Shah, S.Bhatnagar // *Journal of Clinical Neonatology* — 2012. — №1(2) — 96-97. doi: 10.4103/2249-4847.96772

12. Atilla A. Severe Toxoplasmic Hepatitis in an Immunocompetent Patient. / A. Atilla, S. Aydin, A.N. Demirdöven // *Japan Journal Infection Disease* — 2015. — №68(5) — p. 407-409. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.422.

13. El-Sayed N.M. *Toxoplasma gondii* Infection and Chronic Liver Diseases: Evidence of an Association. / N.M. El-Sayed, M.E. Ramadan // *Tropical Medicine Infection Disease* — 2016. — №1(7): doi:10.3390/tropicalmed1010007

14. El-Nahas H.A. *Toxoplasma gondii* infection among chronic hepatitis C patients: a case-control study. / H.A. El-Nahas N.L. El-Tantawy, R.E. Farag // *Asian Pacific Journal Tropical Medicine* — 2014. — №7(8). — p. 589-593. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60100-0

### References

1. Robert-Gangneux F., Dardé M.-L. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M.-L. Dardé // *Clinical Microbiology Reviews*. - №25(2). — p. 264-296; DOI: 10.1128/CMR.05013-11

2. WHO Information Bulletin "Toxoplasmosis". In Russ.

3. [http://www.euro.who.int/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/294923/Factsheet-Toxoplasmosis-ru.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0011/294923/Factsheet-Toxoplasmosis-ru.pdf?ua=1)

4. Goncharov D.B. Significance of persistence of *Toxoplasma gondii* in clinical human pathology // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. - 2006. - No. 4. - S. 92–97. In Russ.
5. Ushakova G.M. Clinical and laboratory characteristics of toxoplasma infection in children and therapeutic tactics. / G.M. Ushakova: abstract of thesis. Cand. honey. Sciences / FGU "Research Institute of Children's Infections of Roszdrav". - SPb., 2006. -- 19 p. In Russ.
6. Dolgikh T.I. Toxoplasmosis: a modern strategy for laboratory diagnostics // Infection and immunity. - 2011. - No. 1 (1) - C.43-50. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-1-43-50> In Russ.
7. Hill D., Dubey J.P. / *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. // D. Hill, J.P. Dubey // Clinical Microbiology and Infection. - 2002. - №8. — p.634–640.
8. Lykins J. Understanding Toxoplasmosis in the United States Through "Large Data" Analyses. / J. Lykins, K. Wang, K. Wheeler // Clinical Infectious Diseases. — 2016. - №63(4). — p.468-475. doi: 10.1093/cid/ciw356.
9. Tian A.L. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in patients with liver disease in eastern China. / A.L. Tian, G.X. Li, H.M. Elsheikha // Epidemiology & Infection - 2017. - №145(11). — p. 2296-2302. doi: 10.1017/S0950268817001327
10. Ustun S. Incidence of toxoplasmosis in patients with cirrhosis. / S. Ustun, U. Aksoy, H. Dagci // World Journal of Gastroenterology — 2004 - №10(3) — p.452–454. doi:10.3748/wjg.v10.i3.452
11. Alvarado-Esquivel C. *Toxoplasma gondii* infection and liver disease: a case-control study in a northern Mexican population. / C. Alvarado-Esquivel, J.L. Torres-Berumen, S. Estrada-Martínez // Parasites & Vectors. — 2011. - №4. — p.75. doi: 10.1186/1756-3305-4-75.
12. Mohanty S. Neonatal hepatitis with toxoplasmosis. / S. Mohanty, I. Shah, S.Bhatnagar // Journal of Clinical Neonatology — 2012. - №1(2) - 96-97. doi: 10.4103/2249-4847.96772
13. Atilla A. Severe Toxoplasmic Hepatitis in an Immunocompetent Patient. / A. Atilla, S. Aydin, A.N. Demirdöven // Japan Journal Infection Disease — 2015. - №68(5) — p. 407-409. doi:10.7883/yoken.JJID.2014.422.
14. El-Sayed N.M. *Toxoplasma gondii* Infection and Chronic Liver Diseases: Evidence of an Association. / N.M. El-Sayed, M.E. Ramadan // Tropical Medicine Infection Disease — 2016. - №1(7); doi:10.3390/tropicalmed1010007
15. El-Nahas H.A. *Toxoplasma gondii* infection among chronic hepatitis C patients: a case-control study. / H.A. El-Nahas N.L. El-Tantawy, R.E. Farag // Asian Pacific Journal Tropical Medicine — 2014. - №7(8). — p. 589-593. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60100-0

---

*Авторский коллектив:*

*Грешнякова Вера Александровна* — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: [veramamayeva@gmail.com](mailto:veramamayeva@gmail.com)

*Горячева Лариса Георгиевна* — руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей факультета профессиональной переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: [goriacheva@list.ru](mailto:goriacheva@list.ru)

## СЛУЧАЙ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ОТ COVID-19 У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Н.Н. Морозова<sup>1</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>2,3</sup>, Н.Ю. Семенова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Республиканская детская клиническая больница, Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

### Case of lethal outcome of an infant due to COVID-19

N.N. Morozova<sup>1</sup>, V.A. Zinserling<sup>2,3</sup>, N.Yu. Semenova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Republic children's clinical hospital, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

В статье приводятся клинические данные и результаты детального патолого-анатомического исследования ребенка 2 мес, погибшего от коронавирусной инфекции, подтвержденной результатами прижизненной полимеразной цепной реакции и морфологического исследования, включавшего иммуногистохимическое выявление шипикового антигена SARS-Cov-2. При гистологическом исследовании в легких, а также в головном мозге выявлены цитопролиферативные и цитопатитические изменения, сходные с описанными при коронавирусной инфекции у взрослых, при этом другие характерные для них изменения не определялись. Неблагоприятному течению COVID-19 способствовала активировавшаяся внутриутробная инфекция (микоплазмоз или хламидиоз, по морфологическим данным).

**Ключевые слова:** COVID-19 у ребенка грудного возраста, морфологические особенности, иммуногистохимический, шипиковый антиген.

### Введение

В настоящее время известно, что коронавирусы способны заражать лиц любого возраста, приводя к заболеваниям различной степени тяжести от бессимптомных (в части случаев можно даже говорить о носительстве) до приводящих к смерти. По имеющимся во всем мире данным, большинство летальных исходов приходится на лиц старшего и среднего возраста. Коронавирусная инфекция у детей наиболее часто имеет легкое и, сравнительно редко, среднетяжелое течение [1–3]. В ряде статей упоминается возможность летальных исходов в детском возрасте, нам не удалось обнаружить в литературе подробных клинико-морфологических описаний таких наблюдений [4]. В статье А.Н. Ускова с соавт. (2020) приводятся данные о 8 зарегистрированных в России летальных исходах детей [5], однако анализ морфологи-

### Abstract

The article presents clinical data and the results of a detailed pathology changes in a 2-month-old infant who died from a coronavirus infection, confirmed by the results of in vivo PCR and morphological examination, which included the detection of the SARS-Cov-2 spike antigen. Histological examination in the lungs, as well as in the brain revealed cytoproliferative and cytopathic changes similar to those described in coronavirus infection in adults, while other characteristic for them lesions were not determined. The unfavorable course of COVID-19 was facilitated by an activated intrauterine infection, mycoplasmosis or chlamydiosis according to morphological data.

**Key words:** COVID-19 in infants, morphological features, immunohistochemistry, spike antigen.

ческих особенностей не представлен. Приводим собственное наблюдение.

### Клинический случай

Доношенная девочка от 4-й беременности (матери 18 лет), протекавшей на фоне угрозы прерывания в 17–18 недель, анемии (лечение в стационаре в 34 недели), инфекции мочевыводящих путей (санация), вагинита, и 2-х срочных быстрых родов, родилась с массой 3110 г, длиной тела 50 см, с оценкой по шкале Апгар 9/10 баллов. Заболевание началось в полуторамесячном возрасте с появления рвоты после введения смеси на козьем молоке.

Бригадой скорой медицинской помощи доставлена в центральную районную больницу в тяжелом состоянии. При поступлении состояние тяжелое. Вес 3300 г (+190 г с рождения). Не ли-

хорадит. В сознании, беспокоится. Мышечный тонус диффузно снижен. Тургор тканей снижен, глаза запавшие, склеры сухие, выраженная бледность кожных покровов, акроцианоз. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 160 в минуту на фоне беспокойства (в покое 142). Частота дыхательных движений (ЧДД) 68 в минуту, хрипящее дыхание, одышка смешанного характера, с участием вспомогательной мускулатуры. Сатурация крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) 86%. Живот мягкий, подвздут. Печень +1 см. Рентгенограмма грудной клетки без патологии. Катетеризирована правая подключичная вена, начата инфузионная терапия. Переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме нормовентиляции в связи с общемозговой симптоматикой. Проводилась антибиотикотерапия цефтриаксоном, химиотерапия метронидазолом, противовирусная терапия, а также противовоспалительная терапия преднизолоном, переливание эритроцитарной взвеси. В динамике состояние тяжелое, неврологический статус прежний, нарушения микроциркуляции нет, артериальное давление (АД) — 90/60 мм рт. ст., ЧСС — 140 в минуту,  $\text{SaO}_2$  — 98%. Дыхание проводится с 2 сторон, хрипов нет. По назогастральному зонду бурое отделяемое 10 мл. Моча с осадком, бурая, 10 мл. В клиническом анализе крови — лейкоцитоз до  $27,3 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез до 79% (табл. 1).

Переведена сантранспортом в Республиканскую детскую клиническую больницу с диагнозом: «Вирусно-бактериальная инфекция генерализованная. Менингоэнцефалит? Сепсис, полиорганная недостаточность: церебральная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Анемия тяжелой степени». Транспортировку перенесла удовлетворительно.

Поступила в отделение интенсивной терапии в очень тяжелом состоянии на ИВЛ, медикаментозно седатирована. Температура  $39-38,4^\circ\text{C}$ , сатурация 98%. На рентгенограмме грудной клетки — гомогенное затемнение левого легочного поля. Незначительное количество свободной жидкости в брюшной (1–1,5 мл) и плевральных (справа 1–1,5 мл, слева 3–5 мл) полостях. Перистальтика толстой кишки вялая. Плеоцитоз спинномозговой жидкости нейтрофильного характера: 26080/3 (лимфоциты — 15%, нейтрофилы — 79,5%, макрофаги — 1,5%, моноциты — 4%). При посеве ликвора бактерии не выделены. В мазках из зева рост *Candida albicans*  $10^5$ , *S.epidermidis*  $10^4$ .

При поступлении в стационар у ребенка наблюдалось повышение температуры (Т) до  $39^\circ\text{C}$ . Проводили инотропную поддержку дофамином, интенсивную терапию септического шока. На фоне стимуляции лазиксом диурез достаточный (220 мл).

01.10.2020. Состояние крайне тяжелое. ИВЛ, седация тиопенталом натрия. Т  $37,4-36,4^\circ\text{C}$ . Сатурация 95–98%. Инотропная поддержка дофамином и норадреналином. ЧСС 145–160 в минуту. Диурез 180,0 мл со стимуляцией. Мазки на COVID отрицательные. Диурез на фоне однократной стимуляции фуросемидом, 2,1 мл/кг/ч.

02.10.2020. — вес 3900 г. Не лихорадит. Состояние крайне тяжелое, на ИВЛ. Сатурация 96%. АД 90/50 мм рт. ст. Пастозность лица. Незначительное количество свободной жидкости в брюшной и плевральных полостях. Консультация окулиста — гнойный конъюнктивит. Деструкция стекловидного тела. Кровь на стерильность — микрофлоры

Таблица 1

## Данные клинического анализа крови в динамике

Дата	Показатели (единицы измерения)										
	Эр., $10^{12}/\text{л}$	Нв., г/л	Л., $10^9/\text{л}$	Юные, %	п/я, %	с/я, %	лимф., %	мон., %	э., %	Тр., $10^9/\text{л}$	СОЭ, мм рт. ст
28.09		91	27,3		3	79	10		2		
29.09	3,8	118	46,4		21	45	28	4	2	514	3
30.09	2,71	82	35,35							279	
01.10	2,38	76	33,2							238	2
02.10	3,89	114	44,4	7	24	47	15	6	1	149	3
03.10	4,71	123	50,5							97	
05.10	3,89	114	65,9							115	
06.10		89	66,4	6	13	67	9	3	1	127	11
07.10		79	87,2	9	25	55	3	2	6	142	10
08.10		138	92,3	5	55		3	2	5	155	3

не выделено. Общий анализ мочи: удельный вес 1010, белок (Б) – 1,18, сахар – 0, лейкоциты (Л) – 1 – 1 – 2, дрожжевые грибы в большом количестве. Анализ мочи по Нечипоренко – Л – 0,25, Эр – 0,25, цилиндры 0. Посев мочи – *Candida albicans* 1 млн/мл. Бактериологический посев кала – отрицательный. Консультация невролога – менингоэнцефалит. Мазки на COVID положительные. Копрограмма – слизь + + +, лейкоциты в большом количестве. Кислотно-основное состояние крови (КОС) характеризовалось метаболическим ацидозом (рН 7,044). Темп диуреза снижен (1,4 мл/кг/ч). Динамика изменений в клиническом анализе крови приведена в таблице 1, в биохимическом – в таблице 2.

В динамике в клиническом анализе крови анемия, нарастание лейкоцитоза, сдвиг влево, изменение количества тромбоцитов (от тромбоцитоза при поступлении до тромбоцитопении) (см. табл. 1).

Обращает на себя внимание значительное повышение биохимических маркеров поражения почек (мочевины, креатинина), печени (рост аминотрансфераз на фоне снижения общего белка) при менее выраженном росте воспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), креатинфосфокиназы (КФК)).

03.10.2020. Состояние крайне тяжелое, с некоторой отрицательной динамикой (снижение темпов диуреза). ИВЛ. Тяжесть состояния обусловлена септическим шоком. АД 85 – 90/40 – 45 мм рт. ст. Сатурация 98%. ЧСС 140 – 160 в минуту. Темп диуреза снижен до 0,9 мл/кг/ч. К терапии добавлен гидрокортизон, гепарин. Инотропная поддержка дофамином, норадреналином. По зонду отделяемого нет. Стула не было.

04.10.2020. Состояние крайне тяжелое, без динамики. Терапия плановая.

05.10.2020. Состояние крайне тяжелое. Не лихорадит. Отечный синдром. ОПН, стадия анурии. Эпизоды брадикардии до 60 в минуту, введен атропин. Геморрагические высыпания на стопах.

КОС – метаболический ацидоз (рН 7,06), лактат 0,62. Сатурация 55%.

06.10.2020. – состояние крайне тяжелое. ИВЛ, седация тиопенталом натрия. ЧСС 110 – 100 в минуту. АД 85 – 90/40 – 45 мм рт. ст. Сатурация 98%. КОС-метаболический ацидоз. Лактат 1,04. Выраженный отечный синдром. Диурез снижен на фоне стимуляции фуросемидом. Ферритин больше 1000,0 нг/мл (норма 10 – 147). Анурия. Стула нет.

07.10.2020. – состояние крайне тяжелое. КОС – рН 7,146. Проведена гемотрансфузия, переливание СЗП.

08.10.2020. – состояние крайне тяжелое, с отрицательной динамикой. Нарушение микроциркуляции, склонность к брадикардии. Инотропная поддержка с эскалацией доз. Введение атропина без эффекта. Сатурация 90 – 93%. Санируется гнойная мокрота

Анурия. Консультирована гематологами в связи с подозрением на гемобластоз. Лимфобластоз был исключен. Инфузия свежезамороженной плазмы. В 19 ч 10 мин – остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия (закрытый массаж сердца, введение адреналина 0,1%), с эффектом – ЧСС 100 – 120, АД 70/40 мм рт. ст. Начато микроструйное введение адреналина. В 19 ч 20 мин – вновь остановка сердечной деятельности, начат закрытый массаж сердца, введение адреналина каждые 5 мин., атропина двукратно, ЭКГ по монитору – асистолия. В 20 ч 10 мин реанимационные мероприятия прекращены, констатирована смерть.

Лечение: ИВЛ, тиопентал натрия, инфузионная терапия, парэнтеральное питание, антибактериальная терапия (меронем, ванкомицин, амоксилав, линезолид), противовирусная (интерферон альфа-2в с витамином С и Е в свечах), иммунокоррекция (пентаглобин №4), противогрибковая (флуконазол, инотропная (допамин, добутрекс, норадреналин), гепарин, этамзилат натрия, респи-

Таблица 2

Данные биохимических показателей крови в динамике

Дата	Показатели (единицы измерения)											
	Na	K	Cl	Билирубин мкмоль/л	АлАт ед/л	АсАт ед/л	Общий белок г/л	мочевина ммоль/л	креатинин мкмоль/л	СРБ мг/л	Са ммоль/л	КФК Ед/л
29.09	140	3,83	118	4,2	28	43	71	11,4	106	0,1	2,81	83,2
30.09	138,4	2,77	109,3	5,0	769,3	2290	48,6	23,35	196,1	64,4	1,83	1365
01.10	140,5	3,23	111,9	3,7	1182,1	2252,3	46,3	25,82	210,0	42,0	2,11	
02.10				4,7	1055	1053	48,9	28,2	233,4	19,5		592
05.10	150	2,46		4,5	237	81,7	42,5	32	264	19,9		
06.10	149	1,95	119,8	2,5	124	67,8	35,6	34,7	280	34,8		
07.10	148,5	2,35		2,2	63	44	40,1	34,5	303	33,9		206

раторная терапия, квамател, фуросемид, нурофен, амброксол, свежезамороженная плазма № 3, эритроцитарная масса объединенная с лейкоцитами и тромбоцитами № 2.

Заключительный клинический диагноз: код по МКБ-Х А.41.

Основное заболевание: Сепсис (внебольничная левосторонняя тотальная пневмония, нефрит, гнойный менингоэнцефалит), септицемия. Внутриутробная инфекция, генерализованная форма. Септический шок.

Осложнения основного заболевания: Полиорганная недостаточность (церебральная, почечная, печеночная, дыхательная, сердечно-сосудистая). ДВС синдром (ИВЛ с 29.09.20.). Двусторонний гидроторакс. Ателектаз левого легкого от 02.10.2020. Перикардит. Асцит. Парез кишечника. Динамическая кишечная непроходимость. Тонкокишечная инвагинация (консервативная дезинвагинация) от 02.10.2020. Отек головного мозга.

Сопутствующий: Коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная). Анемия тяжелой степени (гемотрансфузия Эр. от 29.09.2020 г., 01.10.2020 г.). Малая аномалия сердца: ложная хорда левого желудочка.

При патолого-анатомическом вскрытии: анасарка, асцит (примерно 100 мл), гидроторакс (100 мл справа и слева), гидроперикард (15 мл). Объем мозга увеличен, плохо держит форму, на разрезах вещество мозга липнет к лезвию ножа. Миокард бледно-розового цвета. Легкие уменьшены в размерах, воздушность резко пониженная, резиновой плотности, красновато-синюшного цвета с поверхности и на разрезах; отпечатки ребер в области верхушки. С поверхности разрезов при надавливании с трудом стекает небольшое количество красновато-бурой жидкости. Кусочки легких из всех отделов тонут в растворе формалина. Печень не увеличена в размерах, её ткань на разрезах желто-коричневого цвета, пестровата.

Почки увеличены в размерах, одинаковые, собственная капсула снимается легко, обнажая гладкую поверхность с эмбриональной дольчатостью, на разрезе — ткань коркового слоя краснокоричневого цвета, мозгового — красного, с отчетливой границей между ними, поверхность разреза блестит, пирамидки выбухают. Селезенка не увеличена, даёт скудный соскоб. Надпочечники листовидной формы, на разрезе — корковый слой желтый и мозговой красновато-бурый. Со стороны других органов значимых изменений не выявлено.

При микроскопическом исследовании изучено 35 кусочков.

**Легкие.** Паренхима преимущественно в состоянии дистелектазов, участки ателектазов на значительном протяжении. Выраженный интерстици-

альный отек. Острое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, эритроцитарные стазы, обтурирующие фибриновые тромбы в просвете мелких ветвей легочной артерии и вен, организующиеся тромбы в просвете артерии. Эпителий бронхов в виде гармошки, слущен в просвет, с участками пролиферации (рис. 1). В просвете альвеол, бронхиол (во всех препаратах) — альвеолярные макрофаги в значительном количестве, частью — частично нагруженные бурым пигментом, десквамированные уродливой формы и многоядерные альвеолоциты 2 типа, мегакариоциты, лимфоциты, фибрин. Очаговые периваскулярная лимфоидная инфильтрация; отек и слабая лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок. В просвете отдельных бронхиол, бронхов — кровь, фибрин; в одном из препаратов в просвете крупного бронха — нейтрофильные гранулоциты. В части сосудов микротромбоз и изменения ядер эндотелиальных клеток (рис. 2). Плевра отечная, со скудной лимфоцитарной инфильтрацией, с примесью макрофагов.

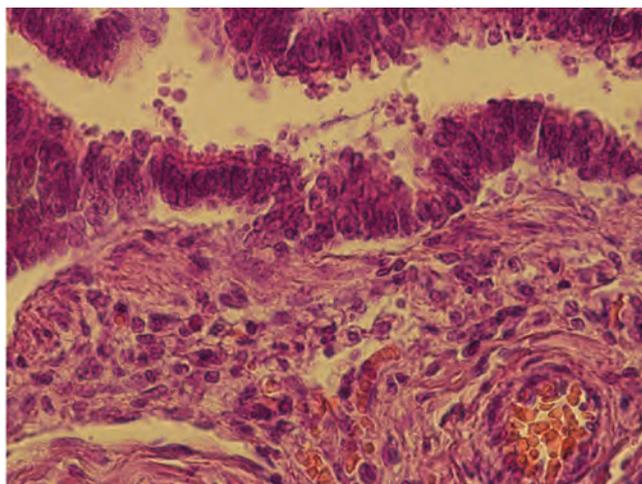


Рис. 1. Стенка бронха с участками пролиферации эпителия. Окраска г.-э. Ув. ×400

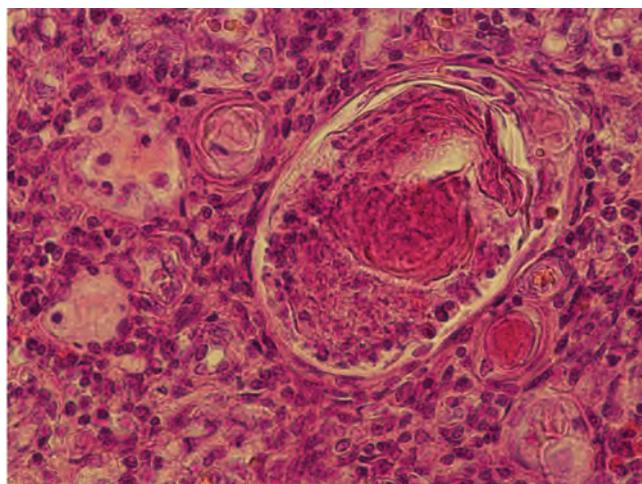


Рис. 2. Сосуд в легком с тромбом и измененным эндотелием. Окраска г.-э. Ув. ×400

При окраске по методу ПАС выявлены включения в цитоплазме отдельных макрофагов (рис. 3). При иммуногистохимическом исследовании (SARS-Cov-2 (COVID-19) spike antibody [1A9] Ms mAb cat. Number GTX632604) шипиковый антиген нового коронавируса выявлен в мерцательном эпителии (рис. 4) и альвеолярных макрофагах (рис. 5). Строение трахеи сохранено.

**Головной мозг.** Резко выраженный периваскулярный и периваскулярный отек, разрыхление нейропила. Выраженные ишемические изменения нейронов. Мягкая мозговая оболочка отечная, полнокровная, эритроцитарные стазы, со скудной макрофагальной инфильтрацией, в том числе пигментсодержащими макрофагами (сидерофагами), в просвете сосудов — эозинофильные гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки имеют светлые измененные ядра. Сосудистые сплетения

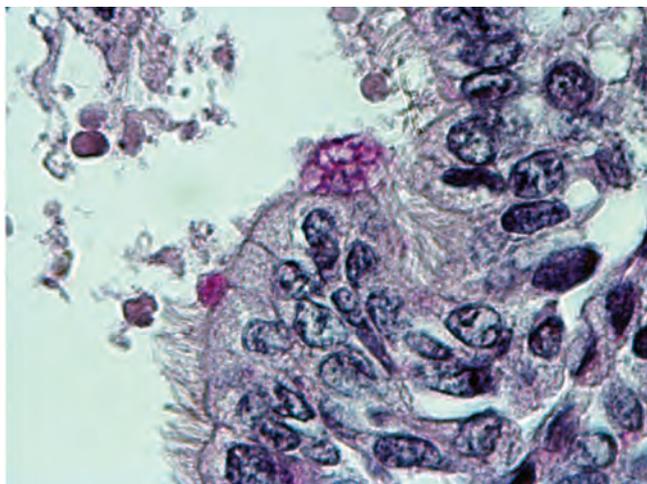


Рис. 3. Вне- и внутриклеточные PAS-положительные включения. Окраска по методу PAS. Ув. ×1000

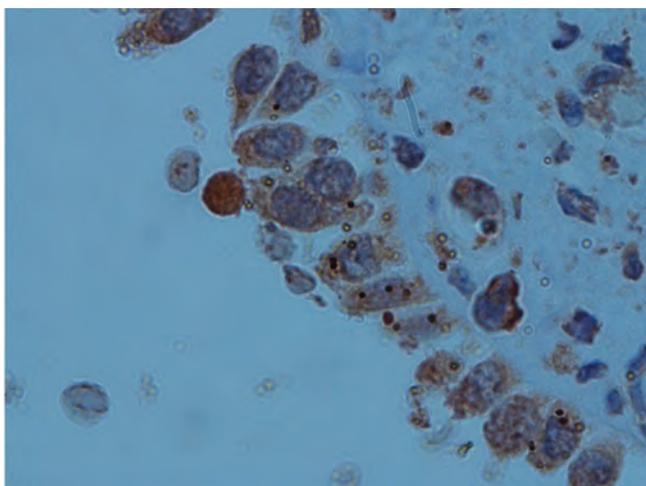


Рис. 4. Шипиковый антиген нового коронавируса на поверхности эпителиальных клеток. ИГХ. Ув. ×1000

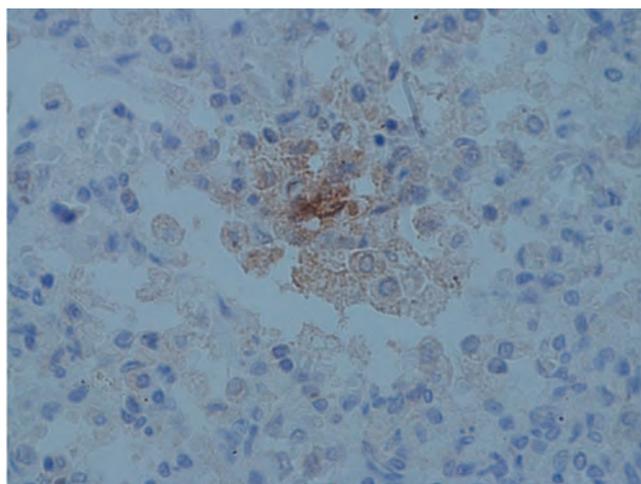


Рис. 5. Шипиковый антиген в цитоплазме макрофагов. ИГХ. Ув. ×400

полнокровны, эритроцитарные стазы, инфильтрованы лимфоцитами, эозинофильными макрофагами.

**Сердце.** Кардиомиоциты одинаковой величины, с характерной поперечной исчерченностью. Выраженный межмышечный отек. Участки миофрагментации, контрактуры мышечных волокон. Пристеночные тромбы в просвете отдельных тонкостенных сосудов, фибриновые и смешанные, без организации. В интерстиции периваскулярно — скудная лимфоцитарная инфильтрация, с примесью эозинофильных гранулоцитов, макрофагов. Неравномерное полнокровие интрамуральных вен, эритроцитарные стазы. Гиперхромия, гигантоклеточный патоморфоз отдельных кардиомиоцитов.

**Печень.** Дольковое строение прослеживается, дисконфлексация печеночных балок. Пятнистые очаговые, мостовидные некрозы гепатоцитов, с перифокальной реакцией нейтрофильными гранулоцитами, с примесью эозинофильных гранулоцитов. Умеренно выраженный холестаза. Синусоидные капилляры полнокровны. Портальные тракты без особенностей. Мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Отек пространств Диссе. В одном из полей зрения внутри дольки — очаговый инфильтрат из лимфоцитов, эозинофильных гранулоцитов, в проекции отдельных портальных трактов. Лейкоциты в просвете синусоидных капилляров.

**Почки.** Очаги кортикальных некрозов с кровоизлияниями в интерстиций. Кровенаполнение сосудов юкстамедулярной зоны, эритроцитарные стазы. Дистрофические изменения эпителия извитых канальцев (вакуольная дистрофия), вплоть до некроза, отдельные — содержат гранулы буро-коричневого цвета, в просвете большинства

канальцев — гиалиновые цилиндры, петрификации, лейкоциты, макрофаги, лимфоциты. Обтурирующие фибриновые тромбы в просвете отдельных сосудов.

**Селезенка.** Выраженное полнокровие красной пульпы с участками геморрагического некроза. Тромбы в просвете сосудов. Лимфоидные фолликулы не выражены.

**Вилочковая железа.** Дольки мелкие, деление на слои не прослеживается, коллапс стромы, междольковые пространства расширены за счет отежной фиброзной ткани, деление на слои не прослеживается, обеднение коркового слоя лимфоцитами. Тимические тельца многочисленные, различных размеров, содержат детрит, лимфоциты, лейкоциты с лейкоклазией, частью с кистозным перерождением, располагаются за пределами медулярной зоны. Очаговые и диффузные скопления эозинофильных гранулоцитов в проекции долек, в просвете лимфатических сосудов.

**Поджелудочная железа.** Дольки различных размеров. Островки Лангерганса обычного гистологического строения. Отек междольковой стромы. В интерстиции — большое число эозинофильных гранулоцитов. Очаговые кровоизлияния в междольковую строму. В просвете отдельных сосудов — тромбы с кальцинозом. В просвете синусов лимфатического узла — большое число эозинофильных гранулоцитов.

**Глотка.** На одном из участков поверхностный эпителий не прослеживается. Межмышечный отек. Фибриновые тромбы в просвете сосудов микроциркуляторного русла.

**Пищевод.** Обычного гистологического строения, в начальном отделе — очаговая лейкоцитарная инфильтрация нейтрофильными гранулоцитами поверхностного эпителия и субэпителиально.

**Желудок.** Аутолиз слизистой. Стенка отечна. Полнокровие подслизистой. Фибриновые тромбы в просвете отдельных сосудов подслизистой. Скопления эозинофильных гранулоцитов в проекции слизистой, подслизистой.

**Шейный лимфатический узел.** Зональность не прослеживается, фолликулы без четких границ. Опустошение Т- и В-зависимых зон. Скопления эозинофильных гранулоцитов в корковом слое, в просвете синусов.

В надпочечниках, щитовидной железе, тонком и толстом кишечнике существенных микроскопических изменений не выявлено.

Патолого-анатомический диагноз: код по МКБ-Х В99.

Основное заболевание: Генерализованная микст-инфекция: новая коронавирусная инфекция COVID 19, подтвержденная ПЦР-тестом от 02.10.2020 и ИГХ исследованием spike-protein SARS (GTX632604), и неуточненная внутриутроб-

ная инфекция (по морфологическим данным микоплазмоз или хламидиоз).

Осложнения основного заболевания: Двусторонняя вирусная пневмония (диффузное альвеолярное повреждение легких, экссудативная фаза). Полиорганная недостаточность: острая дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность по правожелудочковому типу (анасарка, асцит (100 мл), гидроторакс (по 100 мл справа и слева), интерстициальный отек легких, острое венозное полнокровие паренхиматозных органов), отек-набухание головного мозга, острая почечная недостаточность (по лабораторным данным: мочевины 34,5, креатинин 303; по данным морфологии: кортикальные некрозы, некрозы эпителия извитых канальцев), печеночная недостаточность (по клинико-лабораторным данным, по морфологическим данным — выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, умеренный холестаза, реактивный межлочечный гепатит, центрлобулярные некрозы), очаговый межлочечный миокардит, анемия тяжелой степени (по клиническим данным). Гемотрансфузии № 2. ДВС-синдром с распространенным геморрагическим синдромом (геморрагические высыпания на коже стоп, распространенные стазы в сосудах микроциркуляторного русла, свежие и организуемые тромбы в просветах артерий и вен разной локализации). Динамическая кишечная непроходимость. Акцидентальная инволюция вилочковой железы 4 ст. Тонко-тонкокишечная инвагинация, консервативная дезинвагинация от 02.10.2020. (по клиническим данным).

Резанимационные мероприятия: ИВЛ с 29.09.2020 г.

Сопутствующие заболевания: Малая аномалия сердца: ложная хорда левого желудочка.

Таким образом, у 2-месячной девочки на основании прижизненного ПЦР-исследования, характерной клинической картины, результатов посмертного морфологического исследования, включая выявление шипикового антигена коронавируса в клетках мерцательного эпителия и альвеолярных макрофагах, подтверждена новая коронавирусная инфекция. Весьма вероятной представляется её генерализация с вероятным поражением головного мозга, а возможно, и других органов [6]. В отличие от летальных исходов у взрослых, в данном наблюдении присутствовали преимущественно вирус-индуцированные клеточные изменения при минимально выраженных тромбгеморрагических изменениях. Существенную роль в наступлении летального исхода сыграло и характерное для новой коронавирусной инфекции поражение почек [6]. Клинически был диагностирован сепсис, однако его этиологию, несмотря на все предпринятые диагностические усилия, определить не удалось. При посмертном исследовании его признаки полностью

отсутствовали, нельзя исключить что массивная антибиотикотерапия оказалась эффективной. К числу клинических особенностей данного наблюдения следует отнести резко выраженную лимфоцитопению с первых дней заболевания. На вскрытии были выявлены и признаки вторичного иммунодефицита, о сроках возникновения и механизме развития которого судить затруднительно.

Ребенок от неблагоприятно протекавшей беременности родился в срок с нормальными показателями, что не исключает скрыто протекавшей внутриутробной инфекции. Микроскопическое исследование с использованием ПАС-реакции позволяет говорить о признаках инфекции из группы микоплазмоза (или хламидиоза), которая на фоне коронавирусной активировалась [7], возможности уточнить этиологию процесса не было. Данное наблюдение полностью укладывается в существующие в литературе представления, что умирающие от новой коронавирусной инфекции дети имеют тяжелую фоновую патологию [4, 5], хотя степень её выраженности была умеренной и до заболевания себя клинически не проявляла.

#### Литература

1. She J., Liu L., Liu W., She J et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children J Med. Virol. 2020 92(7): 747-754 DOI 10.1002/jmv.25807
2. Дондурей, Е.А. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 53–63.
3. Ludvigson J.F. Systemic review of COVID-19 in children shows milder cases and better prognosis than adults Acta Paediatr. 2020 109 (6): 1088-1095. Doi: 10.1111/apa.15270
4. Moreira A., Chorath K., Rajsekaran K. et al. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19 Eur J. Pediatr. 2021 : 1-5 doi: 10.1007/s00431-021-03955-x Epub ahead of print

#### Авторский коллектив:

*Морозова Наталья Николаевна* — врач-патологоанатом Республиканской детской клинической больницы; e-mail: mnn222@yandex.ru

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

*Семенова Наталья Юрьевна* — старший научный сотрудник отдела патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, биолог центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.б.н.; тел.: +7-904-607-14-48, e-mail: natyciel87@gmail.com

COVID-19 Eur J. Pediatr. 2021 : 1-5 doi: 10.1007/s00431-021-03955-x Epub ahead of print

5. Усков, А.Н. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности / А.Н. Усков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 12–20.

6 Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 5–11.

7. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфо-логической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002.

#### References

1. She J., Liu L., Liu W., She J et al. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children J Med. Virol. 2020 92(7): 747-754 DOI 10.1002/jmv.25807
2. Dondurey E.A., Isankina L.N., Afanasjeva O.I. et al Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St.Petersburg. Journal infectology 2020, 12(3):53-63 (in Russian) DOI: 10.221625/ 2072-6732-2020-12-3-56-63
- 3.Ludvigson J.F. Systemic review of COVID-19 in children shows milder cases and better prognosis than adults Acta Paediatr. 2020 109 (6): 1088-1095. Doi: 10.1111/apa.15270
- 4.Moreira A., Chorath K., Rajsekaran K. et al. Demographic predictors of hospitalization and mortality in US children with COVID-19 Eur J. Pediatr. 2021 : 1-5 doi: 10.1007/s00431-021-03955-x Epub ahead of print
- 5.Uskov A.N., Lobzin Y.V. Rychkova S.V.et al Course of a new coronavirus infection in children: some aspects of monitoring and analys of mortality. Journal infectology 2020, 12(3):12-20 (in Russian) DOI: 10.221625/ 2072-6732-2020-12-3-12-20
- 6 Zinserling V.A. Vashukova M.A. Vassilyeva M.V. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection (COVID-19) Journal infectology 2020, 12(2):5-11 (in Russian) DOI 10.22625/ 2072-6732-2020-12-2-5-11
7. Zinserling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: questions of pathogenesis, morphological diagnostic and clinic-pathological correlations. Manual for doctors. 2002. "Elbi-SPb", 351 p ( in Russian)

## КОКЛЮШ У РЕБЕНКА ПЕРВОГО МЕСЯЦА ЖИЗНИ ИЗ СЕМЕЙНОГО КОНТАКТА

О.В. Иозефович<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1</sup>, Е.И. Бобова<sup>1</sup>, Е.А. Будникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Детская городская поликлиника № 68, Санкт-Петербург, Россия

### Pertussis in a child of the first month of life from family contact

O.V. Iozefovich<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1</sup>, E.I. Bobova<sup>1</sup>, E.A. Budnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia,

<sup>2</sup>Children's city polyclinic №68, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

В представленном клиническом наблюдении описан случай коклюша у ребенка первого месяца жизни, протекавшего в среднетяжелой форме. Среднетяжелая форма проявлялась длительностью прекоклюшного периода до 5 дней, появлением цианоза лица при кашле в ранние сроки болезни (1 неделя), нарастанием числа приступов кашля до 19 в сутки. Наше наблюдение за течением заболевания демонстрирует сложности терапии коклюша у детей раннего возраста. Обращает на себя внимание отсутствие вакцинации против коклюша у детей в семье в связи с отказом родителей и несвоевременное обследование детей с длительным кашлем на амбулаторном этапе. Вследствие этого не проводилась своевременная химиопрофилактика, и новорожденный ребенок был выписан из роддома в очаг коклюшной инфекции. Решением проблемы снижения заболеваемости коклюшем у детей первых месяцев жизни должна быть вакцинация беременных на последних сроках, а также вакцинация окружения, в том числе и возрастные ревакцинации.

**Ключевые слова:** коклюш у детей раннего возраста, вакцинация окружения, среднетяжелая форма, репризы.

### Введение

Коклюш является важной проблемой здравоохранения во всем мире, несмотря на высокий уровень охвата вакцинацией, начатой массово с середины 1950-х гг. [1–4]. До начала массовой вакцинации коклюш был одной из самых распространенных детских болезней и основной причиной детской смертности [5].

По данным Роспотребнадзора, в последние годы отмечается рост заболеваемости коклюшем в Санкт-Петербурге — данный показатель увеличился на 48,0% в 2019 г. по сравнению с 2018 г. Такая тенденция наблюдается во всех возрастных группах. Однако максимальные показатели заболеваемости по-прежнему отмечаются среди детей 1-го года жизни и составляют 271,1 на 100 тысяч детей данного возраста, непривитых про-

### Abstract

A case of whooping cough in a moderate form in a child of the first month of life is described in the presented clinical observation. The moderate form was manifested by the duration of the preconvulsive period up to 5 days, the appearance of cyanosis of the face when coughing in the early stages of the disease (1 week), an increase in the number of coughing attacks. The difficulties of treating pertussis in young children are demonstrated by our observation of the course of the disease. There is no vaccination against pertussis in children in the family due to the refusal of parents and children with prolonged coughing were not examined at the outpatient stage. As a result, chemoprophylaxis was not performed on time and the newborn was discharged from the hospital to the center of pertussis infection. The solution to the problem of reducing the incidence in children in the first months of life should be vaccination of pregnant women in the last stages, and vaccination of the environment, including age-related revaccinations.

**Key words:** pertussis in infants, vaccination of the environment, moderate form, reprise.

тив коклюша или не закончивших курс вакцинации из-за медицинских отводов или отказов родителей от прививок [6]. Дети первого года жизни являются группой высокого риска заболеваемости и подтверждают важность своевременной вакцинации, при этом у детей раннего возраста коклюш по-прежнему протекает в тяжелой или среднетяжелой форме, именно в данной возрастной группе регистрируются летальные исходы. Ранний возраст детей является одним из основных факторов, влияющих на тяжесть заболевания, что связано с анатомо-физиологическими особенностями. Коклюш у детей первого года жизни характеризуется тяжелым течением, что проявляется сокращением продромального периода, учащением приступов кашля, сопровождающихся цианозом и апноэ, развитием эн-

цефалопатии в некоторых случаях [7]. Учитывая особенность иммунитета после вакцинации против коклюша [8], снижение титров антител до незащитного уровня через 5–10 лет после ревакцинации, проводимой на втором году жизни, матери не имеют антител к коклюшу и не могут передать их трансплацентарно для защиты ребенка. Целью массовой иммунизации сегодня является не элиминация инфекции, которая невозможна при существующих вакцинах, а предупреждение тяжелых форм заболевания и летальных исходов у детей раннего возраста. Это достигается как можно более ранним началом вакцинации младенцев (с 6 недель рекомендует ВОЗ, с 2 месяцев начинают прививки во многих странах мира), иммунизацией беременных, введением возрастных ревакцинаций детей дошкольного возраста, подростков, кокон-иммунизацией [9–12]. Вакцинация беременных против коклюша бесклеточными вакцинами обеспечивает пассивную иммунизацию новорожденного за счет высоких титров антител, переданных трансплацентарно [13]. Отсутствие плановых прививок против коклюша беременных женщин в нашей стране приводит к появлению тяжелых форм коклюша у детей первых месяцев жизни.

В целом, за 2019 г. и 3,5 месяца 2020 г. в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) поступило 22 ребенка, у которых был подтвержден диагноз «Коклюш», из которых 9 человек старше 6 лет были привиты по возрасту и переносили коклюш в легкой форме. Из 13 детей младше 6 лет 2 (15,4%) были привиты не полностью, остальные 11 (84,6%) человек не имели ни одной прививки против коклюша в связи с отказом родителей, медицинским отводом или с тем, что в силу возраста не успели получить вакцинацию против коклюша. 3 из этих детей в возрасте первых 3 месяцев жизни переносили коклюш в тяжелой, остальные – в среднетяжелой форме.

### Клинический случай

Представляем описание клинического случая коклюша у ребенка И., 1 месяца из семейного очага коклюша, который находился в клинике ДНКЦИБ с 28.03.2020 г. по 10.04.2020 г.

#### Анамнез жизни

Девочка от 5-й беременности, 4-х родов (3-я беременность закончилась выкидышем). Течение беременности физиологическое, роды физиологические, срочные (41 неделя), оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов, масса тела при рождении 3880 г, длина тела – 53 см. Период новорожденности без особенностей, вскармливание – естественное. Семейный анамнез, со слов, не отягощен.

Ребенок не привит в роддоме против туберкулеза и вирусного гепатита В из-за отказа родителей от вакцинации. Аллергологический анамнез, со слов, без особенностей.

#### Анамнез заболевания

С 22.03. на фоне нормальной температуры тела появился кашель, приступообразный, до 8 эпизодов в сутки. 27.03. отмечалось 2 эпизода приступообразного кашля с цианозом лица, в связи с чем вызвана неотложная помощь и ребенок госпитализирован в ДНКЦИБ. Известно, что девочка из семейного контакта по коклюшу. В семье старшие дети (3 старших брата) не привиты против коклюша (из-за отказа родителей от вакцинации). У старших детей наблюдался приступообразный кашель с середины февраля, они были обследованы на коклюш методом ПЦР через 1 месяц после начала кашля, при обследовании выделена *Bordetella pertussis*, антибиотикотерапия Кларитромицином начата только с 17.03. В семейный очаг коклюша был выписан новорожденный ребенок, вопросов о наличии в семье больных при выписке из роддома, со слов мамы, не задавали. Участковым педиатром, несмотря на наличие в семье кашляющих детей с подозрением на коклюш и подтверждение этого диагноза 17.03, химиопрофилактика 1-месячному ребенку также не назначалась.

При поступлении в ДНКЦИБ у ребенка возник эпизод цианоза лица на фоне приступообразного кашля в приемном покое, в связи с чем он сразу был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для наблюдения и лечения в связи с ранним возрастом и риском развития осложнений.

#### Общий осмотр при поступлении

Сознание ясное. Не лихорадит. По шкале комы Глазго 15 баллов. Крик громкий эмоциональный. Большой родничок на костном уровне, пульсирует. Менингеальные симптомы отсутствуют. Очаговой неврологической симптоматики нет. Судорог нет. Кожные покровы бледно-розовые, теплые. Отмечается пастозность век. Пульс удовлетворительных характеристик. Ритм по монитору синусовый. Частота сердечных сокращений 132–142 уд./мин. При перкуссии сердца границы относительной сердечной тупости не расширены. Тоны сердца ясные ритмичные, систолический шум по левому краю грудины. Пульсация на артериях стоп сохранена. Частота дыхательных движений – 40 в минуту. Над легкими ясный легочный тон. Дыхание жесткое, проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Кашель при осмотре приступообразный, без реприз с покраснением лица. Сатурация крови кислородом 96%, во сне – 94%. Живот вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальные

симптомы отрицательны. Перистальтика отчетливая. Печень +0,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный. Диурез в норме.

За время наблюдения в отделении ОРИТ в течение первых 4 суток состояние ребенка тяжелое, компенсированное по витальным функциям, выросла частота приступов кашля. Кашель приступообразный с покраснением лица, количество приступов за сутки до 19, треть из них с репризами, отмечались от 1 до 3 эпизодов цианоза лица на фоне приступообразного кашля до 3-го дня пребывания в отделении ОРИТ.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений. В клиническом анализе крови при поступлении лейкоцитоз до  $16,2 \times 10^9/\text{л}$ , который нарастал до  $20,3 \times 10^9/\text{л}$  на 10-й день приступообразного кашля, относительный лимфоцитоз с максимальным показателем до 82,6% (табл. 1).

В биохимическом анализе крови — показатели в пределах нормы, С-реактивный белок не

повышен, в общем анализе мочи без патологии (табл. 2).

Данные функциональных методов исследований: 28.03. УЗИ головного мозга, УЗИ почек и мочевыводящих путей: патологических изменений не выявлено.

28.03. УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени без признаков структурных изменений.

02.04. УЗИ сердца: открытое овальное окно до 2 мм (гемодинамически не значимое). Дополнительная хорда левого желудочка.

Дифференциальный диагноз проводился между коклюшем, паракоклюшем, респираторно-синцитиальной инфекцией (РС-инфекцией), респираторным микоплазмозом и хламидиозом. При лабораторном обследовании в мазке из ротоглотки методом ПЦР нуклеиновые кислоты *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, РС-вируса не были обнаружены. При бактериологическом исследовании отделяемого из ротоглотки роста патогенной флоры не выявлено, методом ПЦР в ре-

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови в динамике

Показатель	Единица измерения	День болезни					
		8-й	10-й	11-й	12-й	14-й	19-й
Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	16,2	17,2	20,3	19,2	17,6	12,8
Эритроциты	$\times 10^9/\text{л}$	4,18	4,11	4,27	4,39	4,78	4,12
Гемоглобин	г/л	143	137	144	148	158	135
Гематокрит	%	38,3	37,8	39,0	39,8	43,4	36,3
Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	280	377	343	347	147	469
Лимфоциты	%	64,1	71,9	70,7	70,9	82,6	69,4
Лимфоциты	$\times 10^9/\text{л}$	10,40	12,40	14,40	13,60	14,50	8,90

Таблица 2

Биохимические показатели крови

Показатель	Единица измерения	8-й день болезни
АЛТ	Ед/л	51,80
АСТ	Ед/л	62,00
Мочевина	ммоль/л	3,79
Глюкоза		4,20
С-реактивный белок	мг/л	2,20
Билирубин общий	мкмоль/л	23,7
Билирубин прямой	мкмоль/л	2,6
Билирубин не прямой	мкмоль/л	21,1
Креатинин РАР	мкмоль/л	27,00

альном времени выявлена ДНК *Bordetella pertussis* в мазке с задней стенки глотки (табл. 3).

Таблица 3

### Результаты обследования методом ПЦР мазка из ротоглотки

Показатель	7-й день болезни
ДНК <i>Bordetella pertussis</i>	Положительно
ДНК <i>Bordetella parapertussis</i>	Отрицательно
ДНК <i>Bordetella bronchiseptica</i>	Отрицательно

Специфические антитела к возбудителям коклюша и паракоклюша в реакции агглютинации не выявлены.

Девочка осмотрена ЛОР-врачом, офтальмологом — патология не выявлена.

По совокупности эпидемиологического анамнеза, клинических проявлений и лабораторного обследования выставлен диагноз: «Коклюш средней степени тяжести, период приступообразного кашля».

Коклюш протекал в среднетяжелой форме с сокращением длительности предсудорожного периода до 5 дней, появлением цианоза лица при кашле в ранние сроки болезни (1 неделя), нарастанием числа приступов кашля до 19 в сутки.

Учитывая, что у детей раннего возраста неблагоприятное прогностическое значение имеет сочетание коклюша с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией, ребенок был обследован методом ПЦР (кровь, моча) и ИФА (IgM) на ЦМВ с отрицательными результатами.

С момента поступления начата антибактериальная терапия (амоксиклав 90 мг/кг/сут в 3 введения парентерально); противокашлевая терапия (бутамират) была назначена при проведении врачебной комиссии; седативная терапия; кислородотерапия после приступов кашля с цианозом лица. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения числа приступов кашля, отсутствия эпизодов цианоза лица на фоне кашля и реприз на 14-й день болезни. В связи с положительной динамикой девочка переведена из отделения интенсивной терапии и продолжила получать терапию на инфекционном отделении. При переводе на отделение кашель реже, приступообразный, без реприз. После продолжительных эпизодов кашля на отделении получала ингаляции с увлажненным кислородом. Выписана на 20-й день болезни и 14-й день лечения. На момент выписки ребенок находился в удовлетворительном состоянии, кашель редкий, без реприз и эпизодов задержки дыхания, начала прибавлять в весе.

### Заключение

Представленный случай демонстрирует тяжесть заболевания коклюшем ребенка первых месяцев жизни, еще не привитого по возрасту, даже при отсутствии отягощенного преморбидного фона и течением инфекции в среднетяжелой форме. Нами отмечено отсутствие настороженности у медицинских работников родильного дома в отношении возможного контакта новорожденного с больными коклюшем (длительно кашляющими) в семье и невыполнение санитарных правил по профилактике коклюша (СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша») медицинскими работниками поликлиники — при установлении диагноза у старшего ребенка не проведена химиопрофилактика. Все вышеописанное свидетельствует о необходимости внедрения в нашей стране вакцинопрофилактики коклюша у беременных женщин, как это рекомендует ВОЗ, с 27-й до 32-й недели беременности; кокона иммунизации (вакцинация против коклюша однократно окружающих новорожденного взрослых и старших детей), плановых возрастных ревакцинаций.

### Литература

1. Nguyen VTN, Simon L. Pertussis: the whooping cough. *Prim. Care.* 2018; 45(3):423–431;
2. World Health Organization. Immunization, vaccines, biologicals. Pertussis. 2018. Available at: [https://www.who.int/immunization/monitoringsurveillance/burden/vpdsurveillance\\_type/passive/pertussis/en/](https://www.who.int/immunization/monitoringsurveillance/burden/vpdsurveillance_type/passive/pertussis/en/);
3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2018; 67 (2): 1-44;
4. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96>.
5. Грачева, Н.М. Коклюш (клиника, диагностика, лечение) / Н.М. Грачева [и др.] // Инфекционные болезни органов дыхания. — 2016. — Т. 3. — С. 13–22.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге в 2019 году: Государственный доклад. СПб.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020.-266 с. [Электронный ресурс] — Режим доступа: — URL: [http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484](http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484);
7. Попова, О.П. Современные аспекты коклюша у детей / О.П. Попова, А.В. Горелов. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2017. — 192 с.
8. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Pertussis vaccines. *Vaccines.* — 7th ed. — Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. 2018; 711-761;
9. European Centre for Disease Control and Prevention. EU definitions Pertussis. — 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eucase-definitions>
10. Харит, С.М. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения / С.М. Харит [и др.] // Журнал

инфектологии. — 2020. — Т. 12, №2. — С. 50 — 57. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57>.

11. Esposito S. Prevention of pertussis: from clinical trials to real world evidence. J. Prev. Med. Hyg. 2018;59(3):177 — 186;

12. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2021. 2021 Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>;

13. Healy CM, Rench MA, Swaim LS. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. JAMA. 2018;320(14): 1464 — 1470;

#### References

1. Nguyen VTN, Simon L. Pertussis: the whooping cough. Prim. Care. 2018; 45(3):423 — 431;

2. World Health Organization. Immunization, vaccines, biologicals. Pertussis. 2018. Available at: [https://www.who.int/immunization/monitoringsurveillance/burden/vpdsurveillance\\_type/passive/pertussis/en/](https://www.who.int/immunization/monitoringsurveillance/burden/vpdsurveillance_type/passive/pertussis/en/);

3. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2018; 67 (2): 1-44;

4. Babachenko I.V. Zhurnal Infektologii. 2019;11(2):88-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96>

5. Gracheva N.M. Infekcionnye bolezni organov dyhanija. 2016; 3:13-22(in Russian).

6. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Sankt-Peterburge v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad. Spb.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka, 2020.-266 s. [Jelektronnyj resurs] — Rezhim dostupa: — URL: [http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document\\_library/get\\_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484](http://78.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=6bdd63c5-19bc-4526-8548-6f6a2c58b09c&groupId=935484);

7. Popova O.P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow; 2017(in Russian).

8. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Pertussis vaccines. Vaccines. — 7th ed. — Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. 2018; 711-761;

9. European Centre for Disease Control and Prevention. EU definitions Pertussis. — 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eucase-definitions>

10. Kharit S.M. Zhurnal Infektologii. 2020;12 (2):50-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57>.

11. Esposito S. Prevention of pertussis: from clinical trials to real world evidence. J. Prev. Med. Hyg. 2018; 59(3):177 — 186;

12. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>;

13. Healy CM, Rench MA, Swaim LS. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. JAMA. 2018;320(14): 1464 — 1470

#### Авторский коллектив:

*Иозефович Ольга Витальевна* — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-56-59, e-mail: [olia004@yandex.ru](mailto:olia004@yandex.ru)

*Харит Сусанна Михайловна* — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: [kharit-s@mail.ru](mailto:kharit-s@mail.ru)

*Бобова Елена Ивановна* — заведующая отделением специфической профилактики инфекционных заболеваний и иммунодефицитных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-31-42, e-mail: [bobova@inbox.ru](mailto:bobova@inbox.ru)

*Будникова Екатерина Альбертовна* — заведующая кабинетом вакцинопрофилактики, врач-педиатр Детской городской поликлиники № 68; тел.: 8(812)525-11-09, 8(812)242-37-51, e-mail: [Budnikoffi@mail.ru](mailto:Budnikoffi@mail.ru)

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ГЕПАТИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ПАРВОВИРУСОМ В19

К.В. Соболевский<sup>1</sup>, И.А. Отмахова<sup>1</sup>, Б.Я. Гадирова<sup>1</sup>, Ж.Э. Зуева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### Clinical case of acute hepatitis caused by parvovirus B 19

K.V. Sobolevskiy<sup>1</sup>, I.A. Otmakhova<sup>1</sup>, B.Ya. Gadirova<sup>1</sup>, Zh.E. Zueva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

### Резюме

Парвовирусная инфекция является одним из широко распространенных в мире инфекционных заболеваний. Парвовирус В19 способен вызывать широкий спектр клинических проявлений с возможной длительной персистенцией вируса в организме хозяина. Наиболее частыми вариантами болезни являются инфекционная эритема, полиартропатия, внутриутробная инфекция плода и аплазия клеток белой и красной крови. Представлен клинический случай диагностики и лечения редкого варианта парвовирусной В19 инфекции, протекавшей в виде острого гепатита.

**Ключевые слова:** парвовирусная В19 инфекция, острый гепатит.

### Введение

Актуальность проблемы обусловлена на сегодняшний день широким распространением парвовирусной инфекции В19 (ПВИ В19) во всем мире. Несмотря на то, что заболевание является преимущественно самоограничивающейся инфекцией, ПВИ В19 способна вызывать тяжелые состояния с летальным исходом и формирование хронических патологических процессов [1–3]. Парвовирус В19 размножается в активно делящихся клетках хозяина, инфицируя те органы и ткани, клетки которых имеют на своей поверхности специфический рецептор инвазии, — Р-антиген. Такими структурами, в основном, являются клетки-предшественники гемопоэза, клетки фетальной печени, миокарда, легких, почек, синовиальных оболочек, эндотелия, трофобласта [1, 4]. Частота регистрации парвовируса В19 весьма различна в отдельных возрастных группах. Многочисленные исследования показали, что частота выявления IgG к парвовирусу у детей первых 10 лет жизни составляет 2–21%, в возрастной группе 10–20 лет — 40–50%, взрослое население более чем на 80% является серопозитивным в отношении

### Abstract

Parvovirus infection is one of the most widespread infectious diseases in the world. Parvovirus B19 can cause a wide range of clinical manifestations with possible long-term viral persistence. Infectious erythema, arthropathy, fetal infection, and blood cell aplasia are the most common manifestations of parvovirus infection. A case of diagnosis and treatment of a rare variant of parvovirus B19 infection that occurred as acute hepatitis is presented.

**Key words:** parvovirus B 19 infection, acute hepatitis.

парвовирусной инфекции (ПВИ), а передача вируса от ДНК-позитивной матери к плоду регистрируется в среднем в 33% случаев [5, 6]. Известно, что распространение инфекции осуществляется воздушно-капельным, контактным и контактно-бытовым путями, а также при гемотрансфузиях, трансплантации органов и трансплацентарно плоду [5, 7].

Клинические проявления ПВИ разнообразны и во многом зависят от иммунологических и гематологических особенностей макроорганизма [3, 4, 6]. Наиболее частыми вариантами заболевания являются инфекционная эритема, полиартропатия, внутриутробная инфекция с водянкой плода, аплазия клеток как красной, так и белой крови [1, 7–10]. Проявление парвовирусной В19 инфекции в виде инфекционной эритемы встречается значительно чаще у детей, тогда как у взрослых преимущественно регистрируется клинически значимая полиартропатия [4, 10, 11], причем считается, что оба этих основных варианта течения ПВИ В19 обусловлены быстрым накоплением иммунных комплексов в коже и суставах соответственно [1, 4]. Помимо вышеперечисленных типичных про-

явлений ПВИ, во врачебной практике нечасто, но встречаются и необычные поражения органов и систем: гепатит, миокардит, гломерулонефрит, болезнь Кавасаки, васкулит, системная красная волчанка, менингоэнцефалит, синдром хронической усталости, церебральная атаксия и другие поражения центральной и периферической нервной системы [6–8, 10, 11].

Одним из редких атипичных вариантов болезни является гепатит, причем манифестация патологического процесса варьирует от клинически бессимптомной формы с незначительной гипертрансаминаземией вплоть до развития фульминантного гепатита [2, 7, 12, 13]. На сегодняшний день известно о возможности длительной персистенции парвовируса В19 в организме хозяина, в том числе в гепатоцитах, при этом развивается хронический патологический процесс в печени [3, 4]. Ряд исследований показали, что в 2% случаев хронического гепатита В и у 1/5 части больных хроническим гепатитом С длительное время может выявляться ДНК парвовируса В19 [3, 6], причем в большинстве случаев такое «соседство» не усугубляет течение хронической HCV-инфекции, что, по-видимому, связано с преимущественно подавляющим действием вируса гепатита С на репликацию многих гепатотропных вирусов [14, 15]. По данным исследования I. Mihaly et al., парвовирусный гепатит регистрируется у 4,1% пациентов, инфицированных парвовирусом В19 [11]. Необходимо отметить, что острый гепатит при ПВИ В19 у взрослых протекает, как правило, легче, чем у детей [7, 8].

Механизм, с помощью которого вирус вызывает повреждение печени, полностью не изучен. Как показывают некоторые исследования, парвовирус В19 может оказывать прямое повреждающее действие на клетки печени, так как на поверхности гепатоцитов, так же, как на эритроидных клетках, имеются рецепторы к данному вирусу (Р-антиген инвазии) [1, 4, 6]. Вторая гипотеза A. Natakka et al. основана на предположении об иммуноопосредованном воздействии на гепатоциты через активацию экспрессии интерлейкина-6 [7]. Кроме того, B.D. Poole et al. показали значимую роль парвовируса В19 в апоптозе гепатоцитов посредством активации собственного каспазного пути [13].

Следует отметить, что до недавнего времени считалось, что длительная персистенция вируса может осуществляться только у лиц с ослабленным иммунитетом [1, 3, 6, 8]. Однако описанные J.K. Ho et al. и G. Pongratz et al. случаи развития парвовирусного В19 гепатита у иммунокомпетентных пациентов позволяют рассматривать выявленное состояние снижения иммунитета у больных как результат длительной хронической ПВИ, которая сама по себе может вызвать иммуносупрессию [4, 12].

Мы описываем редкий клинический случай парвовирусной В19 инфекции, ведущим клинико-лабораторным проявлением которой стал острый гепатит.

### Клинический случай

Больной В., 33 года, сотрудник противопожарной службы, 15.05.2020 г. обратился в поликлинику с жалобами на выраженное чувство тяжести в верхней части живота, снижение аппетита, тошноту после приема пищи, слабость, утомляемость, першение в горле, умеренно болезненные подчелюстные лимфоузлы, головную боль. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что в семье примерно с 10–11 мая 2020 г. заболел ребенок, которому был поставлен рабочий диагноз «ОРВИ. Аллергоз»: температура субфебрильная сохранялась 5–6 дней, небольшой кашель, кратковременно была сыпь на лице (симптом «пощечины»). Были исключены энтеровирусная инфекция и иерсиниоз. Из анамнеза заболевания пациента: заболел 2 недели назад, когда температура тела повысилась до 39,5°C и держалась на уровне 38,5–39°C в течение 3 дней. После нормализации температуры (на 4-й день болезни) на задней поверхности шеи появилась мелкоточечная сыпь, не зудящая. На других участках тела сыпи не было. Парентеральный анамнез спокойный. Внутривенного употребления наркотиков и злоупотребления алкоголем не было. Хронических заболеваний не имеет. Объективный статус на момент осмотра (14-й день болезни): общее состояние пациента средней степени тяжести. Температура тела в норме. На коже сыпи нет. Суставы не беспокоят. Инъекция сосудов склер. Иктеричность склер. Язык суховат, обложен у корня белым налетом. В горле разлитая гиперемия слизистых, миндалины увеличены умеренно, налетов нет. Пальпируются подчелюстные и заднешейные лимфатические узлы в диаметре до 1,0–1,5 см, эластичные, чувствительные при пальпации. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем патологические отклонения отсутствуют. Живот мягкий, умеренно болезненный в верхних отделах. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали. Печень +1,5–2,0–2,5 см из-под реберной дуги, эластичная, чувствительная, верхняя граница перкуторно с V ребра. Селезенка не пальпируется, верхняя граница перкуторно с VIII ребра. Симптомы Ортнера, Пастернацкого – отрицательные. Физиологические отправления в норме. При лабораторном обследовании в общем анализе крови выявлена лейкопения – лейкоциты  $2,3 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $4,0–9,0 \times 10^9/\text{л}$ ), эритроциты  $4,97–10^{12}/\text{л}$  (норма  $4,9–5,5 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гемоглобин 145 г/л (норма 120–160 г/л), умеренная тромбоцитопения – тромбоциты  $125 \times 10^9/\text{л}$  (норма  $150–400 \times 10^9/\text{л}$ ),

СОЭ — 4 мм/ч (норма 2–10 мм/ч). В общем анализе мочи — без патологических изменений. При биохимическом исследовании крови выявлена гипертрансаминаземия — АСТ 894 Ед/л (норма 0–35 Ед/л), АЛТ 1269 Ед/л (норма 0–41 Ед/л), нерезко выраженный холестааз — ГГТП 81 Ед/л (норма 0–55 Ед/л), общий билирубин 39 мкмоль/л (норма 1,0–17,0 мкмоль/л), прямой билирубин 20,6 мкмоль/л (норма 0–3,4 мкмоль/л). Креатинин 125 мкмоль/л (норма 62–124 мкмоль/л), мочевины 5,0 ммоль/л (норма 2,5–8,3 ммоль/л), общий белок 60 г/л (норма 65–85 г/л). Пациент был обследован на гепатиты А, В, С и ВИЧ-инфекцию — результаты отрицательные. Полученные результаты обследования на ВЭБ, ЦМВ свидетельствуют о перенесенной инфекции или хронической латентной инфекции (в сыворотке крови: IgG обнаружены, IgM не обнаружены, ДНК ВЭБ и ЦМВ не обнаружены). Дополнительно для исключения аутоиммунной природы гепатита проведено исследование на содержание IgG и ЦИК (9,8 г/л при норме до 14,5 г/л и 105 ед при норме до 120 ед соответственно). Заключение ультразвукового исследования брюшной полости и почек: эхо-признаки умеренной гепатоспленомегалии, хронического холецистита. Как диагностическое завершение была выполнена ПЦР, которая подтвердила наличие в крови ДНК парвовируса В19 (106 копий/мл). Также поводом к проведению данного исследования послужили дополнительные эпидемиологические данные: получен результат обследования ребенка — положительный результат ПЦР на ДНК парвовируса В19.

На основании клинико-anamnestических данных (эпидемиологический анамнез (контакт в семье с ребенком с подтвержденной ПВИ В19), острое начало заболевания с фебрильной лихорадкой, интоксикация, наличие мелкоочечной сыпи, иктеричность склер, гепатоспленомегалия) и результатов лабораторных исследований (гипертрансаминаземия, умеренная гипербилирубинемия за счет свободной и связанной фракций, умеренные лейкопения и тромбоцитопения, выявление в крови ДНК парвовируса 106 копий/мл, отсутствие в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов А, В, С и аутоиммунных процессов) был поставлен окончательный диагноз: «Парвовирусная В19 инфекция, атипичная форма: острый гепатит, желтушная форма, средней степени тяжести».

Больной получал этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Этиотропная терапия включала применение Виферона. Патогенетическая терапия включала антигистаминные препараты, дезинтоксикационные средства: инфузии 5% раствора глюкозы, дисоль. Также больному назначались гепатопротекторы (Гептрал) для нормализации функции печени.

На фоне проводимой терапии в течение недели самочувствие больного улучшилось. Сохранились жалобы на легкую слабость, першение в горле, чувство тяжести в верхних отделах живота. Объективный статус на момент осмотра (21-й день болезни): общее состояние пациента ближе к удовлетворительному. Температура тела в норме. На коже сыпи нет. Суставы не беспокоят. Язык суховат, обложен у корня белым налетом. В горле легкая гиперемия слизистых, миндалины не увеличены, налетов нет. Подчелюстные лимфатические узлы в диаметре увеличены до 1,0–1,5 см, эластичные, безболезненные. Со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем патологические отклонения отсутствуют. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1,5–2,0 см из-под реберной дуги, эластичная, безболезненная, верхняя граница перкуторно с V ребра. Селезенка не пальпируется, верхняя граница перкуторно с VIII ребра. При динамическом наблюдении за лабораторными показателями отмечалась нормализация показателей билирубина, ГГТП, но оставались повышенными трансаминазы с положительной динамикой (АСТ 443 Ед/л, АЛТ 904 Ед/л). В общем анализе крови сохранялись лейкопения ( $2,4 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения ( $140 \times 10^9$ /л). Лечение гепатопротекторами было продолжено. Через 3 недели лечения (35-й день болезни): состояние больного удовлетворительное, жалоб нет. Подчелюстные лимфатические узлы определяются до 1,0 см в диаметре, эластичные, безболезненные. Печень +1,0 см из-под реберной дуги, эластичная, безболезненная, верхняя граница перкуторно с V ребра. Селезенка не пальпируется, верхняя граница перкуторно с IX ребра. Уровни трансаминаз значительно снизились (АСТ — 51 Ед/л, АЛТ — 78 Ед/л). Количество лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови нормализовалось. Больной выписан из стационара. Вместе с тем, в сыворотке крови продолжала выявляться ДНК вируса (102 копий/мл). Контрольный анализ крови методом ПЦР через 6 недель после выписки из стационара показал отсутствие ДНК парвовируса В19 в крови, в биохимическом анализе крови — нормализацию уровня АСТ, АЛТ. Кроме того, поскольку в стационаре не было возможности провести серологическое исследование на парвовирус В19, была еще взята кровь на ИФА: коэффициент позитивности IgM составил 1,2, коэффициент позитивности IgG — 8,5, что подтверждает реконвалесцентный период ПВИ В19.

### Заключение

В научной литературе парвовирусная В19 инфекция освещена преимущественно в аспекте типичного течения болезни у детей. Вместе с тем, описанный случай свидетельствует о разнообра-

зии клинических проявлений данного заболевания, особенно у взрослых, даже без сопутствующей патологии кроветворных органов и хронических заболеваний, которые могли бы быть триггерами вторичного иммунодефицита. Относительная редкость развития поражения печени как результата воздействия парвовируса не требует при всех острых гепатитах проводить диагностический поиск в отношении ПВИ В19. Однако в тех случаях, когда у пациентов с синдромом острого гепатита имеет место лихорадка, экзантема и исключены основные причины развития гепатита (вирусы гепатитов А, В, С, цитомегаловирус, ВЭБ, энтеровирусная инфекция, иерсиниозы), следует помнить также и о парвовирусной инфекции, особенно у беременных. Таким образом, данный клинический случай представляет интерес для инфекционистов, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов при проведении дифференциальной диагностики острой патологии печени.

#### Литература

- Jianming, Q. Human parvoviruses / Q. Jianming, S. Maria, N.S. Young // *Clin Microbiology*. — 2017. — Vol. 30(1). — P. 43-113. — doi: 10.1128 / CMR.00040-16
- Leon, L.A.A. Parvavirus B19 Infection in a Fatal Case of Acute Liver Failure / L.A.A. Leon, A.D.R. Alves, R.C.N.C. Garcia, et al. // *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. — 2017. — Vol. 36(12). — P. 355-358. — doi: 10.1097 / INF.0000000000001731
- Mogensen, T.H. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection / T.H. Mogensen, S. Hamilton-Dutoit, C.S. Larsen // *BMC Infectious Diseases*. — 2010. — Vol. 10 — P. 246. — doi: 10.1186/1471-2334-10-246
- Pongratz, G. Persistent parvovirus B19 infection detected by specific CD4+ T-cell responses in a patient with hepatitis and polyarthritis / G. Pongratz, J. Lindner, S. Modrow, et al. // *J Intern Med*. — 2009. — Vol. 266. — 296-301. — doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02117.x
- Редненко, А.В. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции / А.В. Редненко [и др.] // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2019. — Т. 18 — № 3. — С. 234–240.
- Zhang, J. Clinical heterogeneity of human parvovirus B19 infection following adult liver transplantation / J. Zhang, B. Ren, R. Hui, et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97(34). — P. 12074. — doi: 10.1097 / MD.00000000000012074
- Hatakka, A. Acute hepatitis is a manifestation of parvovirus B19 infection / A. Hatakka, J. Klein, R. He, et al. // *Clin Microbiol*. — 2011. — Sep. 6; 49(9): 3422-4. — doi: 10.1128 / JCM.00575-11
- Анохин, В.А. Парвовирусная инфекция у детей / В.А. Анохин [и др.] // *Детские инфекции*. — 2019. — № 18 (1). — С. 22–28. — doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28
- Bock, C.T. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis / C.T. Bock, A. Düchting, F. Utta, et al. // *World J Cardiol*. — 2014. — Vol. 6(4). — P. 183-95. — doi: 10.4330/wjc.v6.i4.183
- Гринева, А.А. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 (клинический случай) / А.А. Гринева [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2020. — № 12 (4). — С. 109–113. — doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113
- Mihály, I. Observations on human parvovirus B19 infection diagnosed in 2011 / I. Mihály, A. Trethon, Z. Arányi, et al. // *Orvosi Hetilap*. — 2012. — Vol. 153. — P. 1948-1957. — doi: 10.1556 / O.2012.29447
- Ho, J.K. Parvo-virus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non-A-E viral hepatitis. / J.K. Ho, S.P.L. Tha, R. Coup-land, et al. // *Can J Gastroenterol*. — 2005. — Vol. 19. — P. 161-162. — doi: 10.1155/2005/853947
- Poole, B.D. Apoptosis of liver-derived cells induced by parvovirus B19 nonstructural protein / B.D. Poole, J. Zhou, A. Grote, et al. // *J Virol*. — 2006. — Vol. 80. — P. 4114-4121. — doi: 10.1128/JVI.80.8.4114-4121.2006
- Рюмин, А.М. Закономерности естественного течения хронического гепатита С / А.М. Рюмин // *Врач-аспирант*. — 2012. — № 1(50). — С. 88–96.
- Соболевская, О.Л. Оценка репликативной активности HBV и HCV и показателей иммунного ответа у больных хронической сочетанной HBV/HCV-инфекцией при разной продолжительности болезни / О.Л. Соболевская, О.В. Корочкина // *Мед. альманах*. — 2011. — № 4 (17). — С. 38–41.

#### References

- Jianming, Q. Human parvoviruses / Q. Jianming, S. Maria, N.S. Young // *Clin Microbiology*. — 2017. — Vol. 30(1). — P. 43-113. — doi: 10.1128 / CMR.00040-16
- Leon, L.A.A. Parvavirus B19 Infection in a Fatal Case of Acute Liver Failure / L.A.A. Leon, A.D.R. Alves, R.C.N.C. Garcia, et al. // *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. — 2017. — Vol. 36(12). — P. 355-358. — doi: 10.1097 / INF.0000000000001731
- Mogensen, T.H. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection / T.H. Mogensen, S. Hamilton-Dutoit, C.S. Larsen // *BMC Infectious Diseases*. — 2010. — Vol. 10 — P. 246. — doi: 10.1186/1471-2334-10-246
- Pongratz, G. Persistent parvovirus B19 infection detected by specific CD4+ T-cell responses in a patient with hepatitis and polyarthritis / G. Pongratz, J. Lindner, S. Modrow, et al. // *J Intern Med*. — 2009. — Vol. 266. — 296-301. — doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02117.x
- Rednenko, A.V. Clinical and epidemiological features of Parvovirus infection / A.V. Rednenko, V.M. Semenov, T.I. Dmi-trachenko, et al. // *Bulletin of the Smolensk state medical academy*. — 2019. — Т. 18 — № 3. — P. 234-240. (In Russ.)
- Zhang, J. Clinical heterogeneity of human parvovirus B19 infection following adult liver transplantation / J. Zhang, B. Ren, R. Hui, et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97(34). — P. 12074. — doi: 10.1097 / MD.00000000000012074
- Hatakka, A. Acute hepatitis is a manifestation of parvovirus B19 infection / A. Hatakka, J. Klein, R. He, et al. // *Clin Microbiol*. — 2011. — Sep. 6; 49(9): 3422-4. — doi: 10.1128 / JCM.00575-11
- Anokhin, V.A. Parvovirus infection in children / V. A. Anokhin, A. M. Sabitova, T. A. Aglyamova, et al. // *Children infections*. — 2019. — № 18(1). — P. 22-28. (In Russ.) — doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28 (In Russ.)
- Bock, C.T. Molecular phenotypes of human parvovirus B19 in patients with myocarditis / C.T. Bock, A. Düchting, F. Utta, et al. // *World J Cardiol*. — 2014. — Vol. 6(4). — P. 183-95. — doi: 10.4330/wjc.v6.i4.183
- Grineva, A.A. Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case) / A.A. Grineva, V.V. Vasilev, T.A. Kashtanova, I.V. Kyanksep // *Journal Infectology*. — 2020. — № 12(4). — P. 109-113. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113 (In Russ.)

11. Mihály, I. Observations on human parvovirus B19 infection diagnosed in 2011 / I. Mihály, A. Trethon, Z. Arányi, et al. // *Orvosi Hetilap*. — 2012. — Vol. 153. — P. 1948-1957. — doi: 10.1556 / O.2012.29447
12. Ho, J.K. Parvo-virus B19 in an immunocompetent adult patient with acute liver failure: an underdiagnosed cause of acute non-A-E viral hepatitis. / J.K. Ho, S.P.L. Tha, R. Coupland, et al. // *Can J Gastroenterol*. — 2005. — Vol. 19. — P. 161-162. — doi:10.1155/2005/853947
13. Poole, B.D. Apoptosis of liver-derived cells induced by parvovirus B19 nonstructural protein / B.D. Poole, J. Zhou, A. Grote, et al. // *J Virol*. — 2006. — Vol. 80. — P. 4114-4121. — doi: 10.1128/JVI.80.8.4114-4121.2006
14. Ryumin, A.M. Laws of natural history of chronic hepatitis C / A.M. Ryumin // *Врач-аспирант*. — 2012. — №1(50). — P.88-96. (In Russ.)
15. Sobolevskaya, O.L. The assessment of replicative activity HBV and HCV and indices of immune response of patients with chronic combined HBV / HCV infection in case of different duration of a disease / O.L. Sobolevskaya, O.V. Korochkina // *Medical Almanac*. — 2011. — №4(17). — P.38-41. (In Russ.)

---

*Авторский коллектив:*

*Соболевский Кирилл Вагимович* — студент VI курса Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-910-380-75-02, e-mail: sobolevsky00100@yandex.ru

*Отмахова Ирина Ангреевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)421-50-69, e-mail: inf.bol@pimunn.ru

*Гагирова Бахар Яшар кызы* — ординатор кафедры акушерства и гинекологии Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-920-028-54-25, e-mail: baharqedirova@gmail.com

*Зуева Жанна Эдуардовна* — ординатор кафедры неврологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; тел.: +7-999-073-76-70, e-mail: fenechka.1997@mail.ru

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА, ГЕТЕРОЗИГОТНОГО ПО МУТАНТНОМУ АЛЛЕЛЮ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR5 DEL 32

З.И. Ахмеджанова<sup>1</sup>, Д.М. Урунова<sup>2</sup>, М.В. Залялиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и геномики человека, Ташкент, Узбекистан

<sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей, Ташкент, Узбекистан

**Clinical observation of an HIV-infected patient heterozygous for the mutant allele of the CCR5 del 32 chemokine receptor**

Z.I. Akhmedjanova<sup>1</sup>, D.M. Urunova<sup>2</sup>, M.V. Zalyalieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Genomics, Tashkent, Uzbekistan

<sup>2</sup>Tashkent Institute for Advanced Training of Physicians, Tashkent, Uzbekistan

### Резюме

В статье приведено описание клинического наблюдения ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32, не получающего антиретровирусную терапию. Динамическое наблюдение в течение более 20 лет показало длительное бессимптомное течение заболевания с постепенным снижением числа CD4-лимфоцитов и повышением вирусной нагрузки.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, CD4-лимфоциты, вирусная нагрузка, продолжительность жизни.

### Введение

Особенностью течения ВИЧ-инфекции является длительность бессимптомного периода, маскировка первичных симптомов под различные обычные инфекции [1–3], хроническое течение на фоне приема антиретровирусной терапии (АРВТ) с различными сопутствующими заболеваниями [4–7]. Несмотря на большое количество исследований за последние 30 лет, ВИЧ-инфекция является до настоящего времени не только медицинской проблемой, но и социальной, экономической, оказывающей влияние как на отдельных людей, так и на всех живущих с ними рядом, во всех странах мира. Антиретровирусная терапия (АРВТ), применяемая в настоящее время при ВИЧ-инфекции, улучшила качество жизни пациентов, снизила летальность. АРВТ требует точного соблюдения режима приема лекарств и имеет множество побочных эффектов [8]. В связи этим возникают сложности в соблюдении приверженности к данной терапии, нарушение режима лечения, что способствует возникновению резистентности к применяемым препаратам, нежелательным реакциям [9–11], ухудшению состояния здоровья пациента, повышению стоимости лечения. Мутация гена

### Abstract

The article describes the clinical observation of an HIV-infected patient heterozygous for the mutant allele of the CCR5 del 32 chemokine receptor, who is not receiving antiretroviral therapy. The follow-up showed the course of the disease over 20 years of follow-up, without receiving antiretroviral therapy, with a gradual decrease in the number of CD4-lymphocytes and an increase in viral load.

**Key words:** HIV infection, antiretroviral therapy, CD4 lymphocytes, viral load, life expectancy.

в виде делеции 32 нуклеотидов, обозначенная как CCR5Δ32, препятствует проникновению ВИЧ из крови в клетку, следовательно, и развитию болезни. При этом иммунная система людей, имеющих дефект по CCR5 гену, функционирует вполне нормально. Лица, гомозиготные по мутантному варианту CCR5, несмотря на экспозицию ВИЧ-1 (общая игла, половая связь с ВИЧ-инфицированными), не заболели, хотя их партнеры болели и умирали. У ВИЧ-инфицированных пациентов, гетерозиготных по CCR5Δ32, наблюдалась задержка клинических проявлений болезни, независимо от категории риска [12].

Проведено много исследований, показывающих, что выживаемость пациентов выше у лиц, приверженных терапии. В то же время, наряду с быстрым неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции, имеются пациенты, организм которых без АРВТ в течение длительного времени способен противостоять смертельному вирусу и сохранять нормальное содержание CD4+ Т-лимфоцитов.

В статье представлено клиническое наблюдение из нашей практики ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32.

**Клинический случай**

Пациент В.1970 г.р., заразился в 1997 г. при внутривенном использовании героина.

Анамнез жизни: рос и развивался удовлетворительно.

Со слов пациента, был потребителем инъекционных наркотиков с 1997 по 2000 г.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, ножевое ранение в 1997 г., после автокатастрофы трепанация черепа в 1995 г., отравление уксусной кислотой.

О своем статусе узнал в Калининградской области Российской Федерации, где состоял на диспансерном учете.

С 1998 г. состоит на учете в Республиканском центре по борьбе со СПИД. Шифр у-46. Определен генотип А ВИЧ-1. В 2001 г. был проведен анализ, и установлено, что пациент В. является гетерозиготным по CCR5. Исследование аллелей CCR5Δ32 проводили в лаборатории геномики Wellcome Trust Centre for Human Genetics University of Oxford (к.м.н. Юдашева Н.Ю.). На протяжении первых 11 лет клинических проявлений не наблюдалось. Абсолютное содержание CD4+ Т-лимфоцитов все эти годы выявлялось в пределах нормы (552–637 кл/мкл), повышенный уровень CD8 + Т лимфоцитов и ЕКК, ФАН в пределах нормы (51%). Содержание В-лимфоцитов (CD72) было повышено (385–409 кл/мкл). IgG – 14,8 г/л, IgA – 2,5 г/л, IgM – 1,58 г/л. В таблице 1 представлены оппортунистические, сопутствующие заболевания в динамике ВИЧ инфекции за период 2008–2018 гг.

**Объективные данные:**

Телосложение правильное, костно-мышечная система без деформаций, пониженного питания. Температура тела – нормальная. Кожа: чистая, увлажненная, высыпаний нет. Состояние ротовой полости и зубов – язык обложен белым кандидозным налетом, который распространяется на глотку, с отпечатками зубов по краям. Зев гиперемирован, задняя стенка зернистая, отечная. Лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: над легкими ослабленное везикулярное дыхание, выслушиваются сухие хрипы. ЧД – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные Пульс 85 минуту ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 100/60 мм рт. ст. Живот и желудочно-кишечный тракт: размер обычный, мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье и вокруг пупка. Печень и селезенка у края реберной дуги. Стул и диурез регулярный. Зрение и слух в норме.

Психоневрологический статус: адекватен, раздражительный. Больной находится на учете в психоневрологическом диспансере. Были неадекватные состояния больного во время амбулаторного лечения, и психоневрологической бригадой был госпитализирован в психоневрологический диспансер.

Консультация кардиолога: нейроциркуляторная дистония, гипотонический тип.

Рентгенография грудной клетки: картина хронического бронхита от 08.02.11 г.

Заключение фтизиатра: данных за ТБ нет от 3.12.2018 г. Рекомендован изониазид.

Таблица 1

**Оппортунистические, сопутствующие заболевания в динамике ВИЧ инфекции за период 2008–2018 гг.**

2008	ВИЧ-инфекция. 2 клиническая стадия. Афтозный стоматит. Сопутствующий хронический гепатохолецистит
2009	ВИЧ-инфекция. 2 клиническая стадия. Потеря массы тела менее 10%. Афтозный стоматит (2008). Сопутствующий хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии
2011	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия ГЛП. Хроническая диарея в стадии обострения (было 2 эпизода хронической диареи более 1 месяца, которые купированы приемом имодиума). Хронический бронхит в стадии ремиссии. Сопутствующий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии
2012	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия ГЛП. Хронический бронхит в стадии обострения. Орофарингеальный кандидоз в стадии обострения. Хроническая диарея в стадии ремиссии. Сопутствующий: Состояние после ЧМТ
2013	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия. Герпетическая инфекция Herpes Zoster, опоясывающий лишай, ограниченная форма в стадии обострения. ГЛП, воспалительные заболевания ВДП в ремиссии. Орофарингеальный кандидоз в ремиссии. Хроническая диарея в стадии ремиссии, афтозный стоматит. Сопутствующий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии обострения. Хронический бронхит (курильщика)
2016	ВИЧ-инфекция. 3 клиническая стадия. Герпетическая инфекция Herpes Zoster, опоясывающий лишай, ограниченная форма в стадии ремиссии. ГЛП, воспалительные заболевания ВДП в ремиссии. Орофарингеальный кандидоз в ремиссии. Хроническая диарея в стадии ремиссии, афтозный стоматит. Сопутствующий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии обострения. АЛТ – 60,7 АСТ – 88.
2018	ВИЧ-инфекция 3 клиническая стадия. Хроническая диарея больше месяца в стадии обострения, орофарингеальный кандидоз, ангулярный хейлит, потеря массы тела более 10% Сопутствующий: состояние после ЧМТ. Хронический гепатохолецистит в стадии ремиссии

Лабораторные данные приведены в таблице 2.

За время наблюдения пациент В. не принимал антиретровирусную терапию. Периодически получал противовоспалительную, общеукрепляющую терапию. Пациенты с гетерозиготным по наследованию мутантного аллеля геном, кодирующим хемокиновый рецептор CCR5, входят в группу с медленно прогрессирующим течением заболевания. У пациента после установления диагноза «ВИЧ-инфекция» в течение 10 лет наблюдалось бессимптомное течение. Признаки 2 клинической стадии появились только в 2008 г. За время наблюдения состояние пациента было относительно удовлетворительное, с периодами ухудшения, во время которых получал общепринятое лечение в зависимости от предъявляемых жалоб. У пациента В. по мере наблюдения CD4 + Т-лимфоциты умеренно снижались с 746 кл/мкл в 2008, 717 кл/мкл в 2013 г., до 410 кл/мкл в 2018 г. Вирусная нагрузка увеличивалась (от 18 918 копий в 2010 г. до 444 954 копий в 2018 г.) (табл. 3). Несмотря на это, пациент отказывался от получения АРВТ, мотивируя это хорошим самочувствием и предпочтением лечения натуральными продуктами и природными средствами, периодическим проживанием в горной местности.

Таким образом, клиническое наблюдение в течение более 20 лет пациента без антиретровирусной терапии, гетерозиготного по наследованию мутантного аллеля геном, кодирующим хемокиновый рецептор CCR5, показало медленное прогрессирование заболевания, постепенное снижение числа CD4-лимфоцитов и повышение вирусной нагрузки. Наши исследования показывают, что генетические характеристики организма ВИЧ-инфицированного являются теми факторами, которые формируют скорость течения заболевания ВИЧ/СПИД.

#### Литература

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / год ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / год ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1104 с.
3. Клинический протокол диагностики и лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. — 2017. — 31 с.
4. Случай смерти от цирроза печени больной с ВИЧ-инфекцией и инфильтративным туберкулезом легких / И.Ю. Бабаева [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2013. — № 1. 49–54.
5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных в Краснодарском крае // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания / Д.А. Быстрицкий [и др.] // Матери-

Таблица 2

#### Показатели гемограммы в динамике ВИЧ-инфекции

Год	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч
2008	138	4,5	5,2	29			15
2009	147	5,06	10;	34	236;	1,6	16
2012	120	4,5	9,6	35	361	5,5	18
2013	125	4,4	8,0	30	225	4,5	8
2017	121	2,7	6,8	38	251	3,6	24
2018	136	4,8	8,6	38	266	3,9	11

Таблица 3

#### Показатели количества CD4 + Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки в динамике ВИЧ инфекции

Год	CD4 + Т-лимфоциты	Вирусная нагрузка
2008	746 клеток/мкл	
2009	610	
2010		18 918 РНК копий ВИЧ от 13.03.2010
2012	731	
2013	717 от 22.02.2013	
2016	404 от 16.03.2016	27 237 РНК копий ВИЧ от 18.03.16
2017	404 от 16.03.2017	
2018	410 от 14.12.18	444 954 РНК копий ВИЧ от 17.12.2018
2020	440 кл\мкл — от 17.06.20	612 272 РНК копий ВИЧ от 17.06.2020

алы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием.

6. Fortin E., Heller H. M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection // *Neurol Clin Pract.* 2019, Jun; 9 (3): e19-e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.

7. Шилов, И.С. Синдром приобретенного иммунодефицита человека и онкологические заболевания / И.С. Шилов // *Успехи современного естествознания.* — 2011. — № 8. — С. 143–144.

8. Федяева, О.Н. Факторы риска неприверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и способы их выявления / О.Н. Федяева, Н.А. Сирота // *Медицинский совет.* — 2014. — № 7. — С. 30–33.

9. Reddenna L, Basha SA, Gopal DV, Krishna TR. Highly Active antiretroviral Therapy: Incidence of Adverse Drug Reactions. *International Journal of Allied Medicinal Sciences and Clinical Research.* 2013 (1): 25–30.

10. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud\_Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27:1403–12.

11. Johnston SS, Juday T, Esker S, et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. Medicaid HIV patients on atazanavir or darunavir-based antiretroviral therapy. *Value Health.* 2013;16(2):418–425.

12. Юлдашева, Н.Ю. Роль мутации хемокинового рецептора CCR5 в развитии клинической картины СПИД / Н.Ю. Юлдашева [и др.] // *Медицинская иммунология.* — 2001. — № 2. — С. 246.

#### References

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство / Под ред. В.В. Покровского. М.: GJeOTAR-Media; 2013.

2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Жухлика, Ю. Я. Венгерова. 2-е, переработанное и дополненное. М.: GJeOTAR-Media, 2018. 1104 с.

3. Klinicheskij protokol diagnostiki i lechenija VICH-infekcii u vzroslyh. 2017. 31 s.

4. Sluchaj smerti ot cirroza pečeni bol'noj s VICH-infekciej i infil'trativnym tuberkulezom legkih. Babaeva I.Ju., Avdeeva M.G., Shevchenko N.P., Kulagin V.V., Chumachenko G.V., Adamchik N.Ju. *Jepidemiol. i infekc. bol.* 2013; (1): 49–54.

5. Tuberkulez u VICH-inficirovannyh v Krasnodarskom krae. V kn.: *Social'no znachimye i osobo opasnye infekcionnye zabolevanija.* Bystrickij D.A., Topol'skaja S.V., Bakulkina O.G., Hasanov H.A., Kulagin V.V., Gorodin V.N., Shevchenko N.P. *Materialy III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem.*

6. Fortin E., Heller H. M., Lyons J., Prasad S. Bilateral optic neuritis from acute HIV infection // *Neurol Clin Pract.* 2019, Jun; 9 (3): e19-e21. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000583.

7. Shilov I.S. Sindrom priobretennogo immunodeficitnogo čeloveka i onkologičeskie zabolevanija. *Uspėhi sovremennogo estestvoznanija,* 2011; (8): 143–4. URL:

8. Fedjaeva O.N. Faktory riska nepriverzhennosti antiretrovirusnoj terapii u bol'nyh VICH-infekciej i sposoby ih vyjavlenija / O.N. Fedjaeva, Sirota H.A. // *Medicinskij sovet.* Moskva, 2014. -№ 7.-S. 30-33.

9. Reddenna L, Basha SA, Gopal DV, Krishna TR. Highly Active antiretroviral Therapy: Incidence of Adverse Drug Reactions. *International Journal of Allied Medicinal Sciences and Clinical Research.* 2013 (1): 25–30.

10. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud\_Thery F, Shaffer N, et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27:1403–12.

11. Johnston SS, Juday T, Esker S, et al. Comparative incidence and health care costs of medically attended adverse effects among U.S. Medicaid HIV patients on atazanavir- or darunavir-based antiretroviral therapy. *Value Health.* 2013;16(2):418–425.

12. Juldasheva N.Ju., Zaljalieva M.V, Davidjan M.I., Ruzybakiev RM Rol' mutacii hemokinovogo receptora CCR5 v razvitii kliničeskoj kartiny SPID. *Medicinskaja immunologija,* 2001,N 2, c.246.

#### Авторский коллектив:

*Ахмеджанова Зульфия Исмаиловна* — ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии иммунитета Института иммунологии и геномики человека; тел.: +998-71-243-44-75, e-mail: doc.zulfiya@bk.ru

*Урунова Дилбар Махмудовна* — доцент кафедры эпидемиологии Института усовершенствования врачей; тел.: +998-90-925-38-02, e-mail: d.urunova@yandex.com

*Залялиева Марьям Валиахмедовна* — заведующая лабораторией физиологии иммунитета Института иммунологии и геномики человека; тел.: +998-90-316-10-48, e-mail: zalyalmaryam@mail.ru

## ХРОНИКА

**19–21 мая 2021 г.** в формате интерактивной онлайн-трансляции в режиме реального времени на онлайн-платформе [www.easid.micropartner.ru](http://www.easid.micropartner.ru) состоялась **VII внеочередной Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням.**

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга; Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области; Детский научно-клинический центр инфекционных болезней.

ООО «Медицинские конференции»; Технический организатор — ООО «Майс Партнер».

В работе Конгресса приняло участие более 1900 врачей различных специальностей из 274 городов России, а также специалисты ближнего и дальнего зарубежья из 25 стран: России, Узбекистана, Казахстана, Беларуси, Киргизии, Украины, Молдовы, Латвии, Армении, Чехии, Грузии, Азербайджана, США, Таджикистана, Германии, Австрии, Финляндии, Великобритании, Индии, Монголии, Непала, Объединённых Арабских Эмиратов, Румынии, Франции, Чили.

В работе Конгресса приняло участие более 1900 врачей различных специальностей из 274 городов России, а также специалисты ближнего и дальнего зарубежья из 25 стран: России, Узбекистана, Казахстана, Беларуси, Киргизии, Украины, Молдовы, Латвии, Армении, Чехии, Грузии, Азербайджана, США, Таджикистана, Германии, Австрии, Финляндии, Великобритании, Индии, Монголии, Непала, Объединённых Арабских Эмиратов, Румынии, Франции, Чили.

Большую часть аудитории Конгресса составили врачи по специальности «Инфекционные болезни». Однако междисциплинарный подход к формированию научной программы позволил привлечь и докторов других специальностей: аллергологов-иммунологов, анестезиологов-реаниматологов, бактериологов, неврологов, терапевтов, педиатров, пульмонологов, фтизиатров, эпидемиологов.

Научная программа Конгресса была рассчитана на 3 дня и включала в себя одно пленарное заседание, 19 симпозиумов и семинаров, 5 лекции и свободную сессию.

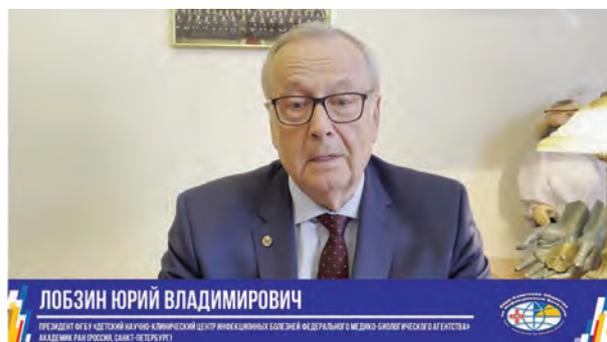
В рамках научной программы были прочитаны 73 устных доклада, а также на главной странице трансляции был организован виртуальный зал

для 33 постерных докладов. Во время трансляции Конгресса была предусмотрена возможность для взаимодействия спикеров и врачей, участвующих в мероприятии в онлайн-режиме.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные и зарубежные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Волгограда, Иркутска, Владивостока, Рязани, Челябинска, Кирова, Омска, Кольцово, Екатеринбург, Барнаула, Ташкента, Оболенска, Алматы, Шымкента, Вены.

Программа VII внеочередного онлайн Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням была аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 6 образовательных единиц (кредитов) за каждый день участия, которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие Конгресса состоялось 19 мая 2021 г. в 10 часов (время московское). В рамках церемонии открытия с приветственной речью к участникам обратились: президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней академик РАН профессор Лобзин Юрий Владимирович, исполнительный директор Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням Лебедев Михаил Федорович, вице-президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Волжанин Валерий Михайлович



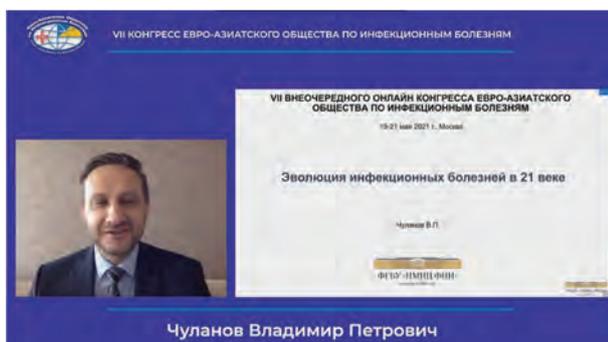
Научная программа первого дня Конгресса состояла из 1 пленарного заседания, 4 симпозиумов, 4 тематических семинаров и 3 лекций.

В рамках пленарного заседания прозвучали доклады:

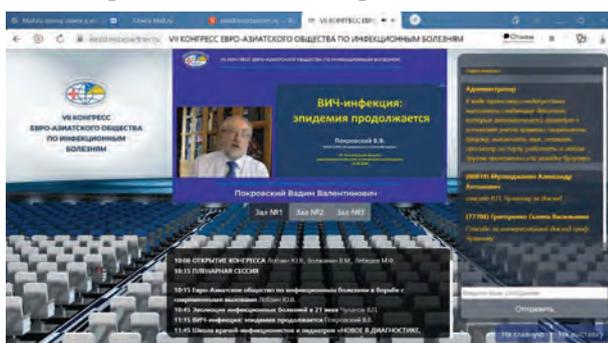
– Лобзин Ю.В. – «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням в борьбе с современными вызовами»;



– профессор Чуланов В.П. «Эволюция инфекционных болезней в XXI веке»;



– академик РАН профессор Покровский В.В. «ВИЧ-инфекция: эпидемия продолжается»;



По окончании пленарной сессии научная программа первого дня продолжилась в трех залах в формате симпозиумов и тематических семинаров, на которых были рассмотрены следующие вопросы:

– мультидисциплинарный подход к профилактике и лечению ОРВИ, в том числе коронавирусной инфекции COVID-19;  
– актуальные микозы и тактика выбора антимикотической терапии;  
– врожденные инфекции;

– модуляция врожденного иммунитета при инфекции и вакцинации;  
– новые возможности в патогенетической терапии и профилактике COVID-19;  
– вирусные гепатиты;  
– особенности респираторного сезона 2021/2022: к чему готовиться;



– дифференциальная диагностика нейроинфекций;  
– иммунопрофилактика сегодня;  
– грипп и ОРЗ.

Во второй день Конгресса в трех залах состоялись 9 тематических семинаров и 2 лекции:

– COVID-19 (1): особенности ведения пациентов в амбулаторных условиях и при развитии осложнений;  
– COVID-19 (2): особенности течения у коморбидных пациентов;  
– грипп и ОРЗ (2);  
– ВИЧ-инфекция;  
– микробиота человека;  
– паразитозы;  
– иммунологические механизмы защиты от инфекций;  
– острые кишечные инфекции.

Также во второй день состоялось общее собрание членов Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, на котором на новый трехлетний срок президентом Общества единогласно избран академик РАН Юрий Владимирович Лобзин.

В третий день Конгресса в двух залах было проведено 2 семинара и свободная сессия докладов, в рамках которых были освещены актуальные для медицинских специалистов вопросы.

По окончании научных заседаний состоялась церемония закрытия конференции: были подведены итоги постерной сессии и Конгресса в целом.

VII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням состоялся в формате интерактивной онлайн-трансляции в режиме реального времени. Онлайн-трансляция Конгресса осуществлялась на онлайн-платформе, размещенной по ссылке: easid.micropartner.ru. Для получения доступа на онлайн-платформу слушателям необхо-



димо было пройти предварительную регистрацию. Участники, которые не успели пройти предварительную регистрацию, имели возможность зарегистрироваться непосредственно на онлайн-платформе мероприятия.

Онлайн-платформа Конгресса была организована в 3D-формате. На главной странице находилась виртуальная стойка регистрации, информационные стенды, в котором размещались материалы Конгресса, программа мероприятий и информация по аккредитации.

Также на главной странице были размещены виртуальная комната постерных докладов, стенды научного и технического организаторов, стенд технической поддержки и экран с приветственным обращением к участникам Конгресса от президента Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням Лобзина Юрия Владимировича.

После регистрации участникам был открыт доступ в зону виртуальной выставки и лекционных залов.



Во время проведения Конгресса участникам предоставлялась возможность задавать вопросы модераторам и докладчикам в режиме реального времени в чате, ответы на которые они получали в дискуссиях по окончании каждого симпозиума.

В течение шести месяцев подготовки к мероприятию на сайтах [proeasid.ru](http://proeasid.ru) и [micerpartner.ru](http://micerpartner.ru) размещались актуальные материалы и информация о Конгрессе.



В соответствии с параметрами целевой аудитории Евро-Азиатским обществом по инфекционным болезням и техническим организатором «Mice Partner» были произведены информационные e-mail- и sms-рассылки, адресованные зарегистрированным и потенциальным участникам мероприятия. Количество адресов – 19 199. В рассылки были включены логотипы и указан статус компаний, которые приняли участие в онлайн-трансляции Конгресса.

В рамках Конгресса была организована виртуальная выставка ведущих фармацевтических компаний и информационных партнеров, которая явилась украшением и неотъемлемой частью мероприятия.

Участие в выставке приняли 11 компаний: ООО «Фирн М» – генеральный партнер; АО «Валента Фарм» – главный спонсор; ООО «НПО Петровакс Фарм» – главный спонсор; ООО «НИАРМЕДИК ФАРМА» – партнер; ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг» – спонсор; АО «Р-Фарм» – спонсор; ООО «НТФФ «ПОЛИСАН» – спонсор; ООО «ЭббВи» – спонсор; АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» – ко-спонсор; ООО «ФОРТ» – ко-спонсор; ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора – участник.

Организационный комитет благодарит за поддержку Партнеров и Спонсоров, а так же всех участников Конгресса, который сделали его заметным научным событием для Евро-Азиатского медицинского сообщества.

*Подготовил канд. мед. наук Волжанин В.М.*

24–26 мая 2021 г. в Москве состоялся XIII Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы». В рамках Конгресса были проведены IV Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных» и VI Всероссийский симпозиум «Папилломавирусная инфекция и рак: эпидемиология, диагностика, вакцинопрофилактика».

Мероприятие организовано Национальным научным обществом инфекционистов, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и научными учреждениями Роспотребнадзора – Центральным НИИ эпидемиологии, Ставропольским научно-исследовательским противочумным институтом и Санкт-Петербургским НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера при поддержке Министерства здравоохранения РФ и Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.

2021 г. в России объявлен Годом науки и технологий, что должно содействовать укреплению научного потенциала страны. Вызовы пандемии коронавирусной инфекции показали огромную значимость этой отрасли, а одной из важных задач сегодняшнего дня стало обеспечение биобезопасности государства и оперативное реагирование на биологические угрозы. Эти вопросы стали не только темой мая в ежемесячном календаре Года науки, но и красной нитью проходят через всю научную программу Конгресса по инфекционным болезням.

Проблемы инфекционной патологии и сегодня не утрачивают своей актуальности, несмотря на все достижения мировой науки. Благодаря усилиям ученых, распространенность многих инфекционных заболеваний постепенно снижается. В то же время процесс глобального развития человечества ставит новые, все более сложные задачи, которые предстоит решить мировому научному сообществу. Об этом постоянно говорил великий отечественный ученый, инфекционист и эпидемиолог, академик РАН Валентин Иванович Покровский, на протяжении почти полувека возглавлявший Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. В.И. Покровский внес огромный вклад в сферу инфектологии и эпидемиологии, именно он выстраивал линию борьбы и защиты населения от инфекций, которые приходили в нашу страну. Вопросы, связанные с пандемией коронавирусной инфекции, ученый также держал в поле зрения и внимания, а его мысли и предположения на тему возможного развития ситуации и мер профилак-

тики легли в основу самых первых решений, которые принимались в РФ.

Конгресс открылся Мемориальным заседанием памяти В.И.Покровского, на котором ученики и соратники Валентина Ивановича Покровского с большой теплотой и глубокими чувствами отдали дань уважения, памяти и преклонения этому великому Человеку, Ученому, Учителю (академику РАН Ющук Н.Д., Малеев В.В., Стародубов В.И., Лобзин Ю.В., Тутельян В.А., Брико Н.И. и др.). Это заседание задавало деловой тон всем дальнейшим научным заседаниям и дискуссиям, а также определило ключевую повестку дня – обеспечение санитарно-биологического благополучия населения и создание условий для предотвращения дальнейших биологических угроз.



Одной из главных тем Конгресса стала пандемия новой коронавирусной инфекции, которой был посвящен целый ряд научных секций и заседаний. Ученые получили возможность поделиться знаниями об особенностях вируса SARS-CoV-2 и обменяться личным опытом борьбы с пандемией. В ходе выступлений и дискуссий было высказано единодушное мнение о важности широкой вакцинации населения против коронавирусной инфекции как залого скорейшей победы над ней.

В обширной программе Конгресса нашли отражение такие актуальные темы здравоохранения, как современные возможности оценки эпидемиологических рисков, проблемы применения противовирусной и антибактериальной терапии, профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета, взаимосвязь экологии и эволюции зоонозных инфекций. Важное место в повестке дня заняли симпозиумы, затрагивающие вопросы инновационных методов диагностики социально значимых инфекций, последние тенденции терапии и профилактики различных заболеваний.

В Конгрессе приняли участие руководители и ведущие ученые-инфекционисты и эпидемиологи страны А.В. Горелов, В.В. Малеев, В.В. Покровский, Г.М. Кожевникова, Ю.В. Лобзин, В.В. Никифоров, В.Б. Белобородов, В.А.Петров, А.А. Суздальцев, И.В. Малов, К.А. Аитов, В.В. Кутырев А.А. Тотолян, Д.А. Валишин, А.И. Симакова, Д.А. Лиознов и многие другие деятели российской и мировой науки. Всего участниками конгресса (с учетом онлайн-участия) стали свыше 13 тысяч человек.

В рамках Конгресса состоялось общее собрание членов Национального научного общества инфекционистов. Председательствовал на собрании профессор Петров В.А. Одним из кардинальных вопросов, рассмотренных и решенных на этом собрании, был вопрос о названии организации. После дискуссии было решено назвать организацию «Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням».

На Конгрессе работала выставка, участие в которой приняли более 50 компаний, среди них производители фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имел большой успех и вызвал широкий общественный резонанс, что еще раз подчеркивает огромную значимость санитарно-эпидемиологической и инфекционной службы в современных условиях. Состоявшаяся плодотворная научная дискуссия по актуальным вопросам станет фундаментом для выработки конкретных направлений по совершенствованию эпиднадзора с учетом международного и отечественного опыта и придаст новый творческий импульс в решении поставленных задач.

*Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин*

## XII ВСЕРОССИЙСКИЙ ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА 11-12 октября 2021

**11-12 октября 2021 года** запланировано проведение XII Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»

Форма проведения Конгресса (онлайн или очное участие + онлайн трансляция) будет определена в зависимости от эпидемической обстановки и распоряжений органов исполнительной власти

Во время работы конгресса будут рассмотрены следующие научные направления:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии.
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей;

- Нейроинфекции;
- Вирусные инфекции;
- Бактериальные инфекции;
- Паразитарные болезни;
- Микозы;
- Госпитальная инфекция;
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия;
- Врожденные инфекции;
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей.

С дополнительной информацией о Конгрессе можно ознакомиться на сайтах:  
[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru) [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru)

## ПАМЯТИ Л.П. ЗУЕВОЙ

**17 июня 2021 г.** скончалась **Людмила Павловна Зуева** — заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии им. И.И. Мечникова, главный внештатный эпидемиолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, член Правления НП «НАСКИ».

Людмила Павловна Зуева родилась 16 февраля 1939 г. в Харьковской области. В 1962 г. окончила Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт. С 1969 по 1991 г. прошла путь от аспиранта до заведующей кафедрой эпидемиологии. В 1995 г. была назначена главным эпидемиологом комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, а впоследствии и главным внештатным специалистом эпидемиологом Северо-Западного федерального округа. Людмила Павловна являлась выдающимся эпидемиологом, который сочетал в себе огромный опыт практической работы и научно-исследовательской деятельности. Продолжительное время являлась проректором по последипломному образованию СПбГМА им. И.И. Мечникова, трудилась в должности декана медико-профилактического факультета СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Людмила Павловна много лет работала в области эпидемиологии и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, являлась создателем первой в России Санкт-Петербургской школы госпитальных эпидемиологов. Людмила Павловна воспитала целую плеяду специалистов высшей квалификации по вопросам профилактической медицины и эпидемиологии. Она является автором многих фундаментальных трудов, методических и учебных пособий, статей по широкому кругу вопросов эпидемиологии. Под руководством профессора Л.П. Зуевой активно начала развиваться молекулярная эпидемиология. Была создана и успешно функционирует школа специалистов по изучению антибактериальных



свойств бактериофагов в условиях глобального роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Высокие достижения в области госпитальной эпидемиологии позволили стать кафедре эпидемиологии ресурсным центром глобальной сети ВОЗ по профилактике и контролю инфекций.

Людмила Павловна была человеком большого творческого потенциала, огромных организаторских способностей, глубокий теоретик и практик эпидемиологии. Её беспокойность, неудовлетворенность существующим положением дел в госпитальной эпидемиологии, желание и стремление изменить ситуацию к лучшему стали одним из факторов, способствующих созданию Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Уход Людмилы Павловны — это большая утрата не только для ее семьи и коллег, но и для всей российской науки и медицины.

Светлая память о Людмиле Павловне навсегда сохранится в сердцах ее коллег и соратников.

*Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»*

## 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](http://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](http://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. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

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

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных 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, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; 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 / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

#### Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

**Ссылки на интернет-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, Gerds 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 vozбудiteley 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](mailto:gusevden-70@mail.ru) или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru).

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).