

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 13 №4, 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, №4, 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 Мусабаяев 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. Vilnits A.A.

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

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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

M.D. professor 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. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д., тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Бабаченко И.В., Козырев Е.А., Шарипова Е.В., Орлова Е.Д., Тянь Н.С.*
Респираторные вирусные инфекции в поражении нижних дыхательных путей (обзор литературы).....5
- Климко Н.Н., Шадривова О.В.*
Инвазивный аспергиллёз при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19).....14

Оригинальное исследование

- Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Юдин А.Л.*
Антибиотик-ассоциированный колит у пациентов с COVID-19 – от визуализации к диагнозу25
- Мазус А.И., Влацкая Ю.Ф., Набиуллина Д.Р.*
Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД35
- Ермоленко К.Д., Конев А.И., Ермоленко К.Ю., Лобзин Ю.В.*
Предикторы тяжелых форм ротавирусной инфекции у детей.....43
- Леонова Г.Н.*
Особенности взаимодействия высоко- и низковирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа с лейкоцитами крови человека51
- Козлов К.В., Ратникова А.К., Гриневиц В.Б., Кравчук Ю.А., Миклуш П.И.*
Микробиота и кишечная проницаемость как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19)57
- Мирзоев Н.Т., Сидорчук С.Н., Буланьков Ю.И., Касьяненко К.В.*
Современные представления о роли β -гемолитического стрептококка группы А при остром тонзиллите66
- Останкова Ю.В., Семенов А.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Хуйнх Хоанг Кханх Тху, Эсауленко Е.В., Толоян А.А.*
Энтеральные вирусные гепатиты в Южном регионе Социалистической Республики Вьетнам72

Эпидемиология

- Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина А.В., Ермаков А.В., Соломащенко Н.И., Ковальчук И.В., Василенко Е.А., Романенко Е.Н., Зволиборская А.В., Рябых А.В., Дмитриенко Л.И., Межлумян Н.А., Шарова А.А., Ветров В.В., Толоян А.А.*
Характеристика популяционного иммунитета среди населения Ставропольского края на фоне эпидемии COVID-1979

CONTENTS

Review

- Babachenko I.V., Kozyrev E.A., Sharipova E.V., Orlova E.D., Tian N.S.*
Respiratory viral infections in the lower respiratory tract failure (Literature review)5
- Klimko N.N., Shadrivova O.V.*
Invasive aspergillosis a complication severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19)14

Original Research

- Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganesyana A.A., Yudin A.L.*
Antibiotic-associated colitis in patients with COVID-19 – from imaging to diagnosis25
- Mazus A.I., Vlatshkaya Yu.F., Nabiullina D.R.*
The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection35
- Ermolenko K.D., Konev A.I., Ermolenko K.Yu., Lobzin Yu.V.*
Predictors of severe forms of rotaviral infection in children43
- Leonova G.N.*
Peculiarities of interaction of high and low virulent strains of tick-borne Encephalitis virus of the Far Eastern subtype with human blood leukocytes51
- Kozlov K.V., Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Miklush P.I.*
Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19)57
- Mirzoev N.T., Sidorchuk S.N., Bulan'kov Yu.I., Kas'janenko K.V.*
Modern understanding about the role of group A β -hemolytic streptococcus in acute tonsillitis66
- Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Huynh Hoang Khanh Thu, Esaulenko E.V., Totolian A.A.*
Enteric viral hepatitis in the Socialist Republic of Vietnam (Southern Vietnam)72

Epidemiology

- A.Yu. Popova, E.B. Ezhlova, A.A. Melnikova, V.S. Smirnov, L.V. Lyalina, A.V. Ermakov, N.I. Solomashchenko, I.V. Kovalchuk, E.A. Vasilenko, E.N. Romanenko, A.V. Zvoliborskaya, A.V. Ryabykh, L.I. Dmitrienko, N.A. Mezhlumyan, A.A. Sharova, V.V. Vetrov, A.A. Totolian*
Characteristic of herd immunity among the population of Stavropol region amid the COVID-19 epidemic79

<i>Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Даниленко Д.М.</i>	<i>Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Danilenco D.M.</i>
Влияние путей распространения эпидемий гриппа по территории России на особенности эпидемического процесса в различных федеральных округах90	Influence of the ways of spreading influenza epidemics across the territory Russia on the peculiarities of the epidemic process in various Federal districts90
<i>Зобов А.Е., Кузин А.А., Макиев Р.Г., Зобова А.А.</i>	<i>Zobov A.E., Kuzin A.A., Makiev R.G., Zobova A.A.</i>
Методические подходы к прогнозированию заболеваемости в военных образовательных организациях100	Methodological approaches to morbidity forecasting in military educational organizations.....100
<i>Бичурина М.А., Железнова Н.В., Шарова А.А.</i>	<i>Bichurina M.A., Zheleznova N.V., Sharova A.A.</i>
Корь и краснуха на Северо-Западе России на этапе их элиминации106	Measles and rubella in the North-West of Russia in period of elimination.....106
Фаркоэкономика	Farcoeconomics
<i>Рудакова А.В., Вильниц А.А., Харит С.М., Лобзин Ю.В.</i>	<i>Rudakova A.V., Vilnits A.A., Kharit S.M., Lobzin Yu.V.</i>
Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в РФ113	Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation113
Обмен опытом	Experience exchange
<i>Кольцова О.В.</i>	<i>Koltsova O.V.</i>
Психологическая помощь ВИЧ-инфицированным пациентам в Санкт-Петербургском центре СПИД: история и современность121	Psychological care for HIV-infected patients at the St. Petersburg AIDS Center: history and the present time121
Клинический случай	Clinical Case
<i>Алексеева Т.М., Исабекова П.Ш., Топузова М.П., Скрипченко Н.В.</i>	<i>Alekseeva T.M., Isabekova P.Sh., Topuzova M.P., Skripchenko N.V.</i>
Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19)127	New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19)127
Хроника133	Chronicle133
Перечень статей за 2021 год140	List of Papers, 2021140
Правила для авторов146	Instruction to autor146

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ В ПОРАЖЕНИИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Бабаченко^{1,2}, Е.А. Козырев¹, Е.В. Шарипова¹, Е.Д. Орлова¹, Н.С. Тянь¹

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

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

Respiratory viral infections in the lower respiratory tract failure (Literature review)

I.V. Babachenko^{1,2}, E.A. Kozyrev¹, E.V. Sharipova¹, E.D. Orlova¹, N.S. Tian¹

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

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

Резюме

Резкий рост вирусных пневмоний на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 требует большего внимания к изучению роли вирусов в поражении нижних дыхательных путей, в том числе их этиологического значения в развитии внебольничной пневмонии. Современные возможности лабораторной диагностики не только позволяют выявлять и изучать респираторные вирусы, но и помогают дифференцировать активную вирусную инфекцию как причину заболевания нижних дыхательных путей от вирусоносительства. В обзоре дано описание эпидемиологических и клинических особенностей наиболее актуальных или менее изученных пневмотропных вирусных инфекций у детей (респираторно-синцитиальной, аденовирусной, бокавирусной, метапневмовирусной), в том числе их роли в этиологии пневмонии у детей. Понимание вирусной этиологии пневмонии у детей позволит снизить антибактериальную нагрузку, что будет способствовать уменьшению побочных явлений химиотерапии и замедлит возникновение резистентных к противомикробным препаратам штаммов бактерий.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, вирусные пневмонии, дети.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют серьезную проблему для здравоохранения в связи с их высоким и часто все-сезонным распространением, максимальными показателями регистрации и высокими экономическими потерями. В 2019 г., по данным государственного доклада, в Российской Федерации (РФ) было зарегистрировано более 29 млн случаев острой респираторной инфекции, что составило более 90% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней [1]. Экономический ущерб от ОРВИ составил 518 428 786 500 рублей (80% от экономических потерь от всех инфекционных и паразитарных заболеваний) [1]. Наибольшее количество случаев заболеваний ОРВИ приходится на детей до 17 лет, до 71,6% от общего числа в 2019 г., при этом пока-

Abstract

The sharp increase in viral pneumonia against the background of the pandemic of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 requires more attention to the study of the role of viruses in damage to the lower respiratory tract, including their etiological significance in the development of community-acquired pneumonia. Modern possibilities of laboratory diagnostics make it possible not only to identify and study respiratory viruses, but also to help differentiate active viral infections as a cause of lower respiratory tract disease from virus carriers. The review describes the epidemiological and clinical features of the most relevant or less studied pneumotropic viral infections in children (respiratory syncytial, adenovirus, bocavirus, metapneumovirus), including their role in the etiology of pneumonia in children. Understanding the viral etiology of pneumonia in children will reduce the antibacterial load, which will help to reduce the side effects of chemotherapy and slow the emergence of antimicrobial-resistant bacterial strains.

Key words: acute respiratory viral infections, viral pneumonia, children.

затель заболеваемости у детей в 2,4–2,9 раза превышает общий уровень [1]. В 2020 г. общий уровень зарегистрированных случаев ОРВИ в РФ вырос, вероятно, за счет легких форм новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), которая протекала в форме острой респираторной инфекции и в ряде случаев не подтверждалась исследованием мазков в полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 2020 г. зарегистрировали более 33 млн случаев ОРВИ, причем рост показателей заболеваемости преимущественно был за счет взрослого населения (11,2%), у детей в возрасте до 17 лет, напротив, показатели заболеваемости снизились на 17,5%, а у детей до 14 лет – на 19,2%, что отражает эпидемическую ситуацию в стране и преимущественное вовлечение в пандемию взрослого населения.

Заболеваемость гриппом в 2019 г. составила 37,31 на 100 тыс. населения, причем среди детей до 17 лет она составила 95,92 на 100 тыс. населения, а у возрастной группы 1–2 лет – 176,64. Грипп в сезоне 2018–2019 гг. был обусловлен одновременной циркуляцией штаммов вируса гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и в меньшей степени гриппа B. В 2019 г. было зарегистрировано 166 случаев летального исхода при гриппе, из которых 15 – среди детей до 17 лет. В этиологической структуре летальных случаев преобладал грипп, вызванный штаммом гриппа A(H1N1)pdm09. Как и ранее неоднократно отмечалось, летальные исходы от гриппа имели место у детей и взрослых при отсутствии вакцинации в соответствующий эпидемический сезон, при позднем обращении за медицинской помощью (позднее 3-х суток заболевания) и отсутствии противовирусной терапии, а также у пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном [2].

Особенно показателен рост регистрации пневмоний, учет заболеваемости которыми ведется в РФ с 2012 г. В 2019 г. заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) составила 518,9 на 100 тыс. населения, что выше средней заболеваемости за период 2014–2018 гг. (401,7 на 100 тыс.), при этом доля детей до 17 лет составила 38%, а максимальный показатель наблюдался у детей 1–2 лет (1622 на 100 тыс.). В 2019 г. зарегистрировано 5484 случая смерти от внебольничной пневмонии, из них у детей до 17 лет – 83 случая [1]. В 2020 г. уровень заболеваемости внебольничной пневмонией, в целом, вырос в 3,6 раз, причем у детей до 17 лет – снизился на 38,6%. В Санкт-Петербурге в 2020 г. количество внебольничных пневмоний выросло в 6,73 раз с 14 586 случаев до 98 815. Рост произошел за счет лиц старше 18 лет и преимущественно за счет вирусных пневмоний (в 1000 раз). В 2019 г. в городе была зарегистрирована 21 вирусная пневмония, в 2020 г. – 38 834 случая (показатель заболеваемости – 0,39 в 2019 году против 721,3 на 100 тыс. населения в 2020 г.). У детей до 17 лет количество вирусных пневмоний увеличилось с 14 до 287 (в 20 раз). Количество бактериальных пневмоний у детей уменьшилось в 1,5 раза, в том числе пневмококковых, однако отмечено двукратное увеличение числа микоплазменных пневмоний, преимущественно за счет детей до 17 лет: со 158 в 2019 г. (140 у детей) до 315 в 2020 г. (279 у детей). Рост вирусных пневмоний в период пандемии, несомненно, был обусловлен этиологически нерасшифрованными заболеваниями, в большинстве случаев обусловленных SARS-CoV-2 у взрослых. У детей вирусная пневмония нередко ассоциируется с целым рядом респираторных вирусных инфекций: респираторно-синцитиальной, метапневмовирусной, бокавирусной, реже адено-

вирусной и др. Пандемия доказала необходимость не только этиологической верификации вирусных поражений нижних дыхательных путей, но и совершенствования диагностического алгоритма, что позволяет, особенно при респираторных инфекциях негриппозной этиологии, имеющих общие клинические проявления с легкими формами COVID-19 у детей, своевременно проводить противоэпидемические мероприятия и не использовать антибактериальную терапию, традиционно применяемую при бактериальных пневмониях.

Исследования последних лет показывают важную роль вирусов как непосредственных возбудителей пневмонии: в качестве единственного патогена они вызывают 13–50% случаев заболевания и 8–27% случаев в составе вирусно-бактериальных ассоциаций [3, 4]. Частота обнаружения респираторных вирусов у больных внебольничными пневмониями носит выраженный сезонный характер и во многом зависит от возраста пациента, а также его иммунного статуса. Принято выделять первичную вирусную пневмонию (характеризуется непосредственным вирусным поражением легких) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может быть самостоятельным поздним осложнением ОРВИ или сочетаться с первичным вирусным поражением легких [5].

На протяжении десятилетий предпринимались попытки отличать вирусную и бактериальную природу пневмоний на основании клинико-эпидемиологических данных [6], рутинных гематологических тестов (таких как уровень лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови) [7], инструментальных методов (рентгенография органов грудной клетки) [8], однако ни один из тестов не оказался достаточно надежным, учитывая трудности микробиологического или вирусологического подтверждения диагноза.

Поражение нижних дыхательных путей (НДП), в том числе вирусная пневмония, могут быть обусловлены различными вирусами и их сочетаниями. В настоящее время патогенез вирусных пневмоний изучен недостаточно полно. Большинство актуальных респираторных вирусов реплицируются в эпителии верхних дыхательных путей, где они могут выявляться и у здоровых людей, детей и взрослых, однако вирусная нагрузка, выявляемая с помощью метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ), значительно меньше при их «здоровом» носительстве [3]. В связи с этим изучения требуют не только отдельные вирусы, поражающие НДП, в том числе легкие, но и лабораторные и инструментальные методы, позволяющие выявлять вирусную этиологию заболевания.

Все респираторные вирусы тропны к эпителию дыхательных путей, но не каждый из них пора-

жает нижние дыхательные пути [9]. Доказанной причиной бронхита, бронхиолита и пневмонии у детей раннего возраста является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) [10, 11]. Роль других респираторных вирусов продолжает активно изучаться. Считают, что у детей первых 3 месяцев жизни большинство случаев пневмонии этиологически обусловлены вирусами: цитомегаловирусом (ЦМВ) в структуре врожденной цитомегаловирусной инфекции, РСВ, реже (у детей старше 1 месяца) — РСВ, вирусом парагриппа, риновирусом, аденовирусом, метапневмовирусом [4, 12]. У детей от 4 месяцев до 6 лет вирусы также вызывают поражение легких в 65% случаев, причем самыми частыми возбудителями также оказываются РСВ, вирус парагриппа и риновирусы [13]. У детей этой возрастной группы, особенно страдающих повторными (рекуррентными) респираторными инфекциями, нередко выявляют и герпес-вирусы (ЦМВ, вирус Эпштейна — Барр и др.), а также сочетания с бактериальными возбудителями [13, 14]. У больных в возрасте старше 7 лет в качестве возбудителей пневмонии чаще регистрируют атипичные (*M. pneumoniae*) и типичные бактериальные патогены (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, реже — *C. psittaci* и *Legionella pneumophila* (у подростков старше 15 лет) [15, 16].

Наибольшую актуальность и признание пульмонологов проблема вирусных поражений легких приобрела в 2009 г. на фоне пандемии гриппа А(H1N1)pdm09, которая выявила его тяжелое и негладкое течение с развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и летальные исходы у пациентов вследствие тяжелого вирусного поражения легких, осложненного острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) в первые 3–4 суток от начала заболевания, тяжелым гипоксическим поражением ЦНС, миокарда и других органов и систем [17]. У детей летальные исходы от гриппа в период пандемии 2009 г. не отмечались, но имели место в более поздний период (в 2015–2016 гг.), когда в этиологической структуре гриппа снова начал преобладать вирус гриппа А(H1N1)pdm09, характеризующийся выраженной пневмотропностью. Одной из причин летальных исходов у большинства детей была тяжелая вирусная пневмония, осложненная ОРДС [2].

Наиболее частой причиной поражения НДП у детей раннего возраста является респираторно-синцитиальный вирус [4, 12, 18, 19, 20]. У 87% детей в возрасте до 1 года и у всех детей до 3 лет выявляют специфические антитела к РСВ [21]. В развивающихся странах пневмония РСВ-этиологии является второй по частоте причиной детской смертности после малярии [21]. По данным анализа 329 опубликованных и неопубликованных исследований, в 2015 г. РСВ-инфекция (РСВИ) обус-

ловила 3,2 (2,7–3,8) млн госпитализаций детей и 118 000 смертей детей первых 5 лет от заболеваний НДП [22]. РСВИ также является основной причиной младенческой и детской смертности на дому в развивающихся странах, особенно у детей с неблагоприятным преморбидным фоном [23].

В целом, в этиологической структуре вирусных поражений НДП, по данным анализа 12 зарубежных и отечественных источников за период 2005–2014 гг. А.В. Богдановой (2016), лидировали РСВ и риновирус, которые различными авторами выявлялись с частотой 11–68% и 15,7–73% соответственно [24]. Основными факторами, влияющими на частоту выявления респираторных вирусов у детей, были возраст, уровень поражения респираторного тракта, характер респираторной патологии. По данным наших предшествующих исследований, при заболеваниях НДП у детей первого года жизни рибонуклеиновая кислота (РНК) РСВ выделялась в мазках из ротоглотки у 65% пациентов, на втором году жизни — у 52%, у детей от 2 до 5 лет диагноз чаще подтверждали серологически, на основании выявления IgM к РСВ [19, 20]. Это свидетельствует о необходимости учитывать возраст детей при разработке оптимального алгоритма их обследования. Клинические проявления РСВИ также зависели от возраста: у детей до 1 года в 63% случаев регистрировали обструктивный бронхит и в 12% — бронхиолит; в возрасте от 2 до 5 лет при заболеваниях НДП — преимущественно пневмонию [20].

При проведении многоцентрового наблюдательного исследования в период 2015–2016 гг. в различных регионах РФ (Санкт-Петербург, Архангельск, Казань, Саратов), включавшего 991 ребенка первого года жизни с клиникой тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), было установлено, что в этиологической структуре ОРВИ у госпитализированных больных в 33% случаев выявляли РСВ, в 15% — риновирус, в 7% — парагрипп, в 3% — аденовирус, в 2% — метапневмовирус и бокавирус, в 1% — сезонные коронавирусы. Вирусов гриппа у детей в возрасте до 1 года не выявляли, в 37% случаев респираторных вирусов методом ПЦР выявлено не было [25].

Клиническое течение РСВИ характеризовалось достоверно ($p < 0,01$) большей частотой развития бронхиолита (29,4%) по сравнению с риновирусной инфекцией (16,3%) и парагриппом (10,0%). У младенцев с РСВИ чаще регистрировали пневмонию (23,5%) по сравнению с риновирусной инфекцией и парагриппом (20,6% и 20,0% соответственно). Больные тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) РСВ-этиологии чаще требовали лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (15,9%), чаще нуждались в кислородной поддержке (13,8%), по срав-

нению с больными с риновирусным и парагриппозным поражением НДП (в ОРИТ лечились 14,3% и 10% соответственно; респираторную поддержку получали 9,4% больных риновирусной и 10% парагриппом). Пациенты с другими ОРВИ, также значительно реже получали интенсивную терапию в условиях ОРИТ (в среднем в 12,0% случаев), что подчеркивает важность этиологической диагностики для раннего прогнозирования возможных рисков тяжелого развития ТОРИ у пациентов раннего возраста [25].

Однако в исследованиях иностранных авторов показано, что риновирус (РВ), так же, как и РСВ, занимает в мире одно из ведущих мест по частоте вызываемых им бронхитов, пневмоний и обострений бронхиальной астмы во всех возрастных группах [26–29]. Примерно 60% детей раннего возраста, переносящих риновирусную инфекцию (РВИ), развивают поражение НДП, что в ряде случаев сопровождается острой дыхательной недостаточностью и обуславливает высокую частоту госпитализаций [27–29]. Важное значение имеет РВ в развитии тяжелого бронхолита у детей первых 2 лет жизни. В работе ученых из Финляндии и США установлено развитие РВ бронхолита в 21% случаев из 1016 обследованных детей [29]. У 30–40% детей, которые перенесли тяжелый риновирусный бронхолит, в дальнейшем был отмечен высокий риск развития бронхиальной астмы [26, 29]. Кроме того, в ряде работ показано, что более 80% обострений бронхиальной астмы связаны с острой респираторной инфекцией, две трети из которой составляет РВИ [30]. РВ типа А (РВ-А) и типа С (РВ-С) являются наиболее распространенными патогенами в структуре ОРВИ у детей, в том числе с поражением НДП [27, 29, 31]. В некоторых исследованиях РВ-С выявлялся чаще по сравнению с РВ-А и РВ-В у детей, госпитализированных в стационар по поводу бронхолита или обострения бронхиальной астмы. Однако ряд других работ данной закономерности не выявил [27, 28, 31].

По данным других исследователей, у детей грудного и раннего возраста риновирусами обусловлено до 30% случаев внебольничной пневмонии, причем, в отличие от РСВИ и гриппа, риновирусная инфекция регистрируется в течение всего года с подъемами в осенний и весенний периоды [27, 32, 33].

Аденовирусы (АдВ) также вызывают в ряде случаев поражение НДП, что в развитых странах более характерно для детей старшего возраста и взрослых [34]. В развивающихся странах у детей доля пневмоний аденовирусной этиологии, по некоторым данным, составляет 4–10%, причем смертность от тяжелой нелеченной АдВ-ассоциированной пневмонии составляет до 50% [35]. Респираторные инфекции вызываются пре-

имущественно видами В (генотипы 3, 7, 11, 14, 21, 55), С (1, 2, 5, 6) и Е (4). Генотипы АдВ с 1 по 7 в настоящее время выявляют в 80% случаев заболевания аденовирусной инфекцией (АдВИ), причем самые тяжелые вирусные пневмонии ассоциированы с АдВ-3 и АдВ-7. По данным наблюдений в Северном Китае, большинство вспышек респираторных заболеваний с поражением НДП были обусловлены АдВ-3. Дети, у которых был выделен серотип АдВ-7, в 32,4% случаев переносили тяжелую пневмонию, у них отмечали более высокую потребность в госпитализации и более длительный срок пребывания в стационаре, по сравнению с теми, у кого выявляли АдВ-3 [36]. Генотипы АдВ-3 и АдВ-7 обуславливали летальные исходы у детей младше 5 лет в 16,6% и 33,3% соответственно [36]. Ретроспективный анализ детей до 12 лет, получавших лечение в одном из госпиталей в Малайзии, показал, что из 92 детей с аденовирусной пневмонией 80% были в возрасте до 2 лет, 20% переносили тяжелую пневмонию, летальность составила 5,4% [37]. У 22% развились респираторные осложнения: облитерирующий бронхолит (15,2%) и рецидивирующий бронхообструктивный синдром. Наибольшее число осложнений и летальных исходов были обусловлены 7 генотипом АдВ [37]. Тяжелые поражения НДП у детей первых 2 лет жизни могут приобретать затяжное и рецидивирующее течение с развитием новых очагов поражения. Аденовирусная пневмония, как правило, длится до 4–8 недель, в 20,6% случаев протекает в тяжелой степени тяжести, требуя респираторной поддержки и лечения в условиях ОРИТ, в 79,4% – в средней степени тяжести [36]. Неблагоприятные исходы тяжелой аденовирусной пневмонии отмечали в 84,2% случаев (летальный – 26,3%; облитерирующий бронхолит – 52,6%; рецидивирующий обструктивный синдром – 5,3%), полное выздоровление – в 15,8%. Аденовирусные пневмонии средней степени тяжести приводили к полному выздоровлению 39,7% больных, у 5,5% формировался облитерирующий бронхолит, у 1,4% – фиброзные изменения в легких, у 5,5% – рецидивирующий бронхообструктивный синдром [37].

В январе 2013 г. в Китае с помощью полногеномного секвенирования был выявлен новый тип АдВ-55, который представлял рекомбинантный вирус АдВ-11 и АдВ-14. Вирус был выявлен в том числе у детей, однако в настоящее время описаны лишь единичные случаи заболевания [37].

Частыми патогенами НДП являются метапневмовирус (МпВ) и бокавирус человека (БоВ). Клинические проявления, вызванные этими вирусами, неотличимы от других респираторных вирусных инфекций, однако они наиболее часто обуславливают поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии, бронхолита, а так-

же приводят к обострению бронхиальной астмы [38, 39]. Наиболее часто бокавирусной инфекцией болеют дети первых двух лет жизни, у которых она протекает наиболее тяжело, часто требуя лечения в ОРИТ и респираторной поддержки.

В различных странах и разных возрастных группах детей, а также в зависимости от уровня поражения респираторного тракта частота регистрации БоВ инфекции (БоВИ) существенно различается. У детей, госпитализированных с острой респираторной инфекцией НДП, она составляет от 2,7% до 12,8%; у больных детей с признаками дыхательной недостаточности (экспираторной одышкой) — от 11,3% до 19% [40, 41]. Многие отечественные и зарубежные исследователи определяют БоВ в качестве одного из лидирующих вирусных патогенов в структуре заболеваемости НДП в детском возрасте, однако вирус выделяли и у взрослых, в том числе из крови здоровых доноров [42].

Несмотря на то, что возможны случаи выявления БоВ с первых месяцев жизни, наиболее часто заболевают дети в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, после 5 лет частота выделения вируса от больных детей вновь снижается. Мальчики болеют чаще (64%), чем девочки [43]. Недоношенность, сердечно-легочная патология, бронхиальная астма могут являться факторами риска развития заболевания бокавирусной этиологии [41]. По данным китайских исследователей, среди пациентов в возрасте от 0 до 13 лет наиболее часто диагностировали пневмонию (95,79%), бронхит (3,3%) и бронхолит (0,9%) [44]. По данным Zhou J.-Y. et al. (2017), пневмонию выявляли наиболее часто, независимо от наличия монобокавирусной инфекции или сочетанной с другими респираторными вирусами (в 93% или 96,8% случаев), бронхит был диагностирован у 7,0% и 3,2%, соответственно [39]. Из 263 обследованных пациентов с подтвержденной БоВИ только у 19% детей регистрировали моноинфекцию, причем при сопоставлении клинических проявлений у детей достоверные различия установлены только в отношении детей более старшего возраста с моно-БоВИ (26,05±31,22 месяцев против 15,89± 18,92 месяцев, соответственно; $p<0,005$) [39]. По данным других авторов, формирование вирусных ассоциаций с другими респираторными вирусами отмечалось в 32,4% случаев [45]. Наиболее часто БоВ выявляли в сочетании с РС-вирусом (1,3–53%), риновирусом (3–42%), аденовирусом (2–10,3%), с меньшей частотой — с метапневмовирусом, парагриппом, гриппом А и В, коронавирусом [45]. Сочетания БоВИ с другими вирусными инфекциями, особенно с РСВИ может усугублять тяжесть и длительность течения заболевания, особенно РСВИ [44, 46]. По данным Sun H. et al. (2019), при анализе этиологии у 984 госпитализированных

пациентов раннего возраста с поражением НДП моно-БоВИ была установлена у 249 (25,3%), моно-РСВИ — у 649 (65,95%), ко-инфекция БоВ с РСВ — у 28 (2,8%), с риновирусом — у 39 (3,96%), с другими вирусами — у 19 человек (1,93%) [44]. Пневмонию достоверно чаще регистрировали при сочетанной инфекции, по сравнению с моно-БоВИ и РСВИ (75%, 44,2% и 31,3% соответственно, $p<0,001$). Длительность госпитализации при соответствующей ко-инфекции достоверно увеличивалась, по сравнению с моноинфекциями. Увеличение срока госпитализации пациентов достоверно связывали с более высокой вирусной нагрузкой ($p<0,001$), хотя на тяжесть пневмонии это не влияло [39, 44].

Исследования последних лет показали, что другим часто выявляемым патогеном у детей с поражением НДП является метапневмовирус (МпВ), частота выявления которого составляет от 10,2% до 36%, в то время как среди детей с заболеваниями верхних дыхательных путей — 1–5% [47]. Исследования, проведенные в Китае, показали, что наиболее часто при поражении НДП при метапневмовирусной инфекции, так же, как и при бокавирусной, развивается пневмония, причем достоверных различий ни в возрасте пациентов, ни в длительности госпитализации выявлено не было ($p=0,506$). Частота регистрации МпВИ составила 18,2%, что сопоставимо с БоВИ (24,1%) [39]. Различия отмечали в сезонности максимального распространения БоВИ и МпВИ: лето и зима соответственно. Отмечено также, что у детей с подтвержденной МпВИ более длительной и выраженной была лихорадка ($p=0,002$), в остальном достоверных клинических различий как между МпВИ и БоВИ, так и при ко-инфекции МпВ с другими респираторными вирусами обнаружено не было. Наиболее частым диагнозом при МпВИ с поражением дыхательных путей была пневмония, причем уровень вирусной нагрузки не влиял на ее тяжесть [39].

По данным зарубежной литературы, перенесенная в раннем возрасте метапневмовирусная инфекция с поражением НДП повышает риск развития рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с дальнейшей трансформацией в бронхиальную астму [48, 49]. У пациентов с острой метапневмовирусной инфекцией и бронхообструктивным синдромом в плазме крови повышается уровень тимусного стромального лимфопоэтина, который индуцирует выработку базофилов, повышение уровня интерлейкинов (IL) (IL-8 и IL-33), что приводит к развитию воспаления дыхательных путей, а также IL-4, индуцирующего Т-хелперный ответ 2 типа, что способствует развитию бронхиальной астмы [48, 49]. Изучается роль МпВИ в формировании бронхиальной астмы. Его выявление у детей с рецидивирующим бронхо-

обструктивным синдромом составляет 3–6%, что уступает частоте обнаружения риновирусов (28–76%) и РСВ (26–29%), которые являются признанными триггерами бронхиальной астмы, а также БоВ (5–18%), исследование исходов вызванных им заболеваний также продолжается [48].

Внедрение мультиплексной ПЦР-диагностики респираторных вирусных инфекций и их верификация привели к меньшему использованию антибиотиков, более редкому назначению рентгенографий и более строгим, длительным изоляционным мерам при вирусных инфекциях [50].

Таким образом, респираторные вирусы являются частыми патогенами, вызывающими различные поражения дыхательных путей, включая вирусную пневмонию. Зная особенности частоты распространения пневмотропных вирусов в регионе, возрастные особенности этиологии и клинических проявлений, характерную сезонность, а также возможные исходы, клиницист может использовать современные этиологические методы диагностики и визуализации, позволяющие своевременно выявить поражение легких или других отделов респираторного тракта. Внедрение мультиплексных тест-систем ПЦР позволяет быстро провести скрининг на большинство распространенных вирусов и бактерий, а ПЦР в реальном времени с количественным определением возбудителя позволит с большей вероятностью дифференцировать носительство патогена от его этиологической роли в развитии инфекционного заболевания. Верификация вирусных и бактериальных этиопатогенов позволит избежать ненужных лабораторно-инструментальных исследований, своевременно оптимизировать выбор этиотропной терапии, что снизит количество осложнений и отдаленных неблагоприятных исходов, улучшит качество жизни детей с острым и рецидивирующим поражением нижних дыхательных путей. Отказ от антибиотикотерапии, назначаемой пациентам при подозрении на пневмонию, уменьшит вероятность развития осложнений химиотерапии, включая антибиотико-ассоциированную диарею и псевдомембранозный колит, снизит стоимость лечения внебольничной пневмонии и замедлит возникновение резистентных к противомикробным препаратам штаммов бактерий.

Литература

1. 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. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf.
2. Лобзин, Ю.В. Особенности гриппа у детей, современные возможности лечения и профилактики / Ю.В. Лобзин [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 134–139.

3. Self WH, Williams DJ, Zhu Yu. et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016 Feb; 213(4): 584–91.

4. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles. 2020 Jan. <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>.

5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Внебольничная пневмония. 2018. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/cap.pdf>.

6. Bettenay F.A.L., de Campo J.F., McCrossin D.B. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol*. 1988; 18: 453–4.

7. Nohynek H., Valkeila E., Leinonen M., Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14(6): 484–90.

8. Swingler GH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2000 Nov; 39(11): 627–33.

9. Шарипова, Е.В. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях / Е.В. Шарипова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 82–88.

10. Ting Sh, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sep 2; 390(10098): 946–58.

11. Ровный, В.Б. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте / В.Б. Ровный [и др.] // Детские инфекции. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 19–23.

12. Bennett NJ. Pediatric Pneumonia [Internet]. Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Connecticut Children's Medical Center. 2018 Nov. <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview#a4>.

13. Протасова, И.Н. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей / И.Н. Протасова, О.В. Перьянова, Н.А. Ильенкова // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 78–82.

14. Левина, А.С. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 62–66.

15. Российское респираторное общество, Межрегиональное педиатрическое респираторное общество, Федерация педиатров стран СНГ, Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации, 2015. [Электронный ресурс]. – URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/99.html>.

16. Kim E.K., Youn Y.S., Rhim J.W., et al. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatr*. 2015 May; 58(5): 172–7.

17. Жданов, К.В. Клинический случай тяжелой формы гриппа А (H1N1) / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 28–31.

18. Andrew M. Freeman Viral pneumonia [Internet]; South-eastern Regional Medical Center. 2019 Dec. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>

19. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних дыхательных отделов респираторного тракта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Б. Ровный. – СПб.: ВМедА, 2014. – 16 с.

20. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный [и др.]. // Журнал инфектологии. — 2013. — Т.5, № 2. — С. 76–81.
21. Perk Y., Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; 53(2): 63–70.
22. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017; 390: 946–58.
23. Caballero M.T., Polack M.T. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer (review). *Pediatric Pulmonology.* 2018 Jan; 53(5): 664-7.
24. Богданова, А.В. Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор) / А.В. Богданова, О.В. Самодова, Н.Л. Рогущина, И.В. Щепина // Журнал инфектологии. — 2016. — Т.8, №2. — С. 5-9.
25. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И.В. Бабаченко [и др.]. // Журнал инфектологии. — 2018. — Т.10, № 3. — С. 70–76.
26. Mansbach J.M., Clark S., Teach S.J., et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr.* 2016 May; 172: 202-4.
27. Ljubin-Sternak S., Mestrovic T., Ivkovic-Jurekovic I., et al. The emerging role of rhinoviruses in lower respiratory tract infections in children — clinical and molecular epidemiological study from Croatia, 2017–2019. *Frontiers in Microbiology.* 2019 Dec.; 10: 1-9.
28. Ahn J.G., Kim D.S., Kim K.H. Clinical characteristics and cytokine profiles of children with acute lower respiratory tract infections caused by human rhinovirus. *PLOS ONE.* 2018 Jul; 13(7): 1-9.
29. Hasegawa K., Jartti T., Bochkov Y.A., et al. Rhinovirus species in children with severe bronchiolitis: Multicenter cohort studies in the United States and Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Mar; 38(3): 59-62.
30. Kantor D.B., Stenquist N., McDonald M.C., et al. Rhinovirus and serum IgE are associated with acute asthma exacerbation severity in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov; 138(5): 1467-71.
31. Cox D.W., Khoo S.-K., Zhang G., et al. Rhinovirus (RV) is the most common virus and RV-C the most common RV species in paediatric intensive care respiratory admissions. *Eur Respir J.* 2018 Aug; 52(2): 1800207. Doi: 10.1183/13993003.00207-2018.
32. Freeman A.M. Viral pneumonia [Internet]; Southeastern Regional Medical Center. 2019 Dec. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>
33. Turner R.B. Rhinovirus: More than Just a Common Cold Virus. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007 Mar; 195(6): 765–6.
34. Львов, Н.И. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т.6, № 2. — С 5-11.
35. Liu Ch., Xiao Y., Zhang J., et al. Adenovirus infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2007 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct; 15: 408. DOI 10.1186/s12879-015-1126-2.
36. Xie L., Zhang B., Xiao N., et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China. *J Med Virol.* 2019 Mar; 91(3): 392-400.
37. Li L., Woo Y.Y., de Bruyne J.A., et al. Correction: Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One.* 2018 Dec 19; 13(12): e0209720. Doi: 10.1371/journal.pone.0209720.
38. Christensen A., Kesti O., Elenius V., et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Jun; 3(6): 418-26.
39. Zhou J-Y., Peng Y., Peng X-Y., Gao H-Ch. Human bocavirus and human metapneumovirus in hospitalized children with lower respiratory tract illness in Changsha, China. *Influenza Other Respi Viruses.* 2017 Dec; 12 (2): 279–86.
40. Царькова, С.А. Метапневмовирус и бокавирус — «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей / С.А. Царькова, О.Н. Трусова // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 6. — С. 20–24.
41. Козулина, И.С. Бокавирус — новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте / И.С. Козулина [и др.]. // Педиатрия. — 2009. — Т. 88, № 6. — С. 51–54.
42. Abdel-Moneim A., Mahfouz M.E.M., Zytouni D.M. Detection of human bocavirus in Saudi healthy blood donors. *PLoS One.* 2018 Feb. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193594>.
43. Вартамян, Р.В. Бокавирусная инфекция у детей раннего возраста / Р.В. Вартамян, Ю.В. Швецова, С.В. Бунин // Детские инфекции. — 2010 — № 3. — С.10–14.
44. Горелов, А.В. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей / А.В. Горелов, Е.Ю. Швец, Т.Ю. Кондратьева // Инфекционные болезни. — 2008. — № 6. — С. 11–15.
45. Sun H., Sun J., Ji W., et al. Impact of RSV Coinfection on Human Bocavirus in Children with Acute Respiratory Infections. *J Trop Pediatr.* 2019 Aug 1; 65(4): 342-51.
46. Каннер, Е.В. Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы / Е.В. Каннер, С.Б. Крутихина, А.В. Горелов // Медицинский совет. — 2017. — № 5. — С. 34–37.
47. Харламова, Ф.С. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей / Ф.С. Харламова [и др.]. // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 5–11.
48. Coverstone A.M., Wang L., Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2019 Aug; 39(3): 391-401.
49. Coverstone A.M., Wilson B., Burgdorf D., et al. Recurrent wheezing in children following human metapneumovirus infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jul; 142(1): 297-301.
50. Subramony A., Zachariah P., Kronos A., et al. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr.* 2016 Jun; 173: 196–201.e2.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019. State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow; 2020 (in Russian). https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklady-2019_seb_29_05.pdf.
2. Lobzin Ju.V., Vasil'ev V.V., Uskov A.N., Babachenko I.V. Osobennosti grippa u detej, sovremennye vozmozhnosti lechenija i profilaktiki. *CONSILIUM MEDICUM.* 2016; 18(3): 134-9 (in Russian).
3. Self WH, Williams DJ, Zhu Yu, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic

Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis.* 2016 Feb; 213(4): 584–91.

4. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles [Updated: Jan 22, 2020 ; cited Mar 04, 2020]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>.

5. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Community-acquired pneumonia. 2018 (in Russian). <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/cap.pdf>.

6. Bettenay F.A.L., de Campo J.F., McCrossin D.B. Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr Radiol.* 1988; 18: 453–4.

7. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskola J. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14(6): 484–90.

8. Swingler GH. Radiologic differentiation between bacterial and viral lower respiratory infection in children: a systematic literature review. *Clin Pediatr (Phila).* 2000 Nov; 39(11): 627-33.

9. Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigor'ev S.G. Protivovirusnaja terapija ORVI i grippa u detej v stacionarnyh uslovijah. *Zhurnal infektologii.* 2018; 10(4): 82-8 (in Russian).

10. Ting Sh, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017 Sep 2; 390(10098): 946–58.

11. Rovnyj V.B., Ibragimova O.M., Babachenko I.V., Lobzin Ju.V. Ostraja respiratorno-sincitial'naja virusnaja infekcija u detej v vozrastnom aspekte. *Detskie infekcii.* 2013; 12(4): 19-23 (in Russian).

12. Bennett NJ. Pediatric Pneumonia [Internet]. Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Connecticut Children's Medical Center. 2018 Nov. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview#a4>.

13. Protasova I.N., Per'janova O.V., Il'enkova N.A. Jetiologičeskaja diagnostika vnebol'nichnoj pnevmonii u detej. *Pul'monologija.* 2014; 5: 78-82 (in Russian).

14. Levina A.S., Babachenko I.V., Sharipova E.V., et al. Jetiologičeskaja harakteristika vnebol'nichnoj pnevmonii u detej v zavisimosti ot vozrasta. *Pul'monologija.* 2014; 5: 62-6 (in Russian).

15. Russian Respiratory Society, Interregional Pediatric Respiratory Society, Federation of Pediatricians of CIS Countries, Moscow Society of Pediatric Physicians. Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines, 2015 (in Russian). [Electronic resource] // URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/99.html>.

16. Kim E.K., Youn Y.S., Rhim J.W., et al. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatr.* 2015 May; 58(5): 172-7.

17. Zhdanov K.V., Karpov A.V., L'vov N.I., et al. Kliničeskij sluchaj tjazhjolaj formy grippa A (H1N1). *Zhurnal infektologii.* 2010; 2(3): 28-31 (in Russian).

18. Andrew M. Freeman Viral pneumonia [Internet]; Southeastern Regional Medical Center. 2019 Dec. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>

19. Rovnyj V.B. Kliniko-jepidemiologičeskaja harakteristika respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii u bol'nyh s poraženiem nizhnih dyhatel'nyh otdelov respiratornogo trakta [Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial viral infection in patients with lesions of the lower respiratory tract] avtoref. dis. ... kand.med.nauk – / V.B. Rovnyj. – Sankt-Peterburg (Russia): VMedA; 2014. – 16 p (in Russian).

20. Rovnyj V.B., Lobzin Ju.V., Babachenko I.V., et al. Kliniko-jepidemiologičeskie osobennosti respiratorno-sincitial'noj infekcii u detej raznogo vozrasta. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5(2): 76-81 (in Russian).

21. Perk Y, Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; 53(2): 63–70.

22. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017; 390: 946–58.

23. Caballero M.T., Polack M.T. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer (review). *Pediatric Pulmonology.* 2018 Jan; 53(5): 664-7.

24. Bogdanova A.V., Samodova O.V., Rogushina N.L., Shchepina I.V. Jetiologija respiratornyh virusnyh infekcij nizhnih dyhatel'nyh putej u detej: sovremennoe sostojanie problemy (literaturnyj obzor). *Zhurnal infektologii.* 2016; 8(2): 5-9 (in Russian).

25. Babachenko I.V., Samodova O.V., Anohin V.A., et al. Kliniko-jepidemiologičeskie osobennosti respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii u detej pervogo goda zhizni. *Zhurnal infektologii.* 2018; 10(3): 70-6 (in Russian).

26. Mansbach J.M., Clark S., Teach S.J., et al. Children hospitalized with rhinovirus bronchiolitis have asthma-like characteristics. *J Pediatr.* 2016 May; 172: 202-4.

27. Ljubin-Sternak S., Mestrovic T., Ivkovic-Jurekovic I., et al. The emerging role of rhinoviruses in lower respiratory tract infections in children – clinical and molecular epidemiological study from Croatia, 2017–2019. *Frontiers in Microbiology.* 2019 Dec.; 10: 1-9.

28. Ahn J.G., Kim D.S., Kim K.H. Clinical characteristics and cytokine profiles of children with acute lower respiratory tract infections caused by human rhinovirus. *PLOS ONE.* 2018 Jul; 13(7): 1-9.

29. Hasegawa K., Jartti T., Bochkov Y.A., et al. Rhinovirus species in children with severe bronchiolitis: Multicenter cohort studies in the United States and Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Mar; 38(3): 59-62.

30. Kantor D.B., Stenquist N., McDonald M.C., et al. Rhinovirus and serum IgE are associated with acute asthma exacerbation severity in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov; 138(5): 1467-71

31. Cox D.W., Khoo S.-K., Zhang G., et al. Rhinovirus (RV) is the most common virus and RV-C the most common RV species in paediatric intensive care respiratory admissions. *Eur Respir J.* 2018 Aug; 52(2): 1800207. Doi: 10.1183/13993003.00207-2018.

32. Freeman A.M. Viral pneumonia [Internet]; Southeastern Regional Medical Center. 2019 Dec. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513286/>

33. Turner R.B. Rhinovirus: More than Just a Common Cold Virus. *The Journal of Infectious Diseases.* 2007 Mar; 195(6): 765–6.

34. L'vov N.I., Sominina A.A., Zhdanov K.V., Lobzin Ju.V. Osobennosti kliničeskogo tečenija ostryh respiratornyh zabojevanij, vyzvannyh adenovirusami jepidemičeski znachimyh serotipov. *Zhurnal infektologii.* 2014; 6(2): 5-11 (in Russian).

35. Liu Ch., Xiao Y, Zhang J., et al. Adenovirus infection in children with acute lower respiratory tract infections in Beijing, China, 2007 to 2012. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 1; 15: 408. DOI 10.1186/s12879-015-1126-2.

36. Xie L., Zhang B., Xiao N., et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China. *J Med Virol.* 2019 Mar; 91(3): 392-400.

37. Li L., Woo Y.Y., de Bruyne J.A., et al. Correction: Epidemiology, clinical presentation and respiratory sequelae of adenovirus pneumonia in children in Kuala Lumpur, Malaysia. *PLoS One*. 2018 Dec 19; 13(12): e0209720. Doi: 10.1371/journal.pone.0209720.
38. Christensen A., Kesti O., Elenius V., et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jun; 3(6): 418-26.
39. Zhou J-Y., Peng Y., Peng X-Y., Gao H-Ch. Human bocavirus and human metapneumovirus in hospitalized children with lower respiratory tract illness in Changsha, China. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017 Dec; 12 (2): 279–86.
40. Car'kova S. A., Trusova O.N. Metapneumovirus i bokavirus — «novye» virusy v jetiologicheskoj strukture infekcij respiratornogo trakta u detej. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. 2013; 6: 20–4 (in Russian).
41. Kozulina I.S., Samsygina G.A., Isaeva E.I., et al. Bokavirus — novyj infekcionnyj agent v jetiologii ostryh respiratornyh zabolevanij v detskom vozraste. *Pediatrija*. 2009; 88(6): 51-4 (in Russian).
42. Abdel-Moneim A., Mahfouz M.E.M., Zytouni D.M. Detection of human bocavirus in Saudi healthy blood donors. *PLoS One*. 2018 Feb. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193594>.
43. Vartanjan R.V., Shvecova Ju.V., Bunin S.V. Bokavirusnaja infekcija u detej rannego vozrasta. *Detskie infekcii*. 2010; 3: 10-4 (in Russian).
44. Gorelov A.V., Shvec E.Ju., Kondrat'eva T.Ju. Klinicheskie osobennosti bokavirusnoj infekcii u detej. *Infekcionnye bolezni*. 2008; 6: 11-5 (in Russian).
45. Sun H., Sun J., Ji W., et al. Impact of RSV Coinfection on Human Bocavirus in Children with Acute Respiratory Infections. *J Trop Pediatr*. 2019 Aug 1; 65(4): 342-51.
46. Kanner E.V., Krutihina S.B., Gorelov A.V. Bokavirusnaja infekcija u detej na sovremennom jetape. *Obzor literatury. Medicinskij sovet*. 2017; 5: 34-7 (in Russian).
47. Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F., et al. Metapneumovirusnaja i bokavirusnaja respiratornye infekcii v strukture ORVI u detej. *Detskie infekcii*. 2015; 14(2): 5-11 (in Russian).
48. Coverstone A.M., Wang L., Sumino K. Beyond respiratory syncytial virus and rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma the role of metapneumovirus, bocavirus and influenza virus. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2019 Aug; 39(3): 391-401.
49. Coverstone A.M., Wilson B., Burgdorf D., et al. Recurrent wheezing in children following human metapneumovirus infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul; 142(1): 297-301. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.008.
50. Subramony A., Zachariah P., Kronos A., et al. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J Pediatr*. 2016 Jun; 173: 196–201.e2.

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Козырев Евгений Александрович — аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-911-260-23-88, e-mail: kozurev_zhenya@mail.ru

Шарипова Елена Витальевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-747-57-18, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

Орлова Елизавета Денисовна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-964-335-07-75, e-mail: 3x3.9@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЁЗ ПРИ ТЯЖЁЛЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ (ГРИППЕ И COVID-19)

Н.Н. Климко, О.В. Шадривова

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

Invasive aspergillosis a complication severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19)

N.N. Klimko, O.V. Shadrivova

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

Резюме

Инвазивный аспергиллез – жизнеугрожающее осложнение у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза – транзиторная иммуносупрессия, связанная с тяжелым гриппом и COVID-19, а также применение глюкокортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов. При наличии факторов риска, предполагаемых клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза необходимо выполнение бронхоскопии и исследование материала, полученного из нижних отделов респираторного тракта: тест на галактоманнан, микроскопия с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро. Препаратами выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 являются вориконазол или изавуконазол. Альтернативные препараты – липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и каспифунгин. Возможно проведение комбинированной терапии. Для успешной терапии необходимо контроль основного заболевания и устранение или снижение выраженности факторов риска.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus* spp., COVID-19, САРА (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis).

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) – обусловленная *Aspergillus* spp. жизнеугрожающая инфекция, хорошо известное осложнение интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации органов и тканей. Однако в последние годы отмечено увеличение частоты возникновения ИА у больных без типичных факторов риска, в том числе пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–3]. Установлено, что связанная с тяжелым гриппом и COVID-19 транзиторная иммуносупрессия, а также применение глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров повышают восприимчивость пациентов к бактериальным и грибковым суперинфекциям, включая ИА [4–6].

Abstract

Invasive aspergillosis is a life-threatening complication in patients with severe influenza and COVID-19 in intensive care units. Risk factors for the invasive aspergillosis development are transitory immunosuppression associated with severe influenza and COVID-19, as well as the use of glucocorticosteroids and immunosuppressive therapy. In the presence of risk factors, suspected clinical and radiological signs of invasive aspergillosis, bronchoscopy and examination of material from the lower respiratory tract are necessary: test for galactomannan, microscopy with white calcofluor staining and inoculation on Sabouraud agar medium. Voriconazole or are recommended as first-line treatment for invasive aspergillosis in patients with severe influenza and COVID-19. Amphotericin B Liposomal, Amphotericin B Lipid Complex, and Caspofungin are the alternative options for the invasive aspergillosis treatment. Combination therapy is possible. It is necessary to control the underlying disease with eliminate or reduce the severity of risk factors.

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus* spp., COVID-19, САРА.

Впервые случаи развития ИА у больных тяжелым гриппом были описаны в 1950-х гг., крупная когорта таких больных была зарегистрирована в течение сезонов гриппа H1N1 2009–2011 гг. В дальнейших исследованиях была показана высокая частота ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ, особенно при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [7–10].

Как и тяжелый грипп, COVID-19 приводит к повреждению легочного эпителия, нарушению мукоцилиарного клиренса и иммунной дисфункции с нарушением регуляции иммунного ответа [4] coronavirus disease-19 (COVID-19). Проведенные исследования показали высокую частоту ИА у находящихся на лечении в ОРИТ пациентов с COVID-19, особенно при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Частота ИА у интубированных пациентов может превышать 20% [2, 8]. Учитывая, что примерно у 5% больных COVID-19 развивается требующая интенсивной терапии дыхательная недостаточность, проблема COVID-ИА становится все более актуальной.

Однако у большинства больных тяжелым гриппом и COVID-19 с предполагаемым ИА не выявляли общепринятые критерии диагностики инвазивных микозов EORTC/MSGERC, 2020 [11]. Это приводило к поздней диагностике ИА, что сопровождалось повышением летальности. В связи с этим в 2020 г. были разработаны рекомендации по диагностике и лечению ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 [12]. В 2021 г. раздел по диагностике и лечению ИА внесен во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 12 (21.09.2021) [13]. Основные положения отечественных и международных рекомендаций представлены в данной статье.

Распространенность инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19

Тяжелые респираторные вирусные инфекции не являются «классическими» факторами риска развития ИА. Первые случаи развития ИА на фоне перенесенной острой респираторной вирусной инфекции были описаны в середине XX в. Число публикаций, описывающих клинические случаи тяжелого гриппа, осложненного микотическими заболеваниями легких, значительно выросло в 2009–2011 гг., что связано с вызванной вирусом H1N1 эпидемией.

Проведенные исследования показали, что ИА после гриппа А или В развивается преимущественно у больных в ОРИТ [14, 15]. В зависимости от коморбидных состояний и факторов риска частота ИА у больных тяжелым гриппом в ОРИТ составляет от 2% до 35%. Дополнительные коморбидные состояния – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая печеночная недостаточность, сахарный диабет, злокачественные новообразования, СПИД, ревматоидный артрит, миастения, хронические заболевания почек и хроническая сердечная недостаточность. Вероятность развития ИА увеличивается при использовании ГКС и иммуносупрессоров до или во время лечения в ОРИТ, трансплантации органов и тканей, длительном (более 5 дней) применении ИВЛ, а также при многократных переливаниях крови и развитии посттрансфузионного гемосидероза. У многих пациентов было несколько из перечисленных фоновых состояний и факторов риска. Установлено, что ИА – статистически достоверный независимый фактор риска развития летального исхода у больных гриппом в ОРИТ. При возникновении

ИА летальность у больных гриппом в ОРИТ увеличивается на 33% [15–17].

Большинство описанных случаев COVID-ИА возникло у пациентов в ОРИТ на фоне применения ГКС, а также биологических иммуносупрессоров (тоцилизумаба и др.), длительной ИВЛ и высоких показателей APACHE II, SOFA. Опубликованные результаты обследований свидетельствуют, что частота COVID-ИА у больных в ОРИТ в среднем составляет 10,7% (варьирует от 1,7% до 26,8%), при использовании ИВЛ – 18–35%. COVID-ИА развивается в среднем на 10-е сутки после поступления в ОРИТ. При развитии COVID-ИА летальность достоверно увеличивается (на 16–28%), без лечения умирают 90–100% пациентов [7, 18, 19]. ИА – статистически достоверный независимый фактор риска развития летального исхода у больных COVID-19 в ОРИТ. Кроме того, возникновение COVID-ИА приводит к увеличению продолжительности лечения в ОРИТ на 10–37 дней [20].

Этиология инвазивного аспергиллеза

Основные возбудители ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 – *A. fumigatus* (33–65%), *A. niger* (25–50%) и *A. flavus* (10–35%), другие (*A. terreus*, *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. calidoustus* и пр.) выделяют значительно реже [21–23].

Следует отметить, что выделить культуру возбудителя удается лишь у 25–50% больных ИА, развившегося на фоне гриппа или COVID-19. При этом определение вида возбудителя ИА имеет клиническое значение. Возбудители ИА чувствительны *in vitro* к вориконазолу, изавуконазолу, позаконазолу, анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину, резистентны к флуконазолу. *A. fumigatus* и *A. niger* чувствительны к АмВ, а *A. flavus*, *A. terreus* и *A. nidulans* могут быть резистентны [24, 25].

Факторы риска развития инвазивного аспергиллеза

Основные факторы риска развития ИА у больных гриппом и COVID-19: использование ГКС до и во время лечения в ОРИТ, длительная (более 10 суток) лимфоцитопения ($<1,0 \times 10^9/\text{л}$), мужской пол, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), ОРДС, длительная ИВЛ, высокие показатели APACHE II и SOFA, злокачественные новообразования, цитостатическая или иммуносупрессивная терапия до ОРИТ, а также применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Характерные факторы риска развития COVID-ИА – использование иммуносупрессивных препаратов (ингибиторы IL-1 β и рецептора IL-6, и т.д.), возраст более 62 лет и масса тела более 80 кг. По сравнению с больными гриппом, COVID-19 чаще возни-

кает у мужчин старшего возраста, при использовании иммуносупрессивных препаратов в ОРИТ (тоцилизумаб и т.д.), реже — на фоне применения ЭКМО [7, 12, 19, 26].

Патогенез инвазивного аспергиллеза

Грибы рода *Aspergillus* широко распространены в природе. Люди обычно вдыхают сотни конидий в день, однако у подавляющего большинства людей они не вызывают заболеваний. Развитие инфекционного процесса наступает исключительно у лиц с выраженными нарушениями иммунной защиты. Инфицирование обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus* spp. с вдыхаемым воздухом. Малый размер конидий (2,5–3 мкм) способствует проникновению возбудителя в альвеолы. Входными воротами для инфекции обычно служат легкие и придаточные пазухи носа. От человека к человеку любые формы аспергиллеза не передаются.

Проводили сравнение образцов аутопсии легких, полученных от пациентов COVID-19 и больных гриппом (H1N1) с ОРДС. При гриппе выявили тяжелое повреждение эндотелия сосудов, а также присутствие внутриклеточного вируса и повреждение клеточных мембран у пациентов, умерших от COVID-19. Отмечали наличие распространенного тромбоза легочных сосудов, наряду со значительно более высокой (в 9 раз, $P < 0,001$) частотой образования микротромбов в альвеолярных капиллярах у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами с гриппом. Поскольку адгезия и инвазия являются ранним этапом в развитии ИА, повреждение эндотелия, наблюдаемое при тяжелой COVID-19, может играть важную патогенную роль [21, 27, 28].

У больных COVID-19 выявлено уменьшение популяции Т-лимфоцитов и нарушение их функции, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания. Выраженная длительная лимфоцитопения — хорошо известный фактор риска развития ИА у пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями. Анализ факторов риска у больных тяжелым гриппом и COVID-19 показывает, что лимфоцитопения и CD^4 -цитопения, обусловленные как самой вирусной инфекцией, так и применением ГКС и иммуносупрессоров, сопровождаются высокой частотой бактериальных и грибковых суперинфекций, в том числе ИА [3, 4, 20].

Известно, что ГКС влияют практически на все иммунные клетки. Некоторые основные иммуносупрессивные действия ГКС: нарушение созревания и дифференцировки макрофагов; снижение продукции интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, а также продукции провоспалительных простагландинов и лейкотриенов макрофагами; подавление микробицидной активности активированных макрофагов. ГКС также подавляют адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и нарушают

высвобождение лизосомальных ферментов, респираторный взрыв и хемотаксис к месту инфекции [29].

Таким образом, нарушение локального, клеточного и адаптивного иммунного ответа при тяжелом гриппе и COVID-19 могут быть ведущими факторами развития суперинфекций, в том числе ИА. Нарушение механизмов иммунной защиты способствует прорастанию конидий и проникновению гиф в окружающие ткани с формированием некрозов, микротромбозов и аррозии сосудов, что клинически может проявляться кровотечением. Кроме того, данные изменения могут приводить к гематогенной диссеминации процесса и поражению различных органов и тканей.

Клинические проявления инвазивного аспергиллеза

При тяжелом гриппе ИА развивается преимущественно в первую неделю пребывания в ОРИТ. COVID-ИА возникает в среднем на 8-й (0–30) день после поступления больного в ОРИТ или на 3–8-е сутки после начала ИВЛ. При этом общее состояние больных гриппом тяжелее, в 1-й день ИА у больных COVID-19 показатель SOFA ниже.

При ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 всегда развивается поражение легких, при гриппе чаще возникает аспергиллезный трахеобронхит [20, 21]. У 5–20% больных наблюдают дальнейшее прогрессирование и развитие диссеминированного ИА с поражением других органов.

Клинические проявления ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 неспецифичны и во многом сходны с типичными проявлениями вирусной пневмонии. Наиболее частые клинические симптомы ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 — устойчивое к применению антибактериальных ЛС повышение температуры тела более 38°C (90–100%) и прогрессирование дыхательной недостаточности (65–100%). Кашель беспокоит 50–80% больных, причем часто без мокроты (сухой). При поражении мелких или крупных сосудов легких развивается кровохарканье (15–36% больных). Иногда при поражении крупного сосуда возможно фатальное легочное кровотечение. Боли в грудной клетке отмечают 10–30% больных [26]. Установлено, что у больных COVID-ИА соотношение PaO_2 к FiO_2 выше.

Аспергиллезный трахеобронхит часто выявляют при ИА у больных гриппом, реже при COVID-ИА. Летальность при аспергиллезном трахеобронхите у больных гриппом достигает 90%, у пациентов с COVID-19 этот показатель ниже.

Наряду с клиническими признаками ИА, могут сохраняться характерные для тяжелого гриппа и коронавирусной инфекции симптомы: миалгии, головные боли, ринорея, боли в горле, аносмия, дисфагия, диарея, боли в брюшной полости.

Гематогенная диссеминация является достаточно частым осложнением у больных ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 (до 20%), при этом летальность достигает 90–100%. В клинической картине преобладает развитие полиорганной недостаточности. Возможна диссеминация с поражением кожи (5%), которая проявляется быстро увеличивающимися макуло-папулезными элементами с очагом изъязвления и некроза в центре папулы. В литературе описаны случаи поражения аспергиллами других органов и систем: придаточных пазух носа, ЦНС, почек, печени, щитовидной железы, эндокарда, глазного яблока и т.д. [26].

Общая летальность при тяжелом гриппе и COVID-19 у больных в ОРИТ составляет 20–45%. При возникновении ИА летальность у таких больных достоверно увеличивается, от 36 до 90% у различных категорий пациентов [18, 19, 30].

Рассмотрим сходство и различия инвазивного аспергиллеза ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19.

Сходство:

- высокая частота ИА у больных в ОРИТ;
- фоновые заболевания и большинство факторов риска;
- основные клинические проявления ИА;
- развитие ИА достоверно повышает летальность больных в ОРИТ.

Различия:

- больные COVID-ИА старше;
- COVID-ИА чаще возникает при использовании иммуносупрессоров (тоцилизумаб и т.д.), реже на фоне ЭКМО;
- COVID-ИА развивается позднее после поступления в ОРИТ;
- в 1-й день COVID-ИА показатель SOFA ниже;
- при гриппе чаще возникает аспергиллезный трахеобронхит;

– у больных COVID-ИА соотношение PaO_2 к FiO_2 выше;

– у больных COVID-ИА чаще выявляют низкую концентрацию вориконазола в плазме крови.

Диагностика инвазивного аспергиллеза

Диагностика ИА у больных в ОРИТ далеко не всегда бывает успешной. Результаты аутопсии показали, что у больных в ОРИТ 53–60% случаев ИА не диагностировали при жизни, при этом посмертно ИА чаще выявляли у негематологических пациентов.

У больных тяжелым гриппом и COVID-19 с факторами риска в ОРИТ следует исключить ИА при рефрактерной к адекватной антибактериальной терапии лихорадке ≥ 3 дней или нового эпизода лихорадки после нормализации температуры тела ≥ 2 дней, нарастании дыхательной недостаточности, а также появлении кровохарканья, боли в груди или шума трения плевры [12].

Компьютерная томография (КТ) легких (при невозможности проведения КТ – рентгенография) – обязательный метод диагностики ИА. При КТ легких у больных COVID-ИА выявляют обычно двусторонние (90–100%) очаги консолидации (70%) или деструкции (45%), а также гидроторакс (25%) (рис. 1–3). Эти изменения неспецифичны и могут быть обусловлены как самой COVID-19, так и сопутствующей бактериальной пневмонией. Поэтому только КТ легких недостаточно, чтобы исключить или подтвердить наличие COVID-ИА, необходимо лабораторное подтверждение диагноза.

При наличии клинических признаков поражения придаточных пазух носа или появлении неврологической симптоматики необходимо проведение КТ головы и МРТ головного мозга для исключения наличия очагов диссеминации.

При наличии указанных клинических и радиологических признаков ИА показана фибробронхоскопия (ФБС) с получением БАЛ из пораженно-

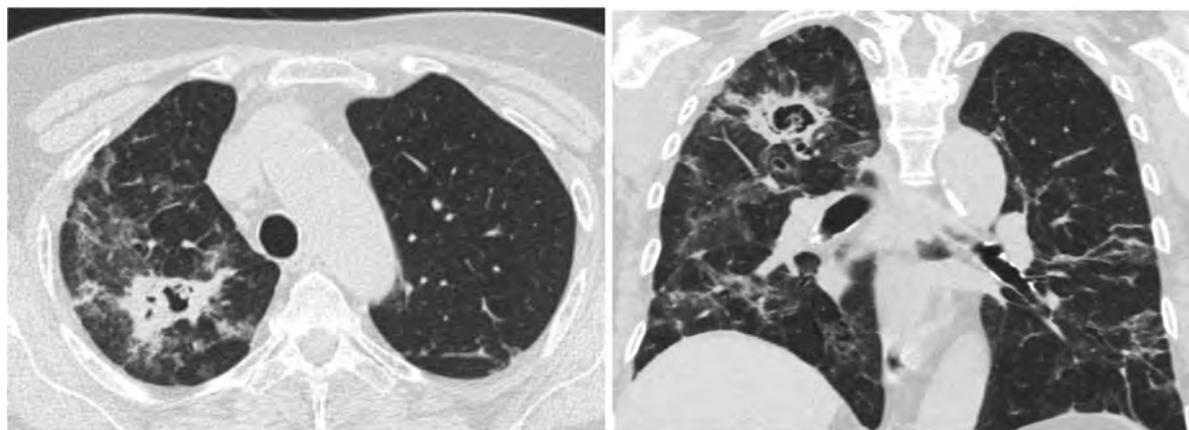


Рис. 1. КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА. Полости деструкции в верхней доле правого легкого

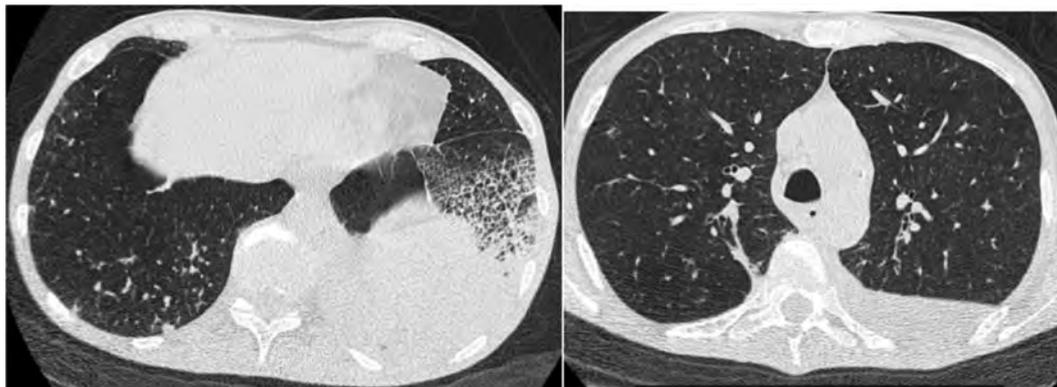


Рис. 2. КТ органов грудной полости пациентки с COVID-ИА и ХОБЛ. В нижней доле левого легкого крупная зона уплотнения по типу консолидации, широко прилежащая к реберной плевре; правосторонний гидроторакс



Рис. 3. КТ органов грудной полости больного COVID-ИА. В обоих легких — фокусы уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла»; слева — полость неправильной округлой формы с толстыми стенками и плотным содержимым в ней, окруженная зоной инфильтрации по типу консолидации

го сегмента. Фиброронхоскопия и БАЛ — основа диагностики ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, позволяет диагностировать аспергиллезный трахеобронхит и собирать оптимальный материал для лабораторного исследования. В настоящее время установлен низкий риск заражения медперсонала при проведении ФБС у больных COVID-19 [12, 31, 32].

При наличии противопоказаний к проведению бронхоскопии возможно повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ), однако диагностическое значение исследования этих субстратов существенно меньше по сравнению с жБАЛ [12].

Микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать тест на галактоманнан (ГМ, Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad), микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро.

Определение ГМ в жБАЛ — важнейший метод диагностики ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19. Галактоманнан — полисахаридный компонент клеточной стенки *Aspergillus* spp. Вне зависимости от вида возбудителя в период его активного роста можно обнаружить ГМ в различных

биосубстратах. Наиболее часто используют двойной иммуноферментный метод (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad). Наличие ГМ оценивают путем определения оптической плотности (ИОП) образца в спектрофотометре. Согласно современным рекомендациям, диагностически значимым является ИОП $\geq 1,0$ в БАЛ и $\geq 0,5$ в сыворотке крови. При ИОП $\geq 1,0$ в БАЛ диагностическая чувствительность теста — 90%, специфичность — 94%.

У больных без нейтропении, включая пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19, тест на ГМ в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью. Установлено, что отрицательный результат теста на ГМ в сыворотке крови был у 85% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-ИА. Определение ГМ в сыворотке крови больных без нейтропении не рекомендовано для диагностики COVID-ИА [12, 33].

Быстрые методы определения ГМ (*Aspergillus* lateral flow device — AspLFD, *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay — Asp GM LFA) могут быть эффективны при диагностике ИА у пациентов с тяжелым гриппом и COVID-19. В нашей стране AspLFD и Asp GM LFA пока не зарегистрированы.

Новый метод диагностики ИА – полимеразная цепная реакция (ПЦР), при котором определяют ДНК *Aspergillus* в жБАЛ и сыворотке крови. У онкогематологических пациентов существующие методы ПЦР диагностики ИА показали достаточно высокую диагностическую чувствительность (67 – 100%) и специфичность (55 – 95%). У больных тяжелым гриппом и COVID-19 данный метод диагностики ИА изучен недостаточно. В нашей стране стандартизированный метод ПЦР диагностики ИА пока не зарегистрирован.

Применение окраски калькофлуором белым повышает эффективность микроскопии при диагностике ИА. Окрашенный препарат микроскопируют с использованием иммерсионной системы микроскопа ($\times 900$, окуляр $\times 10$, объектив $\times 90$). Характерным признаком ИА является выявление при микроскопии БАЛ, ТА, НБЛ и биопсийного материала септированного мицелия, ветвящегося под углом 45° .

При выявлении возбудителя в культуре необходимо определить его вид, поскольку это важно для назначения адекватной противогрибковой терапии. Эффективный метод определения вида *Aspergillus* – MALDI-TOF MS.

При гистологическом исследовании необходимо использовать окраску по Грокотту, PAS, гематоксилином и эозином. В материале из очага поражения обнаруживают некротизированные абсцессы и инфаркты, воспалительную инфильтрацию. Гифы *Aspergillus* spp. 2,5 – 4,5 мкм в диаметре разрастаются радиально от центрального фокуса в виде «кустарника». Характерно дихотомическое (Y-образное) ветвление под углом 45° . Гифы возбудителей мукормикоза значительно шире (5 – 25 мкм), несептированные и ветвятся под прямым углом. В гистологических препаратах *Aspergillus* spp. трудно отличить от возбудителей гистоплазмоза (*Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* spp. и др.), поэтому для идентификации возбудителя необходимо его выделение в культуре.

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза

Критерии диагностики инвазивных микозов были впервые опубликованы в 2002 г. Эксперты EORTC/MSGERC предложили классифицировать инвазивный микоз как «доказанный», «вероятный» и «возможный» в зависимости от наличия диагностических критериев у гематологических и онкологических больных. Данные критерии были модифицированы в 2008 и 2020 гг. [11, 34].

У любых категорий больных «доказанный» ИА определяют при подтверждении микоза гистопатологическим методом и/или методом ПЦР, или прямой микроскопией тканей с обнаружением морфологически сходных с *Aspergillus* spp. элементов грибов, при наличии признаков инвазивного роста

с сопутствующим повреждением тканей и/или при выделении *Aspergillus* spp. при посеве стерильного в норме материала от больного (биоптат, СМЖ и пр.). Даже при диссеминированном ИА возбудителя очень редко выделяют при посеве крови. Следует отметить, что получить материал из очага поражения не всегда возможно, а указанное лабораторное подтверждение диагноза требует времени, специального оборудования и подготовленных специалистов. Поэтому у любых категорий больных «доказанный» ИА диагностируют значительно реже, чем «вероятный» и «возможный». Например, по данным многоцентрового исследования, у больных COVID-19 «доказанный» ИА составил 10%, «вероятный» – 73%, а «возможный» – 17%.

«Вероятный» ИА по критериям EORTC/MSGERC характеризуется совокупностью факторов риска, характерных КТ (МРТ) признаков микотического поражения легких и других органов, положительных данных серологического исследования и/или обнаружения характерного мицелия или получения культуры *Aspergillus* spp. при исследовании БАЛ, мокроты и другого нестерильного материала от больного. «Возможный» ИА по критериям EORTC/MSGERC характеризуется совокупностью факторов риска, характерных КТ(МРТ)-признаков микотического поражения легких и других органов, без лабораторного подтверждения диагноза.

Однако у большинства больных тяжелым гриппом и COVID-19 применение критериев EORTC/MSGERC не позволяет диагностировать «вероятный» и «возможный» ИА. Поэтому в 2020 г. были разработаны и опубликованы критерии диагностики ИА у больных тяжелым гриппом и пациентов с COVID-19.

Например, диагноз «вероятного» COVID-ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на ГМ (сыворотка крови – индекс оптической плотности (ИОП) $> 0,5$, БАЛ – ИОП $> 1,0$) и/или микроскопии и/или посева БАЛ. Диагноз «возможного» COVID-ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на ГМ в НБЛ или ТА (ИОП $> 1,0$ при повторном определении) и/или микроскопии и/или посева НБЛ или ТА.

Критерии диагностики аспергиллезного трахеобронхита – сочетание бронхоскопических признаков язвенного трахеобронхита с выявлением возбудителя при микроскопии, посеве или гистологическом исследовании материала из очага поражения.

Критерии диагностики аспергиллезного синусита – сочетание радиологических признаков синусита с выявлением возбудителя при микроскопии, посеве или гистологическом исследовании материала из пораженной пазухи.

Важно понимать, что все указанные категории ИА («доказанный», «вероятный» или «возможный») являются показанием для проведения лечения в полном объеме у любых категорий больных. Различие указанных категорий ИА следует учитывать при проведении клинических исследований.

Лечение инвазивного аспергиллеза

Летальность больных ИА на фоне тяжелого гриппа и COVID-19 в среднем составляет 50%, без антимикотической терапии умирают 90 – 100% пациентов.

Лечение ИА состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического удаления пораженных тканей [24, 25].

Ранняя антифунгальная терапия – обязательное условие успешного лечения ИА. Антифунгальная терапия может быть начата сразу после бронхоскопии до получения результатов лабораторного исследования БАЛ. Если результаты теста на ГМ и микроскопия БАЛ отрицательны, терапию следует отменить.

В настоящее время для лечения ИА используют следующие группы антимикотиков: триазолы (вориконазол, изавуконазол, позаконазол), полиены (липосомальный амфотерицин В – лАмВ и липидный комплекс амфотерицина В – лк-АмВ) и эхинокандины (каспофунгин).

Согласно отечественным и международным рекомендациям, препараты выбора для лечения ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 – вориконазол (в/в 2×6 мг/кг в 1-е сутки, затем 2×4 мг/кг/с) и изавуконазол (в/в 3×200 мг в 1 – 2-е сутки, затем 200 мг/с). По сравнению с вориконазолом, изавуконазол отличается более широким спектром активности, меньшей частотой побочных эффектов (в частности, гепатотоксичности) и лекарственных взаимодействий. Кроме того, в отличие от вориконазола и липидных форм АмВ, изавуконазол можно безопасно применять внутривенно у пациентов с нарушением функций почек. Эти особенности изавуконазола следует учитывать при лечении ИА у больных в ОРИТ. После стабилизации состояния пациента возможно п/о применение этих ЛС. При использовании вориконазола показан мониторинг его концентрации в плазме.

Альтернативные ЛС (липосомальный АмВ в/в 3–5 мг/кг/с, липидный комплекс АмВ в/в 5 мг/кг/с и каспофунгин в/в 70 мг в день 1, затем 50 мг/с) назначают при непереносимости вориконазола и изавуконазола или риске значимых лекарственных взаимодействий. Липосомальный АмВ или липидный комплекс АмВ рекомендованы для стартовой терапии ИА, вызванного резистентными к вориконазолу и изавуконазолу *Aspergillus* spp. Монотерапия каспофунгином не рекомендована для старто-

вого лечения ИА, обычно каспофунгин применяют в комбинации с азолом или полиеном.

Комбинированную терапию можно использовать при тяжелом течении ИА или сочетании ИА с другими инвазивными микозами.

Итраконазол и АмВ деоксихолат не рекомендованы для лечения ИА у больных тяжелым гриппом и COVID-19 [12].

КТ-оценку эффекта антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 7-е сутки; при неэффективности начального лечения применяют альтернативные препараты или комбинации антимикотиков с разными механизмами действия.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, коррекцией лимфоцитопении и нейтропении, а также отменой или снижением избыточной дозы стероидов или иммуносупрессоров и пр.

Хирургическое лечение. Основное показание для лобэктомии или резекции пораженного участка легкого – высокий риск легочного кровотечения (выраженное кровохарканье, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При аспергиллезе ЦНС удаление или дренирование очага поражения достоверно повышает вероятность выживания больного. Кроме того, получение материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза.

Лечение продолжают до исчезновения клинических, КТ и лабораторных признаков ИА, а также завершения периода выраженной иммуносупрессии. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной ремиссии – 60 дней.

Заключение

Инвазивный аспергиллез – распространенное осложнение у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в ОРИТ. Необходимы осторожность врача, а также знание факторов риска, клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 в ОРИТ.

При наличии факторов риска, предполагаемых клинических и радиологических признаков инвазивного аспергиллеза необходимо получение материала из нижних отделов респираторного тракта с помощью бронхоскопии с БАЛ; возможно проведение КТ-биопсии, если предполагаемая польза превышает риск.

Микробиологическое исследование материала из нижних отделов респираторного тракта должно включать тест на галактоманнан, микроскопию с окраской калькофлюором белым и посев на среду Сабуро.

Препараты выбора для лечения инвазивного аспергиллеза у больных тяжелым гриппом и COVID-19 – вориконазол или изавуконазол.

Альтернативные препараты (липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В и каспофунгин) применяют при невозможности использования вориконазола и изавуконазола или при комбинированной терапии.

Важные условия успешного лечения — контроль основного заболевания и устранение или снижение выраженности факторов риска.

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

Литература

- Schauwvlieghe A.F.A.D. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 6, № 10. P. 782 – 792.
- Marr K.A. et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 1. P. 18 – 25.
- Гусаров, В.Г. Инвазивный аспергиллёз лёгких у больных COVID-19 / В.Г. Гусаров [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 38 – 49.
- Arastehfar A. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – From Immunology to Treatment // *JoF*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 91.
- Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 10. P. 2736 – 2743.
- Qin C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 15. P. 762 – 768.
- Salmanton-García J. et al. COVID-19 – Associated Pulmonary Aspergillosis, March – August 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 4. P. 1077 – 1086.
- Mitaka H. et al. Incidence and mortality of COVID 19 associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis // *Mycoses*. 2021. Vol. 64, № 9. P. 993 – 1001.
- Dellièrre S. et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort // *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. P. S1198743X20307564.
- Rutsaert L. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 71.
- Donnelly J.P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 6. P. 1367 – 1376.
- Koehler P. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. P. S1473309920308471.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021) с. 64-66.
- van de Veerdonk F.L. et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 196, № 4. P. 524 – 527.
- Мелёхина, Ю.Э. Тяжелый грипп как фактор риска развития инвазивного аспергиллёза лёгких (клинический случай) / Ю.Э. Мелёхина [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т. 12, №1. — С. 96 – 103.
- Crum-Cianflone N.F. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections // *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Vol. 3, № 3. P. ofw171.
- Wauters J. et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study // *Intensive Care Med*. 2012. Vol. 38, № 11. P. 1761 – 1768.
- Bartoletti M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. c1aa1065.
- Verweij P.E. et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // *Intensive Care Med*. 2021.
- White P.L. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019 – Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. c1aa1298.
- Koehler P. et al. COVID 19 associated pulmonary aspergillosis // *Mycoses*. 2020. Vol. 63, № 6. P. 528 – 534.
- van Arkel A.L.E. et al. COVID-19 – associated Pulmonary Aspergillosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, № 1. P. 132 – 135.
- Dimopoulos G. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) // *Journal of Intensive Medicine*. 2021. P. S2667100X2100027X.
- Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24. P. e1 – e38.
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / под ред. Н.Н. Клишко. — М.: Боргес, 2015. — 92 с.
- Wang J. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. 2020. P. 4.
- Verweij P.E. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion // *Intensive Care Med*. 2020.
- Tejerina E.E. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study // *Mycoses*. 2019. Vol. 62, № 8. P. 673 – 679.
- Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. Vol. 42, № 1. P. 157 – 176.
- Ezeokoli O.T., Gcilitshana O., Pohl C.H. Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants // *JoF*. 2021. Vol. 7, № 7. P. 545.
- Haydour Q. et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline // *Annals ATS*. 2019. Vol. 16, № 9. P. 1179 – 1188.
- Gao C.A. et al. Bronchoscopy on Intubated Patients with COVID-19 Is Associated with Low Infectious Risk to Operators // *Annals ATS*. 2021. Vol. 18, № 7. P. 1243 – 1246.
- Dabas Y., Mohan A., Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population // *PLoS ONE* / ed. Lazzeri C. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0196196.
- De Pauw B. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 46, № 12. P. 1813 – 1821.

References

1. Schauwvlieghe A.F.A.D. et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018. Vol. 6, № 10. P. 782 – 792.
2. Marr K.A. et al. Aspergillosis Complicating Severe Coronavirus Disease // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 1. P. 18 – 25.
3. Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Kamyshova D.A. i dr. Invazivnyj aspergilloz lyogkih u bol'nyh COVID-19. *ZHurnal infektologii*, 2021, Tom 13, №1, 38-49.
4. Arastehfar A. et al. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) – From Immunology to Treatment // *JoF*. 2020. Vol. 6, № 2. P. 91.
5. Clancy C.J., Nguyen M.H. Coronavirus Disease 2019, Superinfections, and Antimicrobial Development: What Can We Expect? // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 10. P. 2736 – 2743.
6. Qin C. et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 15. P. 762 – 768.
7. Salmanton-García J. et al. COVID-19 – Associated Pulmonary Aspergillosis, March – August 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2021. Vol. 27, № 4. P. 1077 – 1086.
8. Mitaka H. et al. Incidence and mortality of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: A systematic review and meta-analysis // *Mycoses*. 2021. Vol. 64, № 9. P. 993 – 1001.
9. Dellière S. et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort // *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. P. S1198743X20307564.
10. Rutsaert L. et al. COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis // *Ann. Intensive Care*. 2020. Vol. 10, № 1. P. 71.
11. Donnelly J.P. et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 6. P. 1367 – 1376.
12. Koehler P. et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance // *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. P. S1473309920308471.
13. Vremennye metodicheskie rekomendacii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)". *Versiya 12 (21.09.2021) s. 64-66.*
14. van de Veerdonk F.L. et al. Influenza-associated Aspergillosis in Critically Ill Patients // *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 196, № 4. P. 524 – 527.
15. Melyohina YU.E., SHadriyova O.V., Frolova E.V., Borzova YU.V., SHagdileeva E.V., Bogomolova T.S., SHurpickaya O.A., Klimko N.N. Tyazhelyj gripp kak faktor riska razvitiya invazivnogo aspergilloza lyogkih (klinicheskij _sluchaj). *ZHurnal infektologii*, 2020, Tom 12, №1, s. 96 – 103.
16. Crum-Cianflone N.F. Invasive Aspergillosis Associated With Severe Influenza Infections // *Open Forum Infectious Diseases*. 2016. Vol. 3, № 3. P. ofw171.
17. Wauters J. et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study // *Intensive Care Med*. 2012. Vol. 38, № 11. P. 1761 – 1768.
18. Bartoletti M. et al. Epidemiology of Invasive Pulmonary Aspergillosis Among Intubated Patients With COVID-19: A Prospective Study // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciae1065.
19. Verweij P.E. et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // *Intensive Care Med*. 2021.
20. White P.L. et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019 – Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. P. ciae1298.
21. Koehler P. et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis // *Mycoses*. 2020. Vol. 63, № 6. P. 528 – 534.
22. van Arkel A.L.E. et al. COVID-19 – associated Pulmonary Aspergillosis // *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. Vol. 202, № 1. P. 132 – 135.
23. Dimopoulos G. et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis (CAPA) // *Journal of Intensive Medicine*. 2021. P. S2667100X2100027X.
24. Ullmann A.J. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. Vol. 24. P. e1 – e38.
25. Diagnostika i lechenie mikozyov v otdeleniyah reanimacii i intensivnoj terapii. *Rossijskie nacional'nye rekomendacii*. Pod red. N.N. Klimko. M., Borges, 2015. – 92 s.
26. Wang J. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. 2020. P. 4.
27. Verweij P.E. et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion // *Intensive Care Med*. 2020.
28. Tejerina E.E. et al. Invasive aspergillosis in critically ill patients: An autopsy study // *Mycoses*. 2019. Vol. 62, № 8. P. 673 – 679.
29. Youssef J., Novosad S.A., Winthrop K.L. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016. Vol. 42, № 1. P. 157 – 176.
30. Ezeokoli O.T., Gcilitshana O., Pohl C.H. Risk Factors for Fungal Co-Infections in Critically Ill COVID-19 Patients, with a Focus on Immunosuppressants // *JoF*. 2021. Vol. 7, № 7. P. 545.
31. Haydour Q. et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline // *Annals ATS*. 2019. Vol. 16, № 9. P. 1179 – 1188.
32. Gao C.A. et al. Bronchoscopy on Intubated Patients with COVID-19 Is Associated with Low Infectious Risk to Operators // *Annals ATS*. 2021. Vol. 18, № 7. P. 1243 – 1246.
33. Dabas Y., Mohan A., Xess I. Serum galactomannan antigen as a prognostic and diagnostic marker for invasive aspergillosis in heterogeneous medicine ICU patient population // *PLoS ONE* / ed. Lazzeri C. 2018. Vol. 13, № 4. P. e0196196.
34. De Pauw B. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group // *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 46, № 12. P. 1813 – 1821.

Авторский коллектив:

Климко 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

Шадривова Ольга Витальевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: olshadr@mail.ru

Что должна обеспечивать
современная противогрибковая терапия?

**КРЕЗЕМБА® (изавуконазол) –
оригинальный азол последнего поколения, одобренный для терапии:**

- инвазивного аспергиллеза в качестве препарата стартовой терапии
- мукормикоза у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В¹

- 
- **Биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98%, поэтому внутривенная и пероральная формы лекарственного препарата могут быть взаимозаменяемы¹.**
 - **Продemonстрировал сопоставимую эффективность со стандартной терапией инвазивного аспергиллеза и мукормикоза^{2,3}.**
Показатели выживаемости сопоставимы с вориконазолом при инвазивном аспергиллезе и схожи с амфотерицином В при мукормикозе^{2,3}.
 - **Обладает лучшей переносимостью^{2,3}.**
Меньшая токсичность по сравнению с вориконазолом при инвазивном аспергиллезе и низкая частота отмены терапии при мукормикозе в сравнении с терапией амфотерицином В^{2,3}.
 - **Характеризуется меньшим количеством лекарственных взаимодействий**
по сравнению с другими азолами⁴⁻⁶.
 - **Эффективен при смешанных грибковых инфекциях.**
Демонстрирует более высокий показатель выживаемости по сравнению с терапией амфотерицином В³.
 - **Позволяет лечить инвазивные грибковые инфекции, фокусируясь на основном заболевании,** что особенно важно при тяжелом течении заболевания.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Креземба®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Креземба®.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: изавуконазол.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий; капсулы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Препарат КРЕЗЕМБА® - это водорастворимое противогрибковое средство из группы триазолов. Изавуконазол сульфат является пролекарством изавуконазола. В основе фунгицидного действия изавуконазола лежит блокирование синтеза эргостерола, главного компонента клеточной мембраны грибов. Абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98 %. Лекарственные формы препарата для внутривенного и перорального введения могут быть взаимозаменяемы. Изавуконазол активно распределяется в организме, средний равновесный объем распределения составляет приблизительно 450 л. Более 99% изавуконазола связывается с белками плазмы крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Препарат КРЕЗЕМБА® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- инвазивный аспергиллез;
- мукормикоз у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Одновременный прием кетоконазола. Одновременный прием ритонавира в дозе >200 мг каждые 12 часов. Одновременный прием мощных или умеренных индукторов CYP3A4/5. Пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат КРЕЗЕМБА® предназначен для перорального приема или внутривенной инфузии, в зависимости от лекарственной формы. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %), при наличии клинических показаний можно изменять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот. Переход на поддерживающие дозы происходит через 12-24 часа после применения последней насыщающей дозы. Продолжительность лечения зависит от клинического ответа.

Взрослые пациенты

Способ применения препарата для внутривенной инфузии

Насыщающая доза: Один флакон КРЕЗЕМБА® лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий после восстановления и разбавления внутривенно каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов). Поддерживающая доза: один флакон КРЕЗЕМБА® лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий после восстановления и разбавления внутривенно один раз в сутки. **Способ применения препарата в капсулах**

Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® следует проглатывать целиком.

Насыщающая доза: по 2 капсулы принимать перорально каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов). Поддерживающая доза: по 2 капсулы принимать перорально один раз в сутки.

Пациенты детского возраста: безопасность и эффективность препарата КРЕЗЕМБА® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: наиболее частые ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$) нежелательные явления: гипокалиемия; пониженный аппетит; бред, головная боль; сонливость; тромбоз; одышка; острая дыхательная недостаточность; рвота, диарея, тошнота, боль в животе; повышение биохимических показателей функции печени; сыпь; зуд; почечная недостаточность; боль в грудной клетке; повышенная утомляемость; реакция в месте инъекции.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Изавуконазол является субстратом цитохромов CYP3A4 и CYP3A5. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые

являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме крови. Одновременное применение изавуконазола и кетоконазола, сильного ингибитора CYP3A4/5, противопоказано. Совместное применение изавуконазола и высоких доз ритонавира (>200 мг каждые 12 часов) противопоказано. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются индукторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5, может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме крови. Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5; одновременное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5 может повышать концентрации этих препаратов в плазме крови. Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с изавуконазолом может привести к понижению концентрации субстратов CYP2B6 в плазме крови. Изавуконазол является слабым ингибитором Р-гликопротеина (P-gp); совместное применение с изавуконазолом может привести к повышению концентрации субстратов Р-gp в плазме крови. Изавуконазол является ингибитором BCRP in vitro, поэтому концентрации субстратов BCRP в плазме крови могут повышаться. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении изавуконазола и субстратов BCRP. Изавуконазол является слабым ингибитором переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2). Совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами ОСТ 2, может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Изавуконазол является слабым ингибитором уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ); совместное применение изавуконазола с препаратами, которые являются субстратами УГТ может привести к небольшому повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Совместное применение изавуконазола и карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал, а также рифампицина, рифабутина, нафциллина, эфавиренза, этравирина, экстракта зверобоя продырявленного противопоказано; следует избегать совместного назначения с преднизолом, апрепитантом, пиоглиптоном.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Следует с осторожностью назначать препарат КРЕЗЕМБА® пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам из группы азолов. При появлении инфузионных реакций при внутривенном введении препарата КРЕЗЕМБА®: артериальной гипотензии, одышки, головокружения, парестезии, тошноты и головной боли - рассмотрите необходимость прекращения инфузии. При появлении тяжелой нежелательной реакции со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, следует отменить препарат КРЕЗЕМБА®. Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укорочения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»). Следует с осторожностью назначать изавуконазол пациентам, принимающим другие лекарственные средства, которые могут укорачивать интервал QT, например, рифинамид. Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось. Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски. Изавуконазол оказывает умеренное влияние на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с механизмами при ощущении таких симптомов, как спутанность сознания, сонливость, обмороч и/или головокружение.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту.

ФОРМА ВЫПУСКА: Леофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 200 мг.; капсулы 100 мг.

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-006187, ЛП-006287

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КРЕЗЕМБА®, ЛП-006187-260521.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КРЕЗЕМБА®, ЛП-006287-260521.



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.



Служба медицинской информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте **www.pfizermedinfo.ru**

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННЫЙ КОЛИТ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 – ОТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ К ДИАГНОЗУ

А.С. Винокуров^{1,2,3}, М.В. Никифорова³, А.А. Оганесян³, А.Л. Юдин¹

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

²Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова, Москва, Россия

³Городская клиническая больница им. В.П. Демикова, Москва, Россия

Antibiotic-associated colitis in patients with COVID-19 – from imaging to diagnosis

A.S. Vinokurov^{1,2,3}, M.V. Nikiforova³, A.A. Oganessian³, A.L. Yudin¹

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

²City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorokhobov, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov, Moscow, Russian Federation

Резюме

Цель. Выделить основные лучевые признаки воспалительных изменений толстой кишки у больных с COVID-19 по данным компьютерной томографии, соотносить выявленные изменения с клиническими проявлениями и назначаемой терапией, а также оценить обоснованность назначения антибактериальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проанализированы данные компьютерной томографии органов грудной клетки и историй болезни у 30 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, у которых при компьютерной томографии в динамике на уровне сканирования появлялись изменения стенки ободочной кишки. Оценивались показатели лабораторных данных, назначенная терапия, наличие сочетанных заболеваний.

Результаты. По данным компьютерной томографии в динамике у всех больных – циркулярное утолщение стенки толстой кишки с потерей гаустрации, утолщение подслизистого слоя в 63,3 %, в 93,3 % – отек параколической клетчатки. Отмечены изменения следующих лабораторных показателей при поступлении: лейкоцитоз в 16,6 %, повышение прокальцитонина в 13,3 %; лейкоцитурия, бактериурия в 20 %. Ни у одного из пациентов не было указаний на наличие абдоминальных симптомов при поступлении, в динамике хотя бы один абдоминальный/диспептический симптом появился у 76,6 %. В 50 % взят анализ кала на токсины *C. difficile*, в 60 % результат положительный. Всем пациентам в первые 1–3 дня госпитализации были назначены антибактериальные препараты и иная терапия. В 53,3 % был назначен левофлоксацин (*per os*) в сочетании с защищенным цефалоспорином III поколения (внутривенно).

Выводы. Изменения толстой кишки при псевдомембранозном колите у пациентов с COVID-19 по данным компьютерной томографии с высокой вероятностью отражают появление патологического процесса и требуют обязательного вынесения в заключение. Отмечен факт нерационального назначения антибактериальных препаратов.

Abstract

The purpose of the study. To identify the main CT signs of colon inflammatory in patients with COVID-19, to correlate the detected signs with clinical manifestations and therapy, as well as to assess the validity of prescribing antibacterial therapy in accordance with Temporary guidelines for the treatment of coronavirus infection.

Materials and methods. The data of CT scans of the chest and medical records were analyzed in 30 patients with confirmed coronavirus infection, in whom changes in the colon wall appeared in dynamics at the scanning level during CT. Laboratory data indicators, prescribed therapy, the presence of combined diseases were evaluated.

Results. According to CT data, in dynamics in all patients – circular thickening of the colon wall with loss of gastration, thickening of the submucosal layer in 63,3 %, in 93,3 % – edema of paracolic fiber. Shifts in the laboratory parameters were noted at admission: leukocytosis in 16.6 %, an increase in procalcitonin in 13,3 %; leukocyturia, bacteriuria – in 20 %. None of the patients had indications of abdominal symptoms at admission, in dynamics at least one abdominal/dyspeptic symptom appeared in 76,6 %. Fecal analysis for *C.difficile* toxins was taken in 50 % patients, in 60 % the result is positive. All patients were prescribed antibiotics and other therapy in the first 1–3 days of hospitalization. In 53,3 %, levofloxacin (*per os*) was prescribed in combination with protected generation III cephalosporin (intravenously).

Conclusions. Shifts in colon with *C.difficile* colitis in patients with COVID-19 according to CT data are highly likely to reflect the appearance of a pathological process and necessarily require a conclusion. There was a fact of irrational prescription of antibacterial therapy. Clear criteria for prescribing antibiotics against the background of immunosuppressive therapy are needed.

Необходимы четкие критерии назначения антибактериальных препаратов на фоне иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, пневмония, колит, *Clostridium difficile*, псевдомембранозный колит, антибиотикотерапия, компьютерная томография.

Введение

Для лечения новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, главным образом, используются препараты, блокирующие избыточную иммунную реакцию (ингибиторы рецепторов ИЛ-6, глюкокортикостероиды (ГКС)), а также антикоагулянты, противовирусные и симптоматические препараты. В числе используемой терапии присутствуют и антибактериальные препараты (АБП) для коррекции вторичных бактериальных осложнений. Вне условий пандемии COVID-19 при различных «сезонных» вирусах, а также во время распространения гриппа А(Н1N1) вторичная бактериальная инфекция респираторного тракта встречается достаточно часто. Сергеевой И.В. и др. удалось выявить микроорганизмы в мокроте у больных с вирусом гриппа А(Н1N1) от 54,8 до 72% в зависимости от тяжести течения заболевания (преобладали *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *S.pyogenes* и их ассоциации), а деструкции в ткани легкого были обнаружены у 11,5% [1]. Напротив, Li J. et al. (Ухань, Китай) обнаружили вторичные бактериальные осложнения у больных с COVID-19 всего в 6,8% (при значимой выборке в 1495 чел.), преимущественно в виде респираторной инфекции (86,3%), преобладали вторичные осложнения у пациентов в критическом состоянии — септический шок, полиорганная недостаточность (26,7%) [2].

Применение АБП при коронавирусной инфекции в РФ регламентировано Временными рекомендациями по диагностике и лечению COVID-19 с наличием клинических и лабораторных показаний, прописан алгоритм назначения. Но не во всех ситуациях их назначение происходит согласно рекомендациям, что в том числе приводит к развитию антибиотик-ассоциированного колита (в том числе и псевдомембранозного колита (ПМК)), признаки которого регистрируют и врачи лучевой диагностики. При исследовании органов грудной клетки (ОГК) в динамике на нижнем уровне сканирования отмечается появление изменений стенки толстой кишки (ТК) и изменения со стороны параколической клетчатки, появляется свободная жидкость. На это не всегда обращают внимание, лишая врачей важной клинической информации. В отличие от непосредственных симптомов повреждения лёгких и осложнений, изменения ТК с применением визуализации на фоне терапии COVID-19 практически не описаны.

Key words: COVID-19, coronavirus, pneumonia, colitis, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, antibiotic therapy, CT.

Цель исследования — выделить основные ключевые признаки воспалительных изменений ТК у больных с COVID-19 по данным КТ, соотнести выявленные изменения с клиническими проявлениями и назначаемой терапией, а также оценить обоснованность назначения антибактериальной терапии в соответствии с Временными методическими рекомендациями по лечению коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

В рамках проспективного одноцентрового исследования проанализированы данные историй болезни, а также изображения КТ ОГК у 30 пациентов (мужчины — 16, женщины — 14), проходивших лечение в госпитале для больных с COVID-19 с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. В группу включались пациенты с подтвержденной коронавирусной инфекцией (ПЦР материала назо- и орофарингеальных мазков на SARS-CoV-2), у которых при динамическом КТ-контроле ОГК на нижнем уровне сканирования появлялись изменения стенки ободочной кишки в видимых отделах и параколической клетчатки. Критерии исключения: документированный прием АБП на амбулаторном этапе, перевод в специализированное отделение из общесоматического стационара, получение АБП по поводу иных воспалительных заболеваний любой локализации, пациенты с признаками и анамнезом хронических воспалительных изменений ТК. Оценивались показатели лабораторных данных, полученных в 1 — 3-е сутки нахождения в стационаре, а также назначенная терапия, наличие сочетанных заболеваний, вынесенных в выписной эпикриз; данные КТ при поступлении больных и в динамике (изменения непосредственно в легких и в брюшной полости/забрюшинном пространстве на уровне сканирования). У 4 больных дополнительно после КТ ОГК выполнено исследование брюшной полости, 2 — с внутривенным контрастным усилением.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов $68,2 \pm 12,7$ лет (35–90 лет), 90% (27) пациентов поступали в специализированный госпиталь однократно, 6,6% (2) — дважды и 3,3% (1) — трехкратно. Длительность госпитализации (койко-дни) составила в среднем $22,1 \pm 9,04$ дней (min — 6, max — 48 дней). 23,3% (7) больных за время лечения были госпитализированы в отделения реанимации (ОРИТ), летальный

исход в 16,6% (5). В среднем КТ-признаки изменений толстой ТК были диагностированы через 14,7 дней после первичной КТ, где изменения еще отсутствовали (5–28 дней).

По данным нативных КТ ОГК (максимальный объем поражения по всем КТ, выполняемым за время госпитализации): 50% (15) пациентов имели объем поражения легочной ткани в интервале 25–50% (КТ-2), 33,3% (10) – КТ-3 (50–75%), 13,3% (4) – КТ-1 (до 25%), 3,3% (1) – КТ-4 (более 75%). КТ-признаки абсцесса легкого выявлены у 1 пациента (3,3%). В отношении изменений ТК в 100% на всем видимом протяжении (преимущественно colon transversum, печеночный и селезеночный изгибы) имелось циркулярное утолщение стенки ТК (6–15 мм) с потерей характерной гаустрации, ее спазмирование (резко суженный просвет и почти полное отсутствие содержимого) (рис. 1). Подчеркнутость и утолщение подслизистого слоя обнаружено в 63,3% (19), при этом граница между

слоями часто дифференцировалась плохо (рис. 2). В 93,3% случаев (28) имелся отек параколической клетчатки, который проявлялся как неоднородное вуалеобразное повышение плотности жира вокруг кишки и появление тяжей (рис. 3), также обращало на себя внимание повышение кровенаполнения мелких ветвей брыжеечных сосудов («гребенка»). Свободная жидкость различного объема в верхних отделах брюшной полости выявлена в 50% (15), как правило, рядом с печенью и селезенкой (рис. 4). В 1 случае отмечена гиперденсивность слизистой ТК при нативном сканировании (рис. 5). У 4 пациентов была выполнена КТ органов брюшной полости (ОБП) по назначению хирурга, которая подтвердила диффузный характер изменения ТК и повышенное неоднородное накопление контрастного препарата ее стенкой. Оценка состояния стенки тонкой кишки не проводилась из-за высокого уровня сканирования и отсутствия захвата данного органа в большинстве случаев.

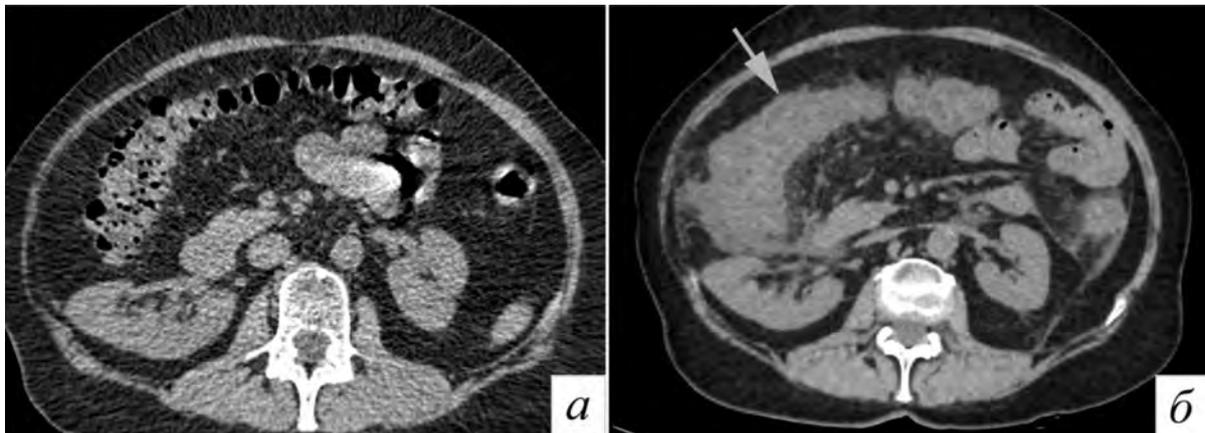


Рис. 1. КТ на нижнем уровне сканирования грудной клетки (мезогастрий). Между изображениями (а) и (б) – 13 дней (17-й день заболевания по анамнезу). Появление колита в динамике: а – фрагмент поперечной ободочной кишки нормальной структуры, характерная гаустрация; б – поперечная ободочная кишка со значительно утолщенной стенкой (стрелка), отмечается потеря типичной гаустрации, параколическая клетчатка отёчная

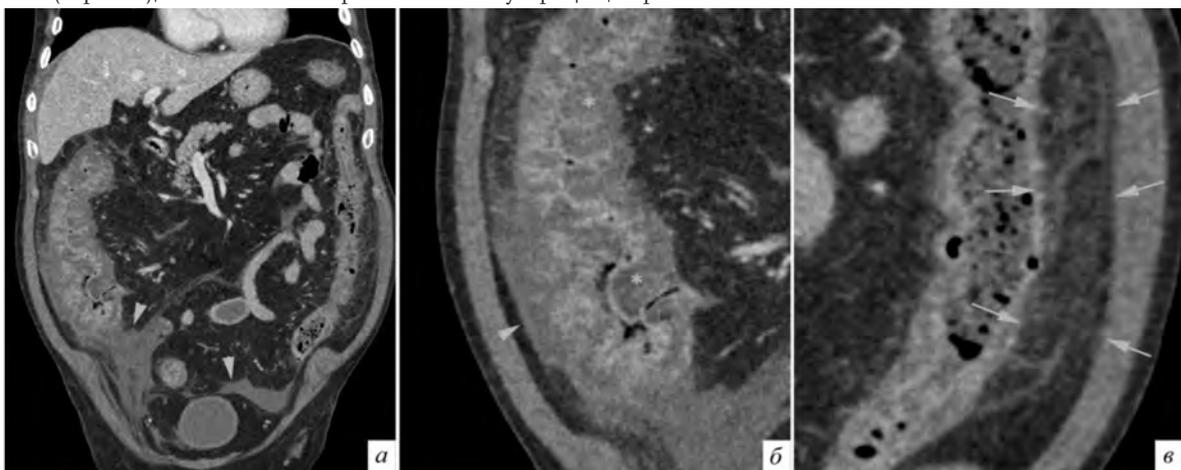


Рис. 2. КТ ОБП с внутривенным контрастным усилением в коронарной проекции (а) и увеличенные фрагменты (б, в). Диффузный колит. 20-й день течения COVID-19 (анамнестически): а – в брюшной полости небольшое количество жидкости (головки стрелок); б – значительное утолщение подслизистого слоя (*), слизистая оболочка с выраженным накоплением контрастного препарата; в – хорошо заметно, что рядом с colon descendens отечна параколическая клетчатка (стрелки)

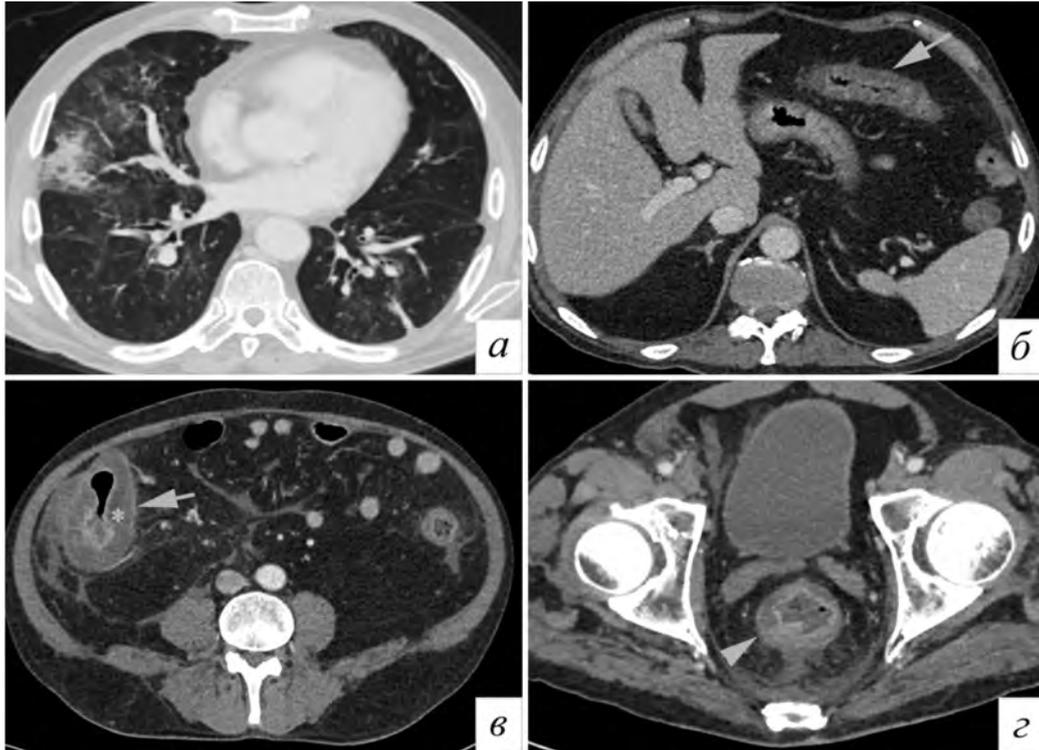


Рис. 3. КТ ОГК в аксиальной проекции (а), ОБП и малого таза с контрастным усилением (б–г). Диффузный колит у пациента с COVID-19: а — признаки вирусного повреждения лёгких; б — циркулярное утолщение стенки ободочной (стрелка); в — циркулярное утолщение стенки colon ascendens за счёт выраженного отёка подслизистого слоя (*); г — утолщение стенки прямой кишки, схожие с таковыми в остальных отделах ТК (стрелка). Параколическая клетчатка мутная на всем протяжении, в латеральных каналах брюшины — небольшое количество жидкости

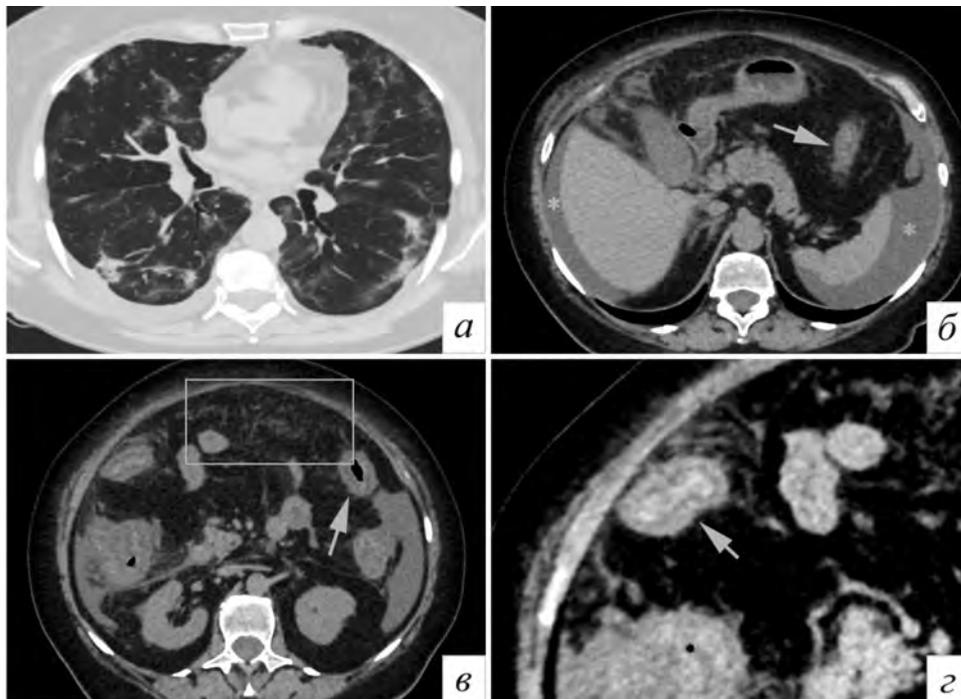


Рис. 4. КТ ОГК в аксиальной проекции в легочном режиме (а), а также в мягкотканом окне на уровне эпи- и мезогастрия (б, в) с увеличенным фрагментом (г). Колит с асцитом у пациента с COVID-19. 13 дней с начала заболевания (анамнестически): а — признаки вирусного повреждения легких в стадии разрешения; б, г — стенка ТК утолщена циркулярно, преимущественно за счет подслизистого слоя (стрелки), рядом с печенью, селезенкой и в латеральных каналах брюшины свободная жидкость (*); в — клетчатка вокруг кишки неоднородно уплотнена, мутная (рамка)

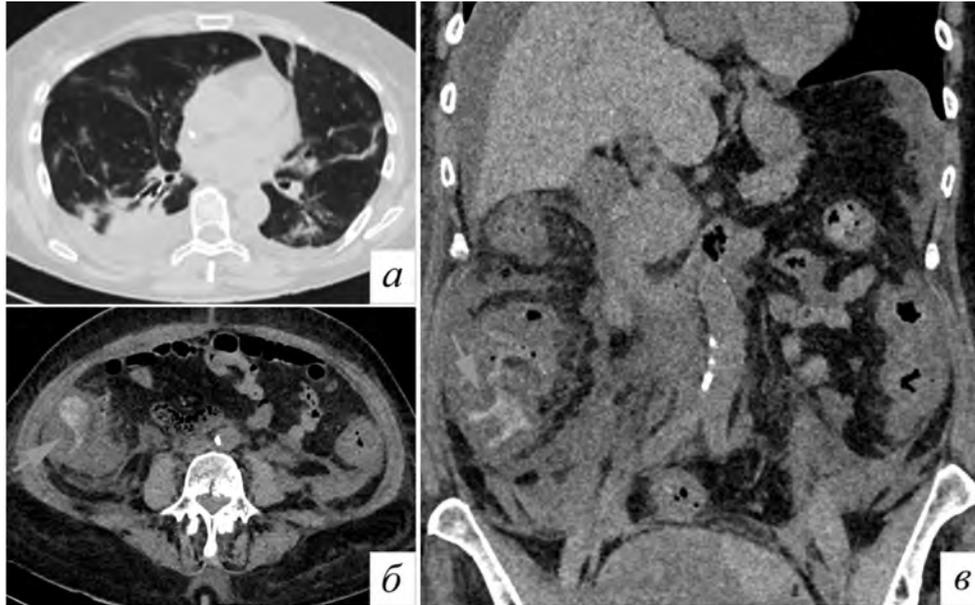


Рис. 5. Колит. КТ ОГК (а) и ОБП (б, в) в аксиальной (а, б) и коронарной (в) проекциях при нативном сканировании. 21-е сутки после начала болезни (анамнез). Стенка ТК утолщена до 10 – 15 мм, стрелками указана повышенная плотность слизистой оболочки в области слепой кишки и начальных отделов colon ascendens, что, вероятнее, связано с геморрагическими изменениями

Только у 1 пациента с сочетанным абсцессом легкого зафиксирован кашель с гнойной мокротой. 1 пациент сразу из приемного отделения был госпитализирован в ОРИТ с переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В остальных случаях кашель был сухой или с минимальным количеством слизистой мокроты на всем протяжении госпитализации (не учитывая дальнейший перевод на ИВЛ 4 больных). Общий анализ крови показал повышение референсного уровня лейкоцитов ($>11,8 \times 10^9$) в 16,6% (5), уровень прокальцитонина (ПКТ) был повышен ($>0,5$ нг/мл) в 13,3% (4). Изменения показателей общего анализа мочи (как частого источника внелегочной инфекции), характерные для пиелонефрита (лейкоцитурия, бактериурия), зафиксированы у 20% больных (6). Кроме того, у одного из пациентов имелся острый синусит, подтвержденный данными КТ.

Ни у одного из пациентов не было указаний на наличие абдоминальных симптомов при поступлении. В 76,6% (23) в историях болезни имелось упоминание о появлении у пациентов в динамике хотя бы одного симптома диспептического и иного характера. Они представлены болями в животе (в том числе спастического типа), учащенным и жидким стулом (в том числе по типу «ректального плевка»), появлением в стуле прожилок крови. По объективным причинам тяжести состояния (нахождение в ОРИТ) не удалось уточнить симптомы у 1 больного, также 1 больной имел сочетанный верифицированный рак сигмовидной кишки, что могло несколько исказить клиническую картину. В 50% (15) взят анализ кала на токсины А и В

Clostridium difficile (*C. difficile*), в 60% из них результат положительный.

Всем 100% пациентам в первые 1–3 дня госпитализации были назначены АБП в сочетании с иной терапией (противовирусные, гормональные препараты, антикоагулянты, витамины, различные средства для корректировки избыточного иммунного ответа и др.). Согласно историям болезни, на протяжении госпитализации назначались в сочетании или последовательно от 1 до 6 АБП различных групп и форм приема. В 53,3% (16) имелось назначение приема левофлоксацина (per os) в сочетании с защищенным цефалоспорином III поколения (цефотаксим + сульбактам внутривенно). В среднем продолжительность приема левофлоксацина составила 7,5 дней (5–16 дней), цефотаксима + сульбактама – 6,4 дней (4–21 дней). В 13,3% (4) обозначен прием амикацина или моксифлоксацина, в 16,6% (5) – цефтриаксона. Остальные группы препаратов (в том числе защищенные пеницилины и цефалоспорины различных поколений) были назначены в единичных случаях. В данные расчеты не включены АБП, которые применялись после появления у больных вышеописанных абдоминальных/диспептических симптомов или при выявлении токсинов *C. difficile* в кале (метронидазол в сочетании с ванкомицином).

ПМК – острое воспалительное заболевание кишечника, которое является вариантом тяжелого течения антибиотик-ассоциированной диареи, вызываемой спорообразующим анаэробным микробом *C. Difficile* и развивающейся в результате

нарушения биоценоза в кишечнике. Количество данного микроорганизма в составе нормальной микрофлоры не превышает 0,01% и значительно увеличивается до 15–40% при приеме АБП [3]. В клинической картине ПМК доминирует диарейный синдром [4]. Возникать ПМК может при приеме любых АБП, но чаще он развивается при приеме клндамицина, цефалоспоринов III поколения, аминопенициллинов [5]. Предрасполагающие факторы ПМК, сопровождающиеся колонизацией *C. difficile*: возраст старше 60 лет; длительное нахождение в стационаре; длительное использование назогастральных зондов и клизм; операции на органах брюшной полости; антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы и H2-блокаторами; иммуносупрессивная терапия; злокачественные новообразования; ишемия кишечника; иммунодефицитные состояния [6–8]. В рассматриваемой нами группе имелись несколько предрасполагающих факторов, кроме АБП, для развития ПМК – средний возраст 68,2 года, длительность госпитализации, широкое использование иммуносупрессивной терапии в виде ингибиторов ИЛ-6 и ГКС, возможная ишемизация ТК за счет атеросклероза брыжеечных артерий и гиперкоагуляционного синдрома/микроангиопатии при COVID-19 [9, 10]. Данные публикации [11] указывают, что у пациентов, получающих АБП при COVID-19, диарея отмечалась в 18,9%, когда без них – лишь в 1,1%.

КТ при ПМК не обладает высокой чувствительностью (52%), но при появлении КТ-признаков они являются специфичными: значительное утолщение стенки кишки, обычно более 10 мм, признаки слизистого и подслизистого отёка и симптом «аккордеона» при контрастном усилении (или «гар-

мошки» – отёчные узловатые гаустры перемежаются с поперечными бороздками, заполненными контрастом, что приводит к картине, напоминающей сжатую гармошку) [12]. Также среди симптомов воспаления ТК стоит отметить ее стойкое спазмирование, отсутствие содержимого в просвете кишки или его минимальное количество, нарушение типичной гасутрации стенок. При этом изменения стенок тонкой кишки отсутствуют. Для ПМК характерна невыраженная инфильтрация параколической клетчатки, поскольку процесс затрагивает преимущественно слизистую оболочку и подслизистый слой. Аналогично асцит является следствием повреждения стенки толстой кишки с пропотеванием воспалительного экссудата во внеклеточное пространство и наиболее часто встречается при инфекционных, ишемических и псевдомембранозных колитах (рис. 6). Дилатация мелких ветвей брыжеечных артерий также встречается у пациентов с ПМК [13]. Гиперденсивность внутреннего слоя ТК может быть связана с наличием геморрагического компонента в слизистой оболочке, который возникает обычно на поздних стадиях [3].

Накопленный опыт борьбы с COVID-19 показал, что при данной инфекции бактериальная флора не столь часто сопутствует вирусу или же развивается после активной фазы процесса. Rawson T.M. et al. на основе данных различных публикаций указывают встречаемость вторичных легочных бактериальных осложнений при COVID-19 в 3–6%, грибковых – в 0,7% [14]. Mendes Neto A.G. и Salacup G. приводят данные о наличии бактериальной ко-инфекции в 19% случаев, при этом наибольший вклад в данную цифру вносит мочеполовая инфекция (57%), реже – инфекция кожи (10%), а

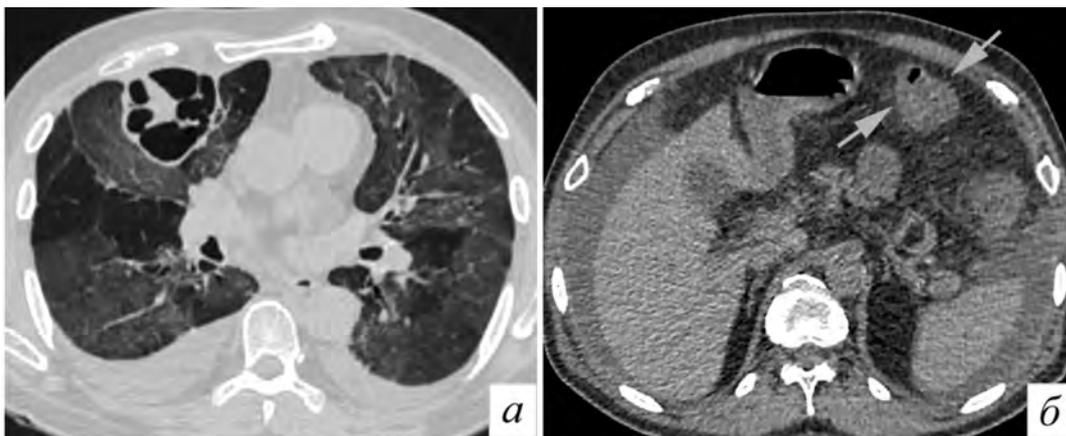


Рис. 6. КТ ОГК в аксиальной проекции на уровне средних отделов лёгких и эпигастрия, легочное (а) и мягкотканое (б) электронные окна соответственно. Анамнестически 16-е сутки заболевания. Признаки колита и жидкости в брюшной полости у пациента с вирусным повреждением лёгких в стадии разрешения, а также гангренозным абсцессом в средней доле справа. В средней доле справа имеется полость с секвестрацией фрагмента легкого, наружные края полостей с четкими контурами. Двусторонний плевральный выпот. На уровне сканирования – стенка colon transversum диффузно утолщена (стрелки), рядом с печенью и селезенкой жидкость

респираторная инфекция обнаружена лишь в 8% случаев [15].

Единого критерия присоединения бактериальной пневмонии при COVID-19 не существует, необходима комплексная диагностика [16], учитывая клинические, лабораторные и лучевые данные, в том числе в динамике. Сама по себе коронавирусная инфекция не является поводом для использования АБП. Их назначение необходимо при убедительных признаках бактериальной инфекции – наличие гнойной мокроты, лейкоциты крови $>12 \times 10^9$, палочкоядерные нейтрофилы $>10\%$, ПКТ $>0,5$ нг/мл. Большинство пациентов, особенно с легким и среднетяжелым течением, не нуждаются в АБП. Во Временных рекомендациях прописан алгоритм применения АБП, стартовая терапия эмпирически почти всегда начинается с защищенных пенициллинов/марколидов, даже у пациентов в ОРИТ в сочетании с другими группами препаратов в зависимости от ситуации. В разделе о применении ингибиторов рецепторов ИЛ-6 можно найти упоминание о повышении вероятности развития вторичных бактериальных осложнений на фоне иммунодефицита, однако алгоритм предупреждения или коррекции данного состояния не представлен [17]. Вышеописанные критерии назначения АБП появляются только во Временных рекомендациях Министерства здравоохранения РФ от июня 2020 г. [18], ранее данные пункты прописаны не были. Схожие критерии бактериальной инфекции в рекомендациях ГВКГ им. Н.Н. Бурденко [16], а в рекомендациях Департамента здравоохранения г. Москвы [19] дополнительно отмечены появление влажных хрипов и КТ-признаки присоединения бактериальной пневмонии. Зарубежные авторы также считают важным комплексный подход к диагностике возможных бактериальных осложнений, используя в том числе лучевые методы и уровень ПКТ, предлагают более широкое исследование мокроты и гемокультуры [20]. Эмпирическая терапия АБП даже без подтверждения

инфекции клинически и лабораторно может быть показана для пациентов с иммуносупрессией различного вида (злокачественные новообразования, трансплантация костного мозга/органов, плохо контролируемая ВИЧ-инфекция), а также в случае тяжелого течения COVID-19 при переводе в ОРИТ [20]. Но даже несмотря на высокую летальность, в группе тяжелых и критических больных (49%) у пациентов с вторичными бактериальными осложнениями на фоне коронавируса [2] превентивное назначение АБП далеко не всегда оправдано – лишь 23,3% рассматриваемых нами пациентов получали лечение в ОРИТ (летальность также была связана только с данной группой), остальные были госпитализированы в линейные отделения.

По совокупности клинических, лабораторных и лучевых показателей, а также с учетом госпитализации в ОРИТ, 36,6% пациентам в нашей группе, согласно Временным рекомендациям, на момент сбора данных было показано назначение АБП (сюда же входят больные с сочетанной экстрапульмональной инфекцией). В остальных случаях (более 60%) нам не удалось найти позиций, которые бы говорили о необходимости применения АБП. По данным КТ типичные признаки бактериальных инфекций легких в сочетании с COVID-19 встречаются нечасто и представлены утолщением стенок бронхов, центрилобулярными очагами, инфильтратами в виде консолидаций вне участков «матового стекла» в динамике с воздушной бронхографией, часто имеющими сегментарные и долевые границы [21], а также различного вида полостями (рис. 7). Нужно рассматривать лишь только те консолидации, которые возникли в ранее интактных местах, а не на фоне «матового стекла» – как правило, они представляют собой разрешение вирусного поражения через участки организации, а не истинной бактериальной инфильтрации [22].

Как следствие нерационального назначения АБП можно назвать появление осложнений, таких как ПМК, необоснованный факт повышения стои-

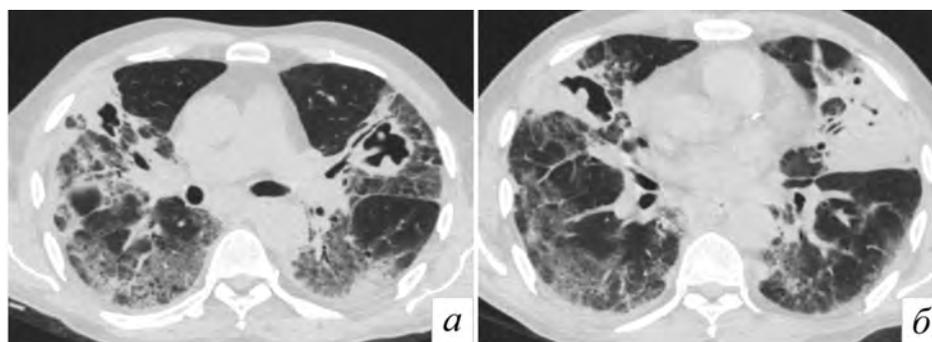


Рис. 7. Присоединение бактериальной инфекции у больного с COVID-19. КТ ОГК в аксиальной проекции (а, б) на различном уровне (а – полости; б – инфильтрат). На фоне признаков вирусного повреждения лёгких в виде неоднородных уплотнений «матового стекла» с консолидациями в средней доле справа и верхней доле слева имеются полости с бухтообразными контурами без жидкостного содержимого. Сами по себе полости не типичны для COVID-19

мости терапии, рост антибиотикорезистентности. Назначение АБП необходимо и при подтверждении внелегочной инфекции. Вопрос превентивного назначения АБП у больных, поступающих в ОРИТ, требует более тонкого подхода, связанного с опытом локальной работы и микробного пейзажа конкретного отделения. В целом, риск легочных и внелегочных инфекционных осложнений в ОРИТ выше, чем в линейных отделениях, что подтверждают и авторы, рассматривая развитие бактериальной пневмонии в сочетании с COVID-19, особенно на фоне ИВЛ [2, 14, 15]. Интересным видится и изучение целесообразности применения АБП у больных, которым производилась терапия ингибиторами рецепторов ИЛ-6 в связи с иммуносупрессивным действием. Mendes Neto A.G. и Salacur G. отмечают, что бактериальная инфекция чаще развивалась у пациентов, получавших ГКС (37%), чем без них (19%) [15]. Этот факт также требует дальнейшего изучения в связи с широким использованием ГКС у больных с COVID-19.

В случае с коронавирусной инфекцией можно рассмотреть два основных варианта поражения ТК — непосредственное вирус-индуцированное воспаление и осложнение терапии. У пациентов, помимо лихорадки, миалгии и респираторных проявлений [23], также могут присутствовать пищеварительные симптомы (диарея, тошнота, рвота и боль в животе) [24], которые либо сопутствуют легочным, либо проявляются самостоятельно. Исходя из нашей практики, нельзя назвать эти признаки частыми — мы встречали лишь единичных больных за год работы в специализированных отделениях, которые поступали в стационар уже с диспептическими и иными явлениями поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19.

Схиртладзе М.Р. и др. на собственном опыте указывают, что 33,3% больных с коронавирусной инфекцией, наряду с респираторными жалобами, имели болевой синдром в животе (без указания конкретного органа поражения). Ими описан успешный случай лечения пациента с респираторной и абдоминальной симптоматикой назначением ГКС [25] — можно рассматривать данный подход как дифференциальный маркер разграничения первичного и вторичного поражения ЖКТ — ПМК не реагирует на подобную терапию. Также относительно одномоментное появление симптомов скорее заставит задуматься о первичном поражении, не связанным с терапией.

Мы полагаем, что у большинства больных в нашей группе появление диареи и иных симптомов в сочетании с КТ-картиной поражения ТК было связано с нерациональным назначением АБП при наличии факторов риска антибиотик-ассоциированного колита из-за отсутствия у всех больных дан-

ных симптомов при поступлении, связью с приемом АБП, отсутствием самостоятельного регресса симптоматики или её уменьшением на фоне ГКС (симптомы и изменения на КТ разрешались постепенно только после назначения метронидазола/ванкомицина). Развитие ПМК лабораторно подтверждено у 9 пациентов, однако реально данная цифра могла быть больше, т.к. не у всех больных кал был исследован на токсины.

Выводы

1. Появление характерных для ПМК изменений ТК даже на уровне сканирования в динамике по данным КТ у больных с COVID-19, принимающих АБП, требует обязательного вынесения в заключение для дальнейшей лабораторной верификации и назначения терапии.

2. Отмечен факт нерационального назначения АБП при отсутствии установленных показаний и применение групп препаратов, не соответствующих алгоритму в различных профильных рекомендациях, что приводит к появлению характерной клинической и лучевой симптоматики колита.

3. Необходимы более четкие критерии назначения АБП у пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии, широко применяющейся для терапии COVID-19.

Ограничения

В исследовании имелся ряд ограничений: прием АБП на догоспитальном этапе преимущественно фиксировался анамнестически, однако не все больные в силу объективных обстоятельств (недостаточная осведомленность, мнестико-интеллектуальные расстройства и др.) знали об их использовании. Несмотря на наличие клинических данных и данных КТ, не всем пациентам назначали исследование кала на токсины клостридии.

Литература

1. Сергеева, И.В. Клинико-лабораторная характеристика больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1)PDM09 / И.В. Сергеева, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин // Сибирское медицинское обозрение. — 2017. — № 5. — С. 47–53.
2. Li J., Wang J., Yang Y. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2020; 9: 153. DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1
3. Зюзя, Ю.Р. Патолого-анатомическая характеристика антибиотикоассоциированных поражений кишечника при противотуберкулезной терапии / Ю.Р. Зюзя // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2016. — № 2. — С. 72–77.
4. Немцов, Л.М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л.М. Немцов // Вестник ВГМУ. — 2014. — № 13(3). — С. 6–19.
5. Муляр, Н.Ф. Clostridium difficile-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре / Н.Ф. Муляр [и

- др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 5(87). — С. 72—75.
6. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010; 31(5): 431—455.
 7. Bobo L.D., Dubberke E.R., Kollef M. Clostridium difficile in the ICU: the struggle continues. *Chest*. 2011; 140(6): 1643—1653.
 8. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S. et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107(1): 89—95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398
 9. Сальникова, А.И. Псевдомембранозный колит: возможная этиология / А.И. Сальникова, А.В. Васильева, Е.А. Макиев // Научный электронный журнал Меридиан. — 2020. — № 1(35). — С. 75—77.
 10. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12(2). — С. 5—11.
 11. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997—1001. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.30
 12. Стрэнг, Д.Г. Секреты компьютерной томографии. Грудная клетка, живот, таз / Д.Г. Стрэнг, В. Догра. — Издательство БИНОМ, 2019. — 448 с., ил.
 13. Лежнев, Д.А. Возможности мультисрезовой компьютерной томографии в диагностике колита / Д.А. Лежнев [и др.] // Consilium Medicum. — 2018. — № 20(8). — С. 14—16.
 14. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 9—11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
 15. Mendes Neto A.G., Lo K.B., Wattoo A., Salacup G. et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 18. DOI: 10.1002/jmv.26441
 16. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре : методические рекомендации. — М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2020. — 17 с.
 17. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). — МЗ РФ. — 261 с.
 18. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). — МЗ РФ. — 166 с.
 19. Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2-ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19 : методические рекомендации / под ред. А.С. Белевского, М.В. Журавлевой. — М., 2020 — 13 с.
 20. Sieswerda E., Boer M. G.J., Bonten M.M.J. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 — an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 61—66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
 21. Абович, Ю.А. Компьютерно-томографические аспекты диагностики присоединения вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / Ю.А. Абович [и др.] // REJR. — 2020. — № 10(4). — С. 21—35.
 22. Винокуров, А.С. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки / А.С. Винокуров, Ю.Р. Зюзя, А.А. Юдин // Лучевая диагностика и терапия. — 2020. — № 11 (2). — С. 76—88.
 23. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5): 766—773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
 24. Jaijakul S. Colitis as a Sole Presentation of SARS-CoV-2 Infection: Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020: 1—3. DOI: 10.1007/s42399-020-00346-5
 25. Схиртладзе, М.Р. Боль в животе как первое проявление новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М.Р. Схиртладзе [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — № 30(6). — С. 57—62.

References

1. Sergeeva I.V., Demko I.V., Korchagin E.E. Clinical-laboratory characteristics of patients with extramural pneumonia against the background of FLU A(H1N1)pdm09. *Siberian Medical Review*. 2017; (5): 47-53. (In Russ.) DOI: 10.20333/2500136-2017-5-47-53
2. Li J., Wang J., Yang Y. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2020; 9: 153. DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1
3. Zyuzya Yu. R. Pathoanatomical characterization of antibiotic-induced affections of intestinal tract caused by antituberculous therapy. *Tuberculosis and socially significant diseases*. 2016; 2: 72—77. (In Russ.)
4. Nemtsov L. M. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. *Bulletin of the VSMU*, 2014; 13(3); 6-19. (In Russ.)
5. Mulyar N. F., Vereshchagina S. A., Fadeeva T. S., et al. CLOSTRIDIUM DIFFICILE-associated diarrhea in a multidisciplinary hospital. *Bulletin of the VSSC SB RAMS*. 2012; 5(87): 72-75. (In Russ.)
6. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America(SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2010; 31(5): 431—455.
7. Bobo L.D., Dubberke E.R., Kollef M. Clostridium difficile in the ICU: the struggle continues. *Chest*. 2011; 140(6): 1643—1653.
8. Khanna S., Pardi D.S., Aronson S. et al. The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a population-based study *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107(1): 89—95. DOI: 10.1038/ajg.2011.398
9. Salnikova A. I., Vasilyeva A.V., Makeev E. A. Pseudomembranous colitis: possible etiology. *Scientific electronic journal Meridian*. 2020; 1(35): 75—77.
10. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology*. 2020; 12(2): 5-11. (In Russ.) DOI:10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11
11. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997—1001. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.30
12. Strang D. G., Dogra V. Secrets of computed tomography. Chest, abdomen, pelvis. BINOM Publishing House. 2019. 448 p., pic.
13. Lezhnev D. A., Gilfanov Yu. Sh., Ivanova I. V., Sangaeva L. M. The possibilities of CT in the diagnosis of colitis. *Consilium Medicum*. 2018; 20(8): 14—16. (In Russ.) DOI: 10.26442/2075-1753_2018.8.14-16

14. Rawson T.M., Wilson R.C., Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 9–11. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.025
15. Mendes Neto A.G., Lo K.B., Wattoo A., Salacup G. et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 18. DOI: 10.1002/jmv.26441
16. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital (Guidelines). M.: GVKG named after N. N. Burdenko, 2020, 17 p. (In Russ.)
17. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021). The Ministry of Health of the Russian Federation. 261 p. (In Russ.)
18. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020). The Ministry of Health of the Russian Federation. 166 p. (In Russ.)
19. Algorithm for prescribing antibacterial therapy for SARS-CoV-2-associated lung damage in patients with COVID-19. Guidelines. — ed. by A. S. Belevsky, M. V. Zhuravleva. — Moscow. — 2020 — 13 p. (In Russ.)
20. Sieswerda E., Boer M. G.J., Bonten M.M.J. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 — an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 61–66. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041
21. Abovich Yu.A., Bronov O.Yu., Gusarov V.G et al. Bacterial pneumonia complicating SARS-COV-2: computed tomography aspects. *REJR* 2020; 10(4):21-35. (In Russ.) DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-21-35
22. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 2. P. 76–88. (In Russ.) DOI:10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88
23. Pan L., Mu M., Yang P. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(5): 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620
24. Jaijakul S. Colitis as a Sole Presentation of SARS-CoV-2 Infection: Case Report. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jun 11: 1–3. DOI: 10.1007/s42399-020-00346-5
25. Skhirtladze M.R., Timofeeva A.A., Bueverova E.L. et al. Abdominal Pain as First Manifestation of New Coronavirus Infection COVID-19. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(6): 57–62. (In Russ.) DOI:10.22416/1382-4376-2020-30-6-57-62

Авторский коллектив

- Винокуров Антон Сергеевич* — ассистент кафедры лучевой диагностики и терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-рентгенолог отделений МРТ и КТ Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова и Городской клинической больницы им. В.П. Демихова; тел.: +7-916-685-39-21, e-mail: antonvin.foto@gmail.com
- Никифорова Марина Владиславовна* — врач-рентгенолог отделения МРТ и КТ Городской клинической больницы им. В.П. Демихова; тел.: 8(499)176-56-10, e-mail: marina.nikif.802@mail.ru
- Оганесян Анна Артуровна* — врач-рентгенолог отделения МРТ и КТ Городской клинической больницы; тел.: 8(499)176-56-10, e-mail: anna4991@mail.ru
- Юдин Андрей Леонидович* — заведующий кафедрой лучевой диагностики и терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; д.м.н., профессор; тел.: +7-903-779-43-83, e-mail: prof_yudin@mail.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛЕКАПРЕВИРА/ПИБРЕНТАСВИРА У ПАЦИЕНТОВ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ВГС В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ ЦЕНТРЕ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ СО СПИД

А.И. Мазус, Ю.Ф. Влацкая, Д.Р. Набиуллина

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection

A.I. Mazus, Yu.F. Vlatshkaya, D.R. Nabiullina

Moscow City Centre for AIDS Prevention and Treatment, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ опыта Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы по противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, в реальной клинической практике.

Материалы и методы. За период с 2020 г. по октябрь 2021 г. проанализированы данные 12 взрослых и 53 детских амбулаторных карт пациентов Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы, коинфицированных ВИЧ/ВГС. Помимо стандартных методов обследования, у всех больных исследовались вирусная нагрузка РНК ВИЧ, РНК ВГС, определялся генотип ВГС, оценивалась степень фиброза печени методом фиброэластометрии.

Результаты. В группе взрослых пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС 10 (83,4%) были инфицированы Gt 3 ВГС, у 2 пациентов (16,6%) был определен Gt 1a/3. Ранее получали противовирусную терапию софосбувиром и даклатасвиром 7 (58,3%) пациентов, 5 (41,7%) – были первичными. Все 12 взрослых пациентов получили глекапревир/пибрентасвир длительностью 8–16 недель в зависимости от опыта предшествующей терапии. 3 (25%) пациента с Gt 3 ВГС и опытом лечения препаратами прямого противовирусного действия получили комбинированную терапию глекапревиром/пибрентасвиром, софосбувиром и рибавирином в течение 12 недель. В результате лечения 100% (12/12) пациентов достигли УВО12, нежелательных явлений и случаев непереносимости не выявлено.

В общей группе подростков с коинфекцией ВИЧ/ВГС, наблюдавшихся в центре (n = 53), распределение по генотипам ВГС было следующим: Gt 1 – 26 (49%), Gt 3 – 27 (51%). 15 (28,3%) подростков имели опыт лечения интерфероном-2а с эффективностью 40% (6/15), 9 (17%) – получили терапию пегилированным интерфероном-2а с эффективностью 33% (3/9) и 16 (30,2%) – получили глекапревир/пибрентасвир. Средняя длительность коинфекции ВИЧ/ВГС у 16 подростков, получивших глекапревир/пибрентасвир, составила 12,5 (1–17) лет. Из них 11 (68,3%) были инфицированы ВГС Gt 1 и 5 (31,7%) – ВГС Gt 3. 11 пациентов

Abstract

The aim of the study is to analyze the experience of the Moscow Center for HIV/AIDS Prevention and Treatment on antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with HIV/HCV coinfection in real-world evidence (RWE).

Methods. The data from the outpatient cards of 12 adults and 53 children with HIV/HCV in the Moscow Center for HIV/AIDS Prevention and Treatment were analyzed for the period from 2020 to October 2021. In addition to standard laboratory tests, the viral load of HIV RNA, HCV RNA was examined in all patients, the HCV genotype was determined, the degree of liver fibrosis was assessed by liver fibroelastometry.

Results: Among adult patients 10 (83,4%) were infected with HCV Gt 3, while 2 patients (16,6%) had Gt 1a/3. 5 (41,7%) patients were treatment-naïve and 7 (58,3%) had previously received sofosbuvir and daclatasvir. All 12 adult patients received glecaprevir/pibrentasvir for 8-16 weeks, depending on the treatment experience. 3 (25%) patients with HCV Gt 3 previously treated with DAAs received triple combination of glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir and ribavirin for 12 weeks. As a result, 100% (12/12) of patients treated with glecaprevir/pibrentasvir achieved SVR12, no adverse events or cases of intolerance were identified.

In the general group of adolescents with HCV/HIV coinfection (n = 53), the distribution by HCV genotypes was as follows: Gt 1 – 26 (49%), Gt 3 – 27 (51%). 15 (28,3%) adolescents received interferon-2a (SVR – 40% (6/15)), 9 adolescents received Peg-interferon-2a (SVR – 33% (3/9)) and 16 adolescents received glecaprevir/pibrentasvir. The mean duration of HIV/HCV coinfection in 16 adolescents receiving glecaprevir/pibrentasvir was 12,5 (1-17) years. Of these, 11 (68,3%) were infected with HCV Gt 1 and 5 (31,7%) with HCV Gt 3. 11 patients (68,3%) had prior treatment history with interferon and peginterferon regimens. The distribution of fibrosis stages was as follows: F0 – 56,3% (9/16), F1 – 31,3% (5/16), F2 – 12,4% (2/16). All 16 adolescents received 8 weeks of glecaprevir/pibrentasvir. 100% of patients were aviremic after 4 weeks from the start of therapy. All patients achieved SVR12. No adverse events and/or intolerance of glecaprevir/pibrentasvir were identified.

Conclusion. This observation demonstrates the high efficacy and safety of treatment with direct-acting antiviral

(68,3%), получивших глекапревир/пибренмасвир, имели опыт предшествующей противовирусной терапии интерферонсодержащими режимами. Распределение по стадиям фиброза было следующим: F0 – 56,3% (9/16), F1 – 31,3% (5/16), F2 – 12,4% (2/16). Курс лечения глекапревир/пибренмасвир продолжительностью 8 недель получили все подростки (n=16). Отмечено снижение уровня РНК ВГС до неопределяемых значений через 4 недели от начала терапии в 100% случаев. Все пациенты достигли УВО12. Нежелательных явлений и случаев непереносимости препарата не было выявлено.

Заключение: данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечения препаратами прямого противовирусного действия как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Выявление и лечение хронического гепатита С у коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов репродуктивного возраста до наступления беременности сделает возможным полностью исключить риск вертикальной передачи ВГС детям, а своевременная и эффективная современная противовирусная терапия уже инфицированных ВГС подростков позволит сделать шаг в направлении элиминации гепатита С через микроэлиминацию в описанных социально значимых группах пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ко-инфекция ВИЧ/ВГС, ХГС, реальная клиническая практика.

Введение

Гепатит С – инфекционное заболевание с парентеральным путем заражения, вызываемое вирусом гепатита С (ВГС). В мире насчитывается более 58 млн (46–76 млн) человек, инфицированных ВГС, из них около 12,5 млн (10–13,8 млн) – в Европейском регионе [13]. Контакт с вирусом в 80% случаев приводит к развитию хронической инфекции. Персистирование ВГС в организме является причиной формирования фиброза и цирроза печени, повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также различной внепеченочной патологии (криоваскулит, лимфомы, сахарный диабет и др.). ВГС-инфекция широко распространена у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В мире число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, на начало 2021 г. составило 37,7 млн человек (30,2–45,1 млн), в Европейском регионе – 2,6 млн человек (2,3–3 млн) [13]. По зарубежным данным, в Западной Европе и США от 1/4 до 1/3 ВИЧ-серопозитивных пациентов имеют ко-инфекцию с ВГС [2]. По российским данным, распространенность вирусного гепатита С среди ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 34% [4].

ВГС-инфекция выявляется у 8% беременных женщин. ВГС может передаваться вертикально от матери ребенку [1]. Частота передачи ВГС от матери ребенку в случае моноинфекции составляет 3–5% [3]. Ко-инфекция с ВИЧ увеличивает частоту вертикальной передачи ВГС до 19,4% [3]. У женщин

drugs in both adults and children with HIV/HCV coinfection. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis C in patients of reproductive age with HIV/HCV coinfection before pregnancy will help to completely eliminate the risk of mother-to-child transmission of HCV. Timely, effective, and modern antiviral therapy of already infected adolescents with HCV will make it possible to take a step towards eliminating hepatitis C through microelimination in the described socially significant groups of patients.

Key words: HIV infection, HIV/HCV coinfection, chronic hepatitis C, RWE.

с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС во время беременности в большей степени, чем при изолированной ВИЧ-или ВГС-инфекции, выявляются анемии (57,5–64,8% случаев), угроза прерывания беременности (51,9–62,3%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (58,9–60,3%), задержка внутриутробного развития плода (19,2–19,6%), многоводие (15,1–20,2%), угроза преждевременных родов (12,5–22,0%) [14–16]. При этом высокая концентрация ВГС в крови дополнительно повышает риск передачи инфекции от матери ребенку [2]. Кроме того, в период беременности у пациенток с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС повышен риск гепатотоксического действия антиретровирусной терапии (АРТ) [12].

ВГС-инфекция у детей является значимой медико-социальной проблемой для нашей страны. Россия находится на 6-м месте в мировом рейтинге стран с наибольшим числом детей, инфицированных ВГС [7]. У детей с хроническим гепатитом С (ХГС) и коморбидными состояниями, включая ВИЧ-инфекцию, прогрессирование фиброза печени ускоряется [6]. Гепатит С оказывает негативное влияние на психологические и физические показатели здоровья детей и их семей [8]. На фоне снижения качества жизни у детей отмечены случаи задержки умственного развития, нарушение процессов обучения [8, 9]. Уже в детском возрасте существует риск серьезных осложнений и развития жизнеугрожающих состояний, особенно при наличии сопутствующей патологии, ускоряющей

течение ХГС. Так, по данным референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора, у 1/3 детей с ХГС в России развивается фиброз печени, а у 4% зарегистрирован цирроз печени [10].

На сегодняшний день не описаны методики, позволяющие снизить риск перинатальной передачи и неонатального инфицирования ВГС [5]. Несмотря на существенный прогресс в медикаментозном лечении ХГС, наблюдающийся в последние годы, связанный с внедрением безинтерфероновой терапии, на сегодняшний день ни у одного из препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) нет показаний для назначения во время беременности [11].

Цель исследования — анализ опыта Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД Департамента здравоохранения города Москвы (МГЦ СПИД ДЗМ) по противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) у пациентов, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС, в реальной клинической практике.

Материалы и методы

За период с 2020 г. по октябрь 2021 г. проанализированы данные 12 взрослых и 53 детских амбулаторных карт пациентов МГЦ СПИД ДЗМ, ко-инфицированных ВИЧ/ВГС. Помимо стандартных методов обследования, у всех больных исследовались показатели вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, определялся генотип ВГС, оценивалась степень фиброза печени методом фиброэластометрии. Все исследуемые пациенты находились на диспансерном учете в поликлиническом и амбулаторно-поликлиническом педиатрическом отделении МГЦ СПИД ДЗМ.

Результаты и обсуждение

На 01.11.2021 г. на диспансерном учете в МГЦ СПИД ДЗМ состояло 13 359 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, что составляет 37,8% от общего числа наблюдающихся в центре пациентов с ВИЧ-инфекцией. По данным МГЦ СПИД ДЗМ, до 30% ВИЧ-позитивных беременных инфицированы ВГС.

Лечение ВГС-инфекции с 1987 г. (нарастающим итогом) назначено в МГЦ СПИД ДЗМ 3 237 (24,2%) пациентам с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Из них интерферонсодержащие режимы лечения использовались у 2324 (71,8%) пациентов, тройная терапия (симепревивир, софосбувир или нарлапревивир в сочетании с пегилированным интерфероном и рибавирином) — у 153 (4,7%), ПППД без интерферона — 760 (23,5%).

В 2021 г. лечение ХГС препаратом глекапревивир/пибрентасвир в МГЦ СПИД ДЗМ получили

12 взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, из них мужчины — 10 (83%) человек, женщины — 2 (17%). Средний возраст пациентов составил 40 лет ($33 \pm 7,5$).

Как видно из таблицы 1, заражение ВИЧ/ВГС-инфекцией в 75% случаев произошло парентеральным путём при употреблении психоактивных веществ (ПАВ). Половой путь ВИЧ/ВГС-инфицирования выявлен у 3 (25%) пациентов. Генотип (Гт) 3 ВГС выявлен у 10 (83,3%) больных, Гт 1а и 3 одновременно — у 2 (16,7%).

Таблица 1

Характеристика взрослых пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, получивших курс лечения препаратом глекапревивир/пибрентасвир, (n=12)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	10 (83)/2 (17)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	4 (33,3)
4А	4 (33,3)
4Б	1 (8,3)
4В	2 (16,6)
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Половой	3 (25)
Парентеральный	9 (75)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	10,5 (1 – 19)
Генотип ВГС, n (%):	
1а/3	2 (16,6)
3	10 (83,4)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,2 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС, n (%):	
Без опыта ПВТ	5 (41,7)
С опытом ПВТ	7 (58,3)
Исходный уровень РНК ВГС (МЕ/мл), n (%):	
До 100 000	3 (25)
100 000 – 499 999	4 (33,3)
500 000 – 1 000 000	0
Более 1 000 000	5 (41,7)

Более чем у половины пациентов (58,2%) диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии вторичных заболеваний (4А, 4Б и 4В), которые на момент начала лечения ВГС были в фазе ремиссии, у 4 (33,3%) больных — 3 (бессимптомная) стадия, ВИЧ-инфекции. Все пациенты получали АРТ, состоящую из 2 нуклеозидных ингибиторов транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и ингибиторов интегразы ВИЧ (ИИ) с иммунологической и вирусологической эффективностью лечения. Уровень РНК ВИЧ в крови до назначения курса глекапревивир/пибрентасвира не определялся у 100% пациентов.

В анамнезе опыт лечения ХГС ПППД софосбувир и даклатасвир отмечен у 7 (58,3%) пациентов. Применение данной схемы было неэффективно: у 6 (85,7%) больных вследствие вирусологической

Таблица 2

Характеристика пациентов в возрасте от 0 до 18 лет с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, (n=53)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	26 (49)/27 (51)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	30 (56,6)
4А	17 (32)
4Б	5 (9,5)
4В	1 (1,9)
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Перинатальный	45 (85)
Половой	4 (7,5)
Парентеральный	4 (7,5)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	9,8 (1 – 17)
Генотип ВГС, n (%):	
1	26 (49)
3	27 (51)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,2 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС/ремиссия, n (%):	
ИНФ α -2a	15 (28,3)/6 (11,3)
ПэгИНФ α -2a	9 (17)/3 (5,6)

неэффективности, у 1 (14,3%) – из-за низкой приверженности и нарушения режима приема препаратов. У 5 (41,7%) пациентов ПВТ ХГС назначена впервые.

Высокий исходный уровень РНК ВГС в крови (более 1 000 000 МЕ/мл) диагностирован у 5 (41,7%) пациентов. Фиброз печени F1–F2 по шкале METAVIR выявлен у 50% больных, F4 – у 2 (16,7%), фиброз печени отсутствовал у 3 (25%) пациентов.

Курс лечения препаратом глекапревир/пибрентасвир продолжительностью 8 недель получили 5 (41,7%) пациентов без предшествующего опыта лечения ХГС, 16-недельный курс – 4 (33,3%) пациента с Гт 3 ВГС и опытом лечения ПППД (софосбувир). Комбинированной ПВТ в течение 12 недель, включавшей глекапревир/пибрентасвир, софосбувир и рибавирин, было пролечено 3 (25%) пациента с Гт 3 ВГС и предшествующим опытом лечения ПППД. Все пациенты прошли оценку достижения устойчивого вирусологического ответа на терапию через 12 недель после ее окончания (УВО12), в 100% достигнута авиремия. Нежелательных явлений, непереносимости препарата не выявлено.

Таким образом, препарат глекапревир/пибрентасвир продемонстрировал 100% эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов с Гт 1a и 3 ВГС, в том числе и у имевших опыт лечения ПППД, отсутствие нежелательных явлений и хорошую переносимость. Эффективность применения глекапревира/пибрентасвира не зависела от Гт ВГС, степени фиброза печени, а также от длительности заболевания ХГС и предшествующего опыта ПВТ ПППД.

Опыт применения глекапревира/пибрентасвира у подростков 12–17 лет с ВИЧ/ВГС-инфекцией

За период с 1982 по 2021 г. в МГЦ СПИД ДЗМ наблюдались 10 945 детей в возрасте от 0 до 18 лет. У 679 выявлена ВИЧ-инфекция. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС подтверждена у 53 детей. Среди ко-инфицированных пациентов распределение по путям заражения было следующим: 45 (85%) – перинатальный, 4 (7,5%) – половой и 4 (7,5%) парентеральный (2 – потребители ПАВ, 2 – медицинские манипуляции).

Как видно из таблицы 2, в группе пациентов с ВИЧ/ВГС-инфекцией наблюдались 26 мальчиков и 27 девочек. Более чем у половины пациентов диагностирована 3 (бессимптомная) стадия ВИЧ-инфекции. Заражение ВИЧ/ВГС-инфекцией в 85% случаев произошло перинатальным путём, от ВИЧ/ВГС-инфицированной матери во время беременности или родов. Отмечено 2 случая сохранения грудного вскармливания до возраста 3 и 6 месяцев жизни детей.

Половой путь ВИЧ/ВГС-инфицирования выявлен у 4 девочек-подростков, парентеральный – у 2 подростков (м/ж), потребителей ПАВ и у 2 детей, заражённых на первом году жизни при проведении медицинских манипуляций.

У 44,5% детей, заражённых ВИЧ/ВГС перинатальным путём, матери являлись потребителями ПАВ, у 12% – страдали алкоголизмом. Туберкулёз, сифилис, цитомегаловирусная инфекция диагностированы у 17% матерей.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции во время беременности была проведена в 11% случаев. По данным анамнеза, 89% женщин во время беременности в женской консультации не наблюдались, АРТ не получали.

Состояние детей после рождения расценивалось как тяжёлое у 42% детей и было связано с недоношенностью (37%), морфофункциональной незрелостью (46%), внутриутробной гипотрофией (28%), внутриутробной гипоксией (57%), абстинентным синдромом (23%), сепсисом (8%). Средний вес при рождении составил 2570 г (1540 – 3470 г). В кровных семьях проживают 15,6% пациентов, остальные имеют социальный статус подопечных и воспитываются в приёмных семьях вследствие смерти или отказа родителей.

Детям с перинатальным ВИЧ/ВГС-инфицированием в 100% случаев диагноз «ВИЧ-инфекция» и в 88% случаев диагноз «Вирусный гепатит С» был установлен на первом году жизни. Гт 1 ВГС выявлен у 49% пациентов, Гт 3 – у 51%.

Таблица 3

Характеристика пациентов 12–17 лет с ВИЧ/ВГС-инфекцией, получивших курс лечения препаратом глекапревир/пибрентасвир, (n=16)

Данные характеристики	Показатели
Пол м/ж, n (%)	6 (37,5)/10 (62,5)
Возраст, лет (m)	14,5 (12 – 17)
Стадия ВИЧ-инфекции, n (%):	
3	9 (56,3)
4А	5 (31,3)
4Б	2 (12,4)
4В	–
Путь инфицирования ВИЧ/ВГС, n (%):	
Перинатальный	14 (87,4)
Половой	1 (6,3)
Парентеральный	1 (6,3)
Длительность заболевания ВИЧ/ВГС, лет (m)	12,5 (1 – 17)
Продолжительность АРТ, лет (m)	9,8 (1 – 17)
Опыт лечения ВГС, n (%):	11 (68,3)
ИНФ α-2а	9 (56,3)
ПэгИНФ α-2а	2 (12,4)
Исходный уровень РНК ВГС (МЕ/мл), n (%):	
До 100 000	6 (37,5)
100 000 – 499 999	5 (31,3)
500 000 – 1 000 000	3 (18,8)
Более 1 000 000	2 (12,4)
Генотип ВГС, n (%)	
1	11 (68,3)
3	5 (31,7)
Степень фиброза печени по шкале METAVIR, n (%):	
F0	9 (56,3)
F1	5 (31,3)
F2	2 (12,4)
Уровень РНК ВИЧ (коп/мл), n (%):	
Менее 20	10 (62,5)
20 – 999	5 (31,2)
Более 1000	1 (6,3)
CD4 (кл/мкл), n (%):	
Менее 500	1 (6,3)

Длительность ВИЧ/ВГС-инфицирования составила в среднем 9,8 лет (от 1 до 17 лет). Отмечено 2 случая спонтанного выздоровления от ВГС-инфекции у детей 3 и 6 лет. АРТ получали все пациенты с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС, со средней продолжительностью лечения 9,2 года (от 1 до 17 лет). Схема АРТ у 47% пациентов состояла из 2 НИОТ и ИИ, у 21% – из 2 НИОТ и ингибитора протеазы ВИЧ (ИП), 32% детей получали препараты с фиксированной комбинацией доз (ФКД).

Курс лечения ХГС был назначен 21 (43,3%) пациенту. В группе получавших интерферон α-2а и пегилированный интерферон α-2а стойкая ремиссия достигнута в 11,3% и 5,6% случаев соответственно. Неудачи в лечении у 68% пациентов были связаны с вирусологической неэффективностью терапии, у 32% – с низкой приверженностью вследствие плохой переносимости препаратов и отказа от лечения из-за болезненной процедуры введения препарата. Были отмечены следующие нежелательные явления при лечении интерферонами: нарушения аппетита, снижение веса, анемия, снижение уровня CD4 Т-лимфоцитов, астения, снижение двигательной активности, депрессивные состояния, алопеция.

Препарат глекапревир/пибрентасвир получили 16 (30,2%) детей (6 юношей и 10 девушек) в возрасте от 12 до 17 лет.

Как показано в таблице 3, перинатальный путь ВГС-инфицирования выявлен в 14 (87,4%) случаях. Гт 1 ВГС определялся у 11 (68,3%) подростков, Гт 3 – у 5 (31,7%).

ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая), диагностирована в 9 (56,3%) случаях. Из сопутствующих заболеваний у 4 детей в анамнезе ЦМВ-инфекция (пролечена), у 1 – генерализованный туберкулёз (пролечен). Схему АРТ из 2 НИОТ и ИИ получали 10 (62,5%) пациентов, 6 (37,5%) назначены препараты с ФКД.

Опыт лечения ХГС интерферонсодержащими схемами отмечен у 11 (68,3%) пациентов. Во всех случаях применение интерферонов было неэффективно: у 8 (72,3%) детей вследствие вирусологической неэффективности, у 3 (27,7%) из-за низкой приверженности.

Высокий исходный уровень РНК ВГС (более 1 000 000 МЕ/мл) диагностирован у 2 (12,4%) подростков, повышение уровня АЛТ и АСТ в 3 и более раза – у 3 (18,8%). Фиброз печени F1 – F2 по шкале METAVIR выявлен у 7 (43,7%) пациентов. До начала ПВТ препаратом глекапревир/пибрентасвир уровень РНК ВИЧ в крови не определялся у 10 (62,5%) подростков. РНК ВИЧ в крови более 1000 коп/мл и иммуносупрессия диагностирована у 1 (6,3%) пациента.

Все пациенты получили 8-недельный курс ПВТ препаратом глекапревир/пибрентасвир. У всех пациентов выявлено снижение уровня РНК ВГС в крови до неопределяемых значений через 4 недели от начала терапии. На протяжении всего курса лечения препарат хорошо переносился, нежелательные явления не зарегистрированы. В 100% случаев достигнут УВО12.

Продолжительность катamnестического наблюдения составила более 48 недель у 7 (43,8%) пациентов, 24 – 48 недель – у 7 (43,8%), менее 24 недель – у 2 (12,4%). За весь период наблюдения РНК ВИЧ в крови не определялась у всех подростков, нормализовались уровни АЛТ и АСТ у пациентов с исходно повышенными значениями.

Таким образом, препарат глекапревир/пибрен-тасвир в реальной клинической практике продемон-стрировал 100% вирусологическую эффектив-ность, отсутствие нежелательных явлений и хоро-шую переносимость, как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Эффективность при-менения глекапревира/пибрен-тасвира не зависе-ла от Гт ВГС, степени фиброза печени, а также от длительности заболевания ВГС-инфекцией. При-меняемые дозы препарата соответствовали реко-мендуемым дозам для взрослых и детей. Удобный режим дозирования, 1 раз в сутки, без рибавири-на, способствовал формированию 100% привер-женности лечению. Схемы АРТ были подобраны с учетом межлекарственных взаимодействий.

Заключение

Данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность лечения препа-ратами прямого противовирусного действия как у взрослых, так и у детей с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС. Выявление и лечение хронического гепати-та С у ко-инфицированных ВИЧ/ВГС пациентов репродуктивного возраста до наступления бере-менности сделает возможным полностью исклю-чить риск вертикальной передачи ВГС детям, а своевременная и эффективная современная про-тивовирусная терапия уже инфицированных ВГС подростков позволит сделать шаг в направлении элиминации гепатита С через микроэлиминацию в описанных социально значимых группах паци-ентов.

Литература

1. Eijnsink Job F. H. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands // *The European Journal of Health Economics*. — 2021. — Vol. 22. — P. 75–88.
2. Ferrero S. et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy // *Minerva Ginecol*. — 2005. — Vol. 57. — P. 627–35.
3. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — 19(40). — P. 6714-6720.
4. Пронин, А.Ю. Многоцентровое эпидемиологическое исследование, проведенное с целью описания поздней ста-дии заболевания у пациентов с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / А.Ю. Пронин [и др.] // *Постерный доклад PP02.11 – й конгресс по лекарственной терапии ВИЧ-инфекции*, Глазго, Великобритания. — 11–15 ноября 2012 г.
5. Chappel C.A. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study // *Lancet Microbe*. — 2020. — 1(5). — P. 200–208.
6. Squires James E., Balistreri William F. Hepatitis C virus infection in children and adolescents // *Hepatology Communications*. — 2017. — 1(2). — P. 87–98.
7. Shmelzer O. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2020. — Vol. 5. — P. 374–92.
8. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the

first year of life // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 23. — P. 226–30.

9. Rodriguez J.R., Balistreri W., Haber B. et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2009. — Vol. 48. — P. 341–7.

10. Отчет референс центра по мониторингу за вирусны-ми гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирус-ного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации» // *Национальное научное общество инфекци-онистов*. — М., январь 2019 г.

11. Инструкции по медицинскому применению препа-ратов прямого действия в РФ // *grls.rosminzdrav.ru* — дата обращения 01.11.2021.

12. Ingrid J.M., Snijdewind et al. HCV/HIV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy // *Journal of Infection*. — 2012. — 64(4). — P. 409-16.

13. Global progress report on HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections. — 2021. — [<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf>].

14. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M. et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31. — P. 1163–1170.

15. Reddick K., Jhaveri R., Gandhi M. et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2011. - Vol. 1. - P. 394–8.

16. Huang Q.T., Huang Q., Zhong M. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2015. - Vol. 22. — P. 1033–1042.

References

1. Eijnsink Job F. H. et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands // *The European Journal of Health Economics*. — 2021. — Vol. 22. — P. 75–88.
2. Ferrero S. et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy // *Minerva Ginecol*. — 2005. — Vol. 57. — P. 627–35.
3. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — 19(40). — P. 6714-6720.
4. Pronin A. et al. A multicenter epidemiological study conducted to describe the late stage of the disease in patients with newly diagnosed HIV infection in the Russian Federation // *Poster report PP02. 11th Congress on HIV Drug Therapy*, 11-15 November 2012, Glasgow, UK.
5. Chappel C.A. et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacoki- netic study // *Lancet Microbe*. — 2020. — 1(5). — P. 200–208.
6. Squires James E., Balistreri William F. Hepatitis C virus infection in children and adolescents // *Hepatology Communi- cations*. — 2017. — 1(2). — P. 87–98.
7. Shmelzer O. et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2020. — Vol. 5. — P. 374–92.
8. Nydegger A., Srivastava A., Wake M., et al. Health-relat- ed quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2008. — Vol. 23. — P. 226–30.
9. Rodriguez J.R., Balistreri W., Haber B. et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2009. — Vol. 48. — P. 341–7.

10. Report of the reference center for monitoring viral hepatitis in the Russian Federation «Features of the epidemiology of viral hepatitis C in children and adolescents under 17 years of age in the Russian Federation», Moscow, January 2019.

11. Instructions for the medical use of direct-acting antivirals for the treatment of HCV-infection in the Russian Federation; grls.rosminzdrav.ru (accessed 01.11.2021).

12. Ingrid J.M., Snijdewind et al. HCV/HIV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy // *Journal of Infection*. — 2012. — 64(4). — P. 409-16.

13. Global progress report on HIV, viral hepatitis, and sexually transmitted infections. — 2021. — [http://apps.who.int/

iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf].

14. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., August E.M. et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31. — P. 1163–1170.

15. Reddick K., Jhaveri R., Gandhi M. et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2011.- Vol. 1.- P. 394–8.

16. Huang Q.T., Huang Q., Zhong M. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2015.- Vol. 22. — P. 1033–1042.

Авторский коллектив:

Мазус Алексей Израилевич — руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, главный внештатный специалист по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции МЗ РФ и Департамента здравоохранения города Москвы, д.м.н.; тел.: +7-985-761-47-06, e-mail lettermazus@spid.ru

Влацкая Юлия Фёдоровна — заведующая детским амбулаторно-поликлиническим отделением Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: +7-938-413-00-85, e-mail dr.vlatskaya@mail.ru

Набиулина Динара Ринатовна — врач-инфекционист поликлинического отделения Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД; тел.: +7-905-543-05-02, e-mail dinara.nab@gmail.com

Сильный союзник в борьбе с вирусом гепатита С

Сила
Высокая эффективность
в отношении ВГС всех генотипов*^{1,2}

Скорость
8-недельная терапия подходит более
чем для 90% пациентов с ХГС-1,^{3,4}

Стабильность
Благоприятный профиль безопасности
у взрослых и детей^{5,6}

Не требует добавления рибавирина¹

*Генотипы 1-6
¹На основании расчетных данных о доле пациентов, которым показан 8-недельный курс Мавирина по инструкции к препарату в РФ, в общей популяции ВГС-инфицированных больных в России.
²Инструкция по применению препарата Мавирет в РФ, gts.gosminzdrav.ru, обращение 1,02.2021. 2. Brown S et al. Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial, 2020 Mar;72(3):441-449. 3. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Чапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П., Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции, Инфекционные болезни, 2018; 16(3): 37-45, DOI: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45, 4. С.Е. Шаницына, З.З. Бурневич, Е.Н. Никулина, А.Д. Филатова, Н.А. Мужин, Клини. фармакол. тер., 2018, 27 (1): 27-34, 5. E. Gane et al. Clin Infect Dis. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease 2019 Oct 30;69(10):1657-1664, 6. MJ Jonas et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study HEPATOLOGY, VOLUME 68, NUMBER 1 (SUPPL), page 1347A, Abstr 2379.

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛП-004804, МНН: Глекапревир + Пибрентасвир, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противовирусное средство. КОД АТХ: J05AP57. ПОКАЗАНИЯ: лечение хронического гепатита С у взрослых и детей с 12 лет. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к любому действующему веществу препарата или к любому из вспомогательных веществ; пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд-Пью); совместное применение с атазанавиром, аторвастатином, симвастатином, дабигатраном этексилатом, препаратами, содержащими эстрадиол, сильными индукторами Р-гликопротеина и СУРА, например, рифампицином, карбамазепином, препаратами зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), фенотропином, фенитоином, примидоном; детский возраст до 12 лет; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: применять совместно с омега-3 жирными кислотами (40 мг), дарунавиром/ритонавиром, эфавирензом, линиавиром/ритонавиром, лосвастатином, циклоспорином (>100 мг в день), дигоксинном, правастатином, розувастатином, фулвастатином, литавастатином, такролимусом. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуемая доза для взрослых и детей с 12 лет – 300 мг/120 мг в 1 приём (3 таблетки по 100 мг/40 мг) 1 раз в сутки во время еды (см. табл.1 и табл.2). Пациентам после трансплантации печени препарат Мавирет необходимо применять в течение как минимум 12 недель (см. раздел полной инструкции по применению «Особые указания»). В случае если пациенту назначена более длительная терапия (в течение 16 недель), и во время терапии была проведена трансплантация печени, то 16 недельный курс лечения должен быть доведен до конца. ПРОПУСК ПРИЕМА ПРЕПАРАТА: В случае пропуска Мавирина можно принять в течение 18 часов после планового времени приема. Если с момента планового времени приема прошло более 18 часов, не следует принимать пропущенную дозу, а следующую дозу следует принять в обычное время по расписанию. Не следует принимать двойную дозу препарата. Если в течение 3 часов после приема произошла рвота, то необходимо принять дополнительную дозу препарата. Если рвота произошла позднее 3 часов после применения препарата Мавирет, то прием дополнительной дозы не требуется. Рекомендации к применению у пациентов пожилого возраста, детей, пациентов с нарушенной функцией почек, лечения, пациентов после трансплантации печени или почки, пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 содержатся в полной инструкции по применению. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: оценка безопасности у взрослых пациентов с компенсированной функцией печени (с циррозом печени или без него) проведена по результатам исследований фазы 2 и 3, в которых участвовали около 2 300 взрослых пациентов, инфицированных ВГС генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6, получавших Мавирет в течение 8, 12 или 16 недель. Очень частые нежелательные реакции (> 1/10): головная боль, утомляемость. Частые нежелательные реакции (от >1/10 до <1/10): тошнота, диарея, астения. Менее чем у 0,1% взрослых пациентов, получавших лечение препаратом Мавирет, развились серьезные нежелательные реакции (транзиторная ишемическая атака). 0,1% взрослых пациентов окончательно прекратили лечение по причине развития нежелательных реакций. Ими и тяжесть нежелательных реакций у взрослых пациентов с циррозом печени были сопоставимы с таковыми у пациентов без цирроза печени. Безопасность препарата Мавирет у детей, инфицированных ВГС генотипов 1-6 оценивалась в открытом исследовании 2/3 фазы с участием 47 пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших терапию в течение 8-16 недель. Нежелательные реакции, зафиксированные в ходе данного исследования были сопоставимы с реакциями, наблюдаемыми у взрослых пациентов. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ: описаны в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Мавирет, указан в разделе «Противопоказания». ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Перед началом терапии все пациенты должны проходить обследование на наличие ВГВ. Пациенты с коинфекцией ВГВ/ВГС подвержены риску реактивации ВГВ, поэтому следует проводить их мониторинг и ведение с соблюдением современных рекомендаций. Безопасность и эффективность применения у пациентов, перенесших трансплантацию печени, не оценивались. Лечение должно основываться на оценке потенциальной пользы и рисков для каждого конкретного пациента. Мавирет не рекомендуется при печеночной недостаточности средней тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью). У пациентов может наблюдаться улучшение функционирования печени в результате лечения ВГС, выражающееся в улучшении метаболизма глюкозы в печени. Для пациентов с диабетом это означает улучшение показателей уровня глюкозы в крови. Редкие случаи симптоматической гипогликемии были зарегистрированы в рамках терапии препаратами прямого противовирусного действия, поэтому у пациентов с диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови для определения целесообразности коррекции доз сахароснижающих препаратов. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ: Препарат не оказывает влияния на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг + 40 мг. По 3 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в блистере. По 7 блистеров в пачке картонной, по 4 пачки картонных вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. ХРАНИТЬ: при температуре не выше 25°C. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: по рецепту. ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: ООО «ЗббВи», Россия 125196,

г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1, ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ: Фурнье Лэбораториз Айрленд Лимитед, Ирландия, Эннгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия, ФАСОВЩИК, УПАКОВЩИК, ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА: ЗббВи Дойчланд ГмбХ и Ко.КГ, Германия, Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия. В случае упаковки/выпускающего контроля качества на территории РФ указываются: Производитель готовой лекарственной формы Фурнье Лэбораториз Айрленд Лимитед, Ирландия / Fournier Laboratories Ireland Limited, Ireland Эннгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия / Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland, Фасовщик (первичная упаковка) ЗббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany Кнольштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / 157092, Костромская обл., Суванский район, с. Северное, мкр. Харитоновое, тел./факс [4942] 650-806 Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЗббВи»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

ТАБЛ. 1 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, РАНЬЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ

Популяция пациентов	Рекомендованная продолжительность лечения	
	Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1-6	8 недель	8 недель

ТАБЛ. 2 РЕКОМЕНДОВАННАЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, НЕ ОТВЕТВИВШИХ НА ПРЕДЫДУЩУЮ ТЕРАПИЮ

Популяция пациентов	Предшествующий режим терапии	Рекомендованная продолжительность лечения	
		Без цирроза печени	С циррозом печени
ГТ 1	Ингибиторы NS5A без предшествующей терапии ингибиторами протеазы NS3/4A	16 недель	16 недель
	Ингибиторы протеазы NS3/4A без предшествующей терапии ингибиторами NS5A	12 недель	12 недель
ГТ 1, 2, 4, 5 или 6	Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин.	8 недель	12 недель
		Предшествующая терапия следующими режимами: интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин; интерферон (или пегилированный интерферон) + рибавирин + соfosбувир; соfosбувир + рибавирин	16 недель

1. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую ледипасвир и соfosбувир или даклатасвир с пегилированным интерфероном и рибавирином.
 2. В клинических исследованиях пациенты получали предшествующую терапию, содержащую симепревир и соfosбувир, или симепревир, боцепревир, или телапревир с пегилированным интерфероном или рибавирином

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

К.Д. Ермоленко¹, А.И. Конев^{1,2}, К.Ю. Ермоленко¹, Ю.В. Лобзин^{1,3,4}

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

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

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Predictors of severe forms of rotaviral infection in children

K.D. Ermolenko¹, A.I. Konev^{1,2}, K.Yu. Ermolenko¹, Yu.V. Lobzin^{1,3,4}

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

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

³North-Western State Medical University named after V.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Ротавирусная инфекция является одним из наиболее распространённых заболеваний детского возраста. Несомненный интерес представляет изучение предикторов тяжёлых форм данного заболевания.

Цель. На основании изучения особенностей преморбидного фона, анамнеза жизни и клинико-лабораторных параметров определить предикторы тяжёлых форм ротавирусной инфекции.

Материалы и методы. В отделениях кишечных инфекций и реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней в период 2018–2021 гг. проведено ретроспективное исследование 962 детей от 2 месяцев до 2 лет с ротавирусной инфекцией. Тяжесть состояния оценивали с использованием шкалы Кларка. Для выявления наиболее значимых предикторов развития тяжёлых форм ротавирусной инфекции были сопоставлены две группы пациентов: тяжёлые (>16 баллов) и среднетяжёлые (≤16 баллов) формы ротавирусной инфекции. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Разработку модели прогнозирования осуществляли с помощью дискриминантного анализа статистического пакета Statistica for Windows.

Результаты. Тяжёлые формы ротавирусной инфекции были выявлены у 65 детей. Среди пациентов с тяжёлыми формами ротавирусной инфекции не было ни одного пациента с завершённой профилактической вакцинацией. Пациенты с тяжёлыми формами ротавирусной инфекции поступали в стационар на поздних сроках заболевания и имели более высокий балл по шкале CDS. На основании проведённых исследований была разработана модель прогнозирования тяжёлых форм ротавирусной инфекции. Признаками, включёнными в модель, оказались: день болезни при поступлении, возраст пациента, догоспитальное назначение антибактериальных препаратов, отсутствие завершённой вакцинации от

Abstract

Rotavirus infection (RVI) is one of the most common childhood diseases. The study of predictors of severe forms of this disease is of undoubted interest.

Aim. Based on the study of the characteristics of the premorbid background, life history and clinical and laboratory parameters, determine predictors of severe forms of RVI.

Patients and methods. In the departments of intestinal infections and resuscitation and intensive care of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases in the period 2018 – 2021, a retrospective study of 962 children aged 2 months to 2 years with rotavirus infection was carried out. The severity of the condition was assessed using the Clarke scale. To identify the most significant predictors of the development of severe forms of RVI, two groups of patients were compared: severe (> 16 points) and moderate (≤16 points) forms of RVI. Comparison of the frequency of occurrence of signs in the groups was performed using the Pearson χ^2 test and Fisher's exact method. The forecasting model was developed using discriminant analysis of the statistical package Statistica for Windows.

Results. Severe forms of RVI were detected in 65 children. Among the patients with severe forms of RVI, there were no patients with completed preventive vaccination. Patients with severe forms of RVI were admitted to the hospital in the late stages of the disease and had a higher score on the CDS scale. Based on the research carried out, a model for predicting severe forms of RVI was developed. The features included in the model were: the day of illness at admission, the patient's age, prehospital prescription of antibacterial drugs, the absence of completed vaccination against RVI, and the severity of dehydration. Assessment of the quality of the created model showed that the classification ability was 97.7%.

Conclusion. Predictors of severe forms of RVI include admission to a hospital in the late stages of the disease with severe dehydration, early age, prehospital antibiotics and forced transfer to artificial feeding, and absence of completed prophylactic vaccination.

ротавирусной инфекции, выраженность дегидратации. Оценка качества созданной модели показала, что классификационная способность составила 97,7%.

Заключение. К предикторам тяжелых форм ротавирусной инфекции можно отнести поступление в стационар на поздних сроках болезни с тяжелой дегидратацией, ранний возраст, догоспитальное назначение антибиотиков и вынужденный перевод на искусственное вскармливание, а также отсутствие завершенной профилактической вакцинации.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети, оценка тяжести, прогнозирование, вакцинация.

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, наносящих значительный ущерб здоровью людей всех возрастов, как в нашей стране, так и во всем мире [1, 2]. Заболеваемость РВИ у детей значительно выше, чем в других возрастных группах, а наибольшее количество регистрируемых случаев приходится на детей младше 7 лет [3–5]. У пациентов данного возраста частота РВИ достигает 56,5–77,4% всех случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) [3]. Значительным остается количество тяжелых форм заболевания. Сохраняется детская смертность от РВИ.

Несмотря на большое количество накопленных данных о патогенезе и клиническом течении заболевания, одной из причин, обуславливающих сохраняющуюся вероятность развития тяжелых форм РВИ, является возможная недооценка выраженности симптомов патологического процесса, незнание или отсутствие должного внимания факторам риска развития негладкого течения инфекции и, как результат, выбор ненадлежащей тактики лечения [6]. Всё это определяет значительный интерес к изучению клинико-анамнестических параметров, которые могут выступать предикторами тяжелых форм РВИ в острый период заболевания.

Цель исследования – на основании изучения особенностей преморбидного фона, анамнеза жизни и клинико-лабораторных параметров определить предикторы тяжелых форм РВИ.

Материалы и методы

В условиях отделений кишечных инфекций и реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период 2018–2021 гг. проведено ретроспективное исследование 962 детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет с ротавирусной инфекцией. 92 пациента (11,6%) при поступлении в стационар были госпитализированы в ОРИТ, 850 детей (88,4%) в отделение кишечных инфекций.

Key words: rotavirus infection, children, assessment of severity, prediction, vaccination.

Подтверждение этиологии РВИ осуществляли с применением набора реагентов для выявления и дифференциации генетического материала микроорганизмов рода *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, аденовирусов группы F, ротавирусов группы А, норовирусов 2 генотипа и астровирусов в объектах окружающей среды и клиническом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» производства ИнтерЛабСервис (г. Москва).

Клиническое наблюдение за больными осуществлялось ежедневно. Проводили оценку тяжести симптомов острой кишечной инфекции – диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличие жажды и олигоурии).

Все пациенты получали стандартную комплексную терапию, включающую диетотерапию, регидратацию (инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами и оральная регидратация низкоосмолярными растворами), применение энтеросорбентов, пробиотиков, пребиотиков и ферментных препаратов [7, 8].

Тяжесть состояния пациентов оценивалась на основании выраженности симптомов поражения ЖКТ, интоксикации и дегидратации с использованием шкалы Кларка [9] (табл. 1). Сумма баллов соответствовала тяжести течения ОКИ: < 9 баллов – легкое течение, 9–16 баллов – среднетяжелое течение, >16 баллов – тяжелое течение.

При сборе анамнестических сведений особое внимание уделялось эпидемиологическим данным, течению беременности и родов матери, развитию ребенка, вакцинальному статусу, особенностям питания (наличию вынужденного перевода на искусственное вскармливание, присутствию алиментарных погрешностей), пищевой аллергии и сопутствующим заболеваниям различных орга-

Таблица 1

Шкала оценки тяжести состояния детей с острыми кишечными инфекциями по Кларку [9]

Симптом	Выраженность проявлений		
	1 балл	2 балла	3 балла
Количество дефекаций в день	2–4	5–7	≥8
Длительность диареи (дни)	1–4	5–7	≥8
Количество эпизодов рвоты в день	1–3	4–6	≥7
Длительность сохранения рвоты (дни)	2	3–5	≥6
Повышение температуры тела, °С	37,1–38,2	38,3–38,7	≥38,8
Длительность сохранения лихорадки, дни	1–2	3–4	≥5
Изменения общего состояния	Взволнованность/отказ от игры	Летаргичность/апатия	Судороги/потеря сознания
Длительность сохранения патологических поведенческих симптомов (дни)	1–2	3–4	≥5

нов и систем. Особое внимание уделялось также лечебным мероприятиям, осуществляемым на догоспитальном этапе.

Оценка дегидратации оценивалась по шкале CDS (Clinical Dehydration Scale, клиническая шкала дегидратации) на основании состояния слизистых оболочек (влажные – 0 баллов; липкие – 1 балл, сухие – 2 балла), слезоотделения (не нарушено – 0 баллов; мало – 1 балл, отсутствует – 2 балла), глаз (влажные – 0 баллов; слегка запавшие – 1 балл, сильно запавшие – 2 балла), а также внешнего вида пациентов (нормальный – 0 баллов; жажда, беспокойство – 1 балл, сонливость – 2 балла).

Для определения достоверности различий в двух сравниваемых выборках использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. При анализе динамики показателей в процессе лечения использовали парный td-критерий и ранговый Ud-критерий Вилкоксона. Определение предикторов тяжелых форм РВИ осуществляли с помощью дискриминантного анализа статистического пакета Statistica for Windows.

Результаты и обсуждение

Для выявления наиболее значимых предикторов развития тяжелых форм РВИ и разработки на их основе математико-статистической модели прогнозирования были сопоставлены данные анамнеза и клинико-лабораторные параметры течения острого периода заболевания. Сопоставление проводилось между двумя группами пациентов: тяжелые формы РВИ (>16 баллов по шкале Кларка) и среднетяжелые формы РВИ (≤16 баллов по шкале Кларка).

С применением классификационных критериев шкалы Кларка тяжелые формы РВИ были выявлены у 65 детей (6,76%), из них 62 ребенка (95,3%) поступали в ОРИТ.

В распределении по полу и возрасту значимых статистических отличий между сравниваемыми группами выявлено не было (табл. 2).

При анализе преморбидного фона и анамнестических данных было установлено, что среди факторов, повышающих риск тяжелого течения, значение имеют вынужденный ранний перевод на искусственное вскармливание (OR 1,99±1,26; p=0,2) и наличие заболеваний органов пищеварения (функциональные нарушения желудочно-кишечного и гепатобилиарного трактов) у паци-

Таблица 2

Распределение пациентов с различной тяжестью РВИ по полу и возрасту

Тяжесть ротавирусной инфекции	Признак						
	девочки		мальчики		средний возраст, лет	количество пациентов	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Тяжелая	32	49,23%	33	50,77%	1,1±0,6	65	6,8%
Среднетяжелая	432	48,16%	465	51,84%	1,8±1,2	897	93,2%
Всего	464	48,23%	498	51,77%	1,6±1,4	962	100%

ентов ($OR\ 2,13 \pm 1,08$; $p = 0,03$) или родственников (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, целиакия) первой линии родства ($OR\ 1,77 \pm 1,15$; $p = 0,31$). Другие оцениваемые в исследовании факторы (осложнённое течение беременности, родов, аллергические заболевания, психосоциальные проблемы в семейном окружении) значимого влияния на формирование тяжелого течения РВИ не показали ($OR < 1,3$; $p > 0,05$).

Предшествовавшая госпитализации терапия антибактериальными препаратами повышала относительный риск формирования тяжёлых форм РВИ ($RR = 1,7 \pm 1,2$; $p = 0,09$ и $2,1 \pm 1,3$; $p = 0,07$ соответственно), что согласуется с рядом исследований, отмечающих отрицательное влияние данной группы препаратов на микробиоту кишечника, слизистую эпителия и особенности местной воспалительной реакции [10]. Однако выявить статистически достоверные отличия в частоте применения данных препаратов между двумя группами не удалось.

Было установлено, что пациенты с тяжелыми формами РВИ поступали в стационар на более поздних сроках заболевания (49 ± 9 и 26 ± 7 ч соответственно; $p = 0,03$) и имели более высокий балл по шкале CDS ($5,2 \pm 0,8$ и $3,6 \pm 0,9$ баллов соответственно; $p = 0,05$). Также важно отметить, что одной из причин позднего обращения у пациентов с тяжелыми формами РВИ являлось развитие симптомов заболевания при нахождении вне привычного региона пребывания (Краснодарский край, Крым, Турция, Болгария), что затрудняло вызов врача и осуществление медицинской помощи.

Среди пациентов с тяжелыми формами РВИ не было ни одного пациента с завершённой (3 дозы препарата) вакцинацией от данного заболевания. Было показано, что вакцинация от РВИ значительно снижала риски формирования тяжелого течения заболевания ($RR = 0,65 \pm 0,22$, $p = 0,006$).

Стоит, однако, отметить, что ни один из параметров, показавших статистически значимые отличия между сравниваемыми группами, не мог рассматриваться изолированно, как высоко информативный предиктор развития тяжелой формы РВИ.

Для решения задачи по точному установлению высокого риска развития тяжелой формы РВИ требовалась оценка совокупности ряда клинико-лабораторных и анамнестических факторов. Для этого была разработана модель прогноза, основанная на методе пошагового отбора наиболее значимых для прогноза признаков с высоким уровнем надежности. Перечень признаков, включенных в модель, уровни их градаций, коэффициенты модели и их значимость приведены в таблице 3.

Разработанная модель прогноза применима для оценки рисков развития тяжелого течения РВИ при поступлении больного в отделения стационара в первые 3 суток заболевания.

Модель позволяет классифицировать пациентов на 2 уровнях: тяжелая форма (ЛДФ1), среднетяжелая форма (ЛДФ2) заболевания и имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -21,45 + 0,93 \times X_1 + 10,31 \times X_2 + 11,72 \times X_3 + 1,12 \times X_4 - 18,34 \times X_5 + 0,54 \times X_6;$$

$$\text{ЛДФ2} = -33,67 + 0,73 \times X_1 + 7,52 \times X_2 + 6,48 \times X_3 + 0,67 \times X_4 - 16,45 \times X_5 + 0,67 \times X_6.$$

Для решения задачи прогноза тяжести болезни в формулы ЛДФ подставляются значения призна-

Таблица 3

Признаки, включенные в модель прогноза тяжести ротавирусной инфекции

Наименование признаков	Единицы измерения и градации признаков	Условное обозначение	Коэффициенты		Уровень значимости, p
			ЛДФ1 (тяжелая форма РВИ)	ЛДФ2 (среднетяжелая форма РВИ)	
День болезни при госпитализации	Дни	X_1	0,93	0,73	0,02
Назначение антибактериальных препаратов	Есть – 1 Нет – 2	X_2	10,31	7,52	0,03
Вынужденный перевод на искусственное вскармливание	Есть – 1 Нет – 2	X_3	11,72	6,48	0,05
Возраст	Месяцы	X_4	1,12	0,67	0,12
Завершенная вакцинация от ротавирусной инфекции	Есть – 1 Нет – 2	X_5	-18,34	-16,45	0,01
Выраженность дегидратации	Количество баллов по шкале CDS	X_6	0,54	0,67	0,02
Константы			-21,45	-33,67	

ков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного больного, и производится решение уравнений. Оцениваемый пациент должен быть отнесен в ту группу, значения ЛДФ для которой оказались наибольшими.

При $ЛДФ1 > ЛДФ2$ прогнозируется тяжелое течение РВИ, при $ЛДФ1 < ЛДФ2$ прогнозируется течение средней тяжести.

Признаками, включенными в модель, оказались: день болезни при поступлении в стационар, возраст пациента, назначение антибактериальных препаратов, отсутствие завершённой вакцинации от РВИ, выраженность дегидратации. Уровень значимости 5 из 6 признаков, включенных в модель, показал высокий уровень статистической достоверности. Значение возраста пациента, самостоятельно не являясь статистически достоверным для прогноза параметром, было включено в модель, так как служило простым и доступным инструментом, значительно повышающим классификационную силу прогностической модели при оценке совокупности всех факторов (табл. 4).

Все признаки, включенные в модель, отбирались с обязательным условием, что они основаны на клинической оценке состояния пациента и сборе анамнестических данных, тем самым обеспечивая применимость модели в клинической практике. Оценка качества созданной модели показала, что её классификационная способность составила 97,7%.

РВИ общепризнанно относится к заболеваниям, характеризующимся широким разнообразием клинических форм. Данные, полученные в ходе проведённого исследования, свидетельствуют о том, что тяжелые формы РВИ могут развиваться не только у пациентов с тяжелой фоновой патологией, но и при неотягощенном преморбидном фоне. На первое место по значимости могут выходить факторы, напрямую или косвенно связанные с организацией медицинской помощи детям: отсутствие вакцинации от РВИ, а также позднее начало требуемой терапии (в частности, при нахож-

дении в путешествии или при позднем обращении за медицинской помощью).

Решение вопросов, связанных с быстрой и точной оценкой состояния пациентов с РВИ, прогнозированием развития осложнений и тяжелых форм заболевания, наряду с дальнейшим повышением охвата вакцинацией, может значительно способствовать уменьшению частоты госпитализации пациентов с данным заболеванием, уменьшению частоты переводов пациентов в ОРИТ, а также позволит избежать летальных исходов.

Одним из возможных путей достижения этих целей является дальнейшее совершенствование шкал оценки тяжести состояния и создание моделей прогнозирования рисков развития тяжелых форм РВИ на основе выявленных предикторов. Разработка моделей прогноза на основе имеющихся шкал Везикари и Кларка позволит точнее выявлять пациентов с высокими рисками тяжелого течения заболевания на уровне поликлиник, кабинетов врачей общей практики, а также при поступлении в приемные покои больниц и стационаров [11]. В качестве пути дальнейшего совершенствования прогнозирования тяжелых форм РВИ может служить внедрение в обновленные модели критериев, применяемых специалистами отделений интенсивной терапии для оценки рисков развития жизнеугрожающих осложнений и летального исхода [12]. Разработка на основе этих моделей подробных интегрированных шкал, включающих оценку установленных предикторов тяжелого течения заболевания, может облегчить взаимодействие педиатров и инфекционистов с врачами-реаниматологами и способствовать более объективному выделению пациентов, нуждающихся в пребывании в палатах интенсивной терапии или ОРИТ.

Заключение

Таким образом, на основании проведённых исследований была разработана математико-

Таблица 4

Классификация детей, перенесших ротавирусную инфекцию, с помощью модели прогноза

Исходы Наблюдавшиеся	Прогнозируемые		Всего детей	Прогнозируемая вероятность исходов, %
	Тяжелая степень	Средняя степень		
Тяжелая степень	63	2	65	96,9%
Средняя степень	18	814	832	97,8%
Всего в прогнозе	81	816	897	97,7%

По строкам: классификация соответственно базе данных; по столбцам: классификация соответственно прогнозу.

статистическая модель прогнозирования тяжелых форм РВИ, позволяющая на основании оценки клинических и анамнестических признаков выделить детей, относящихся к группе риска. Последующая интерпретация результатов, полученных с использованием данных моделей, позволяет выявлять у пациентов предикторы тяжелых форм РВИ, к которым можно отнести: поступление в стационар на поздних сроках болезни с тяжелой дегидратацией, ранний возраст пациента, назначение антибактериальных препаратов, вынужденный перевод на искусственное вскармливание, наличие фоновой гастроэнтерологической патологии, а также отсутствие завершённой профилактической вакцинации.

Литература

- Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries. *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200 (1):16-27.
- Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, Tikunova NV. Burden of Childhood Rotavirus Disease in the Outpatient Setting of the Russian Federation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 May;36(5):472-476.
- Тихомирова, О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинической картины и тактика диетической коррекции / О.В. Тихомирова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 98 — 103.
- Малеев, В.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В.В. Малеев [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. Актуальн. вопросы. — 2014. — № 1. — С. 4 — 8.
- Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // *Журнал инфектологии*. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22 — 32.
- Ермоленко, К.Д. Нарушение микробиоценоза кишечника как фактор формирования постинфекционной патологии органов пищеварения у детей после вирусных кишечных инфекций / К.Д. Ермоленко [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2017. — Т. 137, № 1. — С. 53 — 57.
- Горелов, А. В. Современные подходы к патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, Д.В. Усенко // *Инфекционные болезни*. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 87 — 92.
- Усенко, Д. В. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии / Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13, № 3. С. — 12 — 20.
- Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, Karaka lilar S, Koturo lu G. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infectious Diseases*. 2015. 47(5):332-337.
- Actis GC, Pellicano R, Fadda M, Rosina F. Antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in outpatient practice: indications and unwanted effects in a gastroenterological setting. *Current drug safety*. 2014;9(2):133-7.
- Ермоленко, К.Д. Сравнение информативности шкал Везикари и Кларка для определения тяжести вирусных кишечных инфекций и прогнозирования их исходов у детей / К.Д. Ермоленко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 64 — 71.
- Ермоленко, К.Ю. Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями / К.Ю. Ермоленко [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2021. — Т. 19, № 2. — С. 76 — 82.

References

- Rheingans RD, Antil L, Dreibelbis R, Podewils LJ, Bresee JS, Parashar UD. Economic costs of rotavirus gastroenteritis and cost-effectiveness of vaccination in developing countries. *Journal of Infectious Diseases*. 2009; 200 (1):16-27.
- Lobzin YV, Kharit SM, Goveia MG, O'Brian MA, Podkolzin AT, Blokhin BM, Tikunova NV. Burden of Childhood Rotavirus Disease in the Outpatient Setting of the Russian Federation. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 May;36(5):472-476.
- Tihomirova, O.V., Behtereva, M.K., Razd'jakonova, I.V., Nyrkova, O.I. Virusnye diarei u detej: osobennosti klinicheskoy kartiny i taktika dieticheskoy korrekcii // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2009. — Т. 8, № 1. S. 98-103.
- Maleev, V.V., Gorelov, A.V., Usenko, D.V., Kuleshov, K.V.. Aktual'nye problemy, itogi i perspektivy izucheniya ostryh kishhechnyh infekcij // *Jepidemiol. i infekc. bol. Aktual'n. voprosy*. — 2014. — № 1. — S. 4-8.
- Ermolenko, K.D., Lobzin, Ju.V., Gonchar, N.V. Virusnye gastrojenterity u detej: sovremennye predstavlenija ob jepidemiologii i profilaktike. // *Zhurnal infektologii*. — 2015. T. 7, № 3. — S. 22-32.
- Ermolenko, K.D., Gonchar, N.V., Ermolenko, E.I., Lobzin, Ju.V. Narushenie mikrobiocenoza kishhechnika kak faktor formirovaniya postinfekcionnoj patologii organov pishhevariya u detej posle virusnyh kishhechnyh infekcij. // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. — 2017. T 137, № 1. — S. 53-57.
- Gorelov, A. V., Ploskireva, A. A., Usenko, D. V. Sovremennye podhody k patogeneticheskoy terapii ostryh kishhechnyh infekcij u detej // *Infekcionnye bolezni*. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 87-92.
- Usenko, D. V., Ploskireva, A. A., Gorelov, A. V.. Ostrye kishhechnye infekcii u detej v praktike pediatra: vozmozhnosti diagnostiki i terapii // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2014. — Т. 13, № 3. S. — 12-20.
- Aslan A, Kurugol Z, Cetin H, Karaka lilar S, Koturo lu G. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children. *Infectious Diseases*. 2015. 47(5):332-337.
- Actis GC, Pellicano R, Fadda M, Rosina F. Antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in outpatient practice: indications and unwanted effects in a gastroenterological setting. *Current drug safety*. 2014;9(2):133-7.
- Ermolenko, K.D., Gonchar, N.V., Behtereva, M.K., Lobzin, Ju.V. Sravnenie informativnosti shkal Vezikari i Klarka dlja opredelenija tjazhesti virusnyh kishhechnyh infekcij i prognozirovaniya ih ishodov u detej // *Zhurnal infektologii*. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 64-71.
- Ermolenko, K.Ju., Aleksandrovich, Ju.S., Pshenisnov, K.V., Konev, A.I., Serednjakov, K.V., Aleksandrovich, I.V., Ditkovskaja, L.V., Pavlovskaja, E.Ju. Ocenka jeffektivnosti ispol'zovaniya prognosticheskikh shkal u detej s nejroinfekcijami // *Infekcionnye bolezni*. — 2021. — Т. 19, № 2. — С. 76-82.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич – научный сотрудник научно-исследовательского отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Конев Александр Иванович – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-911-189-42-63, e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Ермоленко Ксения Юрьевна – врач анестезиолог-реаниматолог Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: + 7-999-212-60-96, e-mail: icdoc170@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович – президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812) 234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВЫСОКО- И НИЗКОВИРУЛЕНТНЫХ ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО СУБТИПА С ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

Г.Н. Леонова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

Peculiarities of interaction of high and low virulent strains of tick-borne Encephalitis virus of the Far Eastern subtype with human blood leukocytes

G.N. Leonova

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, Vladivostok, Russia

Резюме

В настоящей работе показан первый этап взаимодействия вируса клещевого энцефалита с клетками крови, при котором происходит отбор штаммов вируса, способных к успешной сборке вирионов.

Цель: показать *ex vivo* особенности взаимодействия разных по молекулярно-генетической структуре и по вирулентности штаммов вируса клещевого энцефалита с лейкоцитами крови человека.

Материалы и методы. Венозную кровь донора заражали *ex vivo* вирусом клещевого энцефалита, используя высоковирулентный штамм Dal'negorsk и низковирулентный штамм Primorye-437. Наблюдения за накоплением вируса в экспериментальных пробах крови проводили через 15 мин, 30 мин, 1 ч и 24 ч экспозиции. Индикация вируса, показанная разными методами лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР, НМФА, титр инфекционного вируса), позволила выявить характерные особенности начальной стадии инфекционного процесса, вызванного этими штаммами вируса клещевого энцефалита.

Результаты. В пробах со штаммом Dal' во все сроки наблюдения выявлены одинаковые показатели детекции вирусного генома ($Ct=25-27$). В ИФА антиген вируса не выявлен. Штамм P-437 показал задержку проникновения в лейкоциты, проявляя себя в ПЦР-РВ ($Ct=15-17$) в равной степени, как и в контроле ($Ct=17$). Одновременно показатели антигена вируса клещевого энцефалита в ИФА были положительными и снизились только через 24 ч экспозиции. Подобные результаты получены в НМФА и по титру вируса в пробах.

Заключение. Высокопатогенный штамм Dal' продемонстрировал способность быстро за 15 мин проникать в лейкоциты и, значит, в начальной стадии инфекционного процесса реализовать механизмы «ускользания» его от иммунного надзора. Низковирулентный штамм P-437, напротив, показал способность длительно находиться на поверхности лейкоцитов, проникая в них только после 24 ч экспозиции, сразу оказывая влияние непосредственно на клетки иммунной системы, что может приводить к быстрой элиминации вируса из организма.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, высоковирулентный штамм, низковирулентный штамм, лейкоциты крови человека.

Abstract

In this work, it was necessary to show the first stage of the interaction of the tick-borne encephalitis virus with blood cells, during which the selection of virus strains capable of successful assembly of virions occurs.

The aim of the work: to show *ex vivo* the features of interaction of strains TBEV with different molecular genetic structure and virulence with human blood leukocytes.

Materials and methods. The donor's venous blood was infected *ex vivo* with the TBEV using the highly virulent strain Dal'negorsk and the low-virulent strain Primorye-437. Virus accumulation in experimental blood samples was observed after 15 min, 30 min, 1 h, and 24 h of exposition. The indication of the virus, shown by different methods of laboratory diagnostics (ELISA, PCR, IFA, titer of the infectious virus), made it possible to identify the characteristic features of the initial stage of the infectious process caused by these strains TBEV.

Conclusion. The highly pathogenic strain Dal' has demonstrated the ability to quickly penetrate into leukocytes in 15 minutes, and, therefore, at the initial stage of the infectious process, to implement the mechanisms of its "escape" from immune supervision. The low-virulent strain P-437, on the contrary, showed the ability to stay on the surface of leukocytes for a long time, penetrating into them only after 24 hours of exposure, immediately influencing the cells of the immune system, which can lead to rapid elimination of the virus from the body.

Key words: tick-borne encephalitis virus (TBEV); highly virulent strain, low virulent strain, human blood leukocytes.

Введение

Клещевой энцефалит — широко распространенная клещевая вирусная инфекция (КВЭ), до настоящего времени является актуальной проблемой на территории Евразийского континента [1, 2]. И хотя с начала XXI в. в России продолжается устойчивое снижение заболеваемости КВЭ, по данным оперативного мониторинга в 2018 г. зарегистрировано 1508 случаев болезни, которые были выявлены в 46 субъектах РФ, интенсивный показатель составил 1,03 на 100 тыс. населения [3].

Возбудителем КВЭ является РНК-содержащий вирус, принадлежащий к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, виду *Tick-borne encephalitis virus*. На основе молекулярно-генетических исследований в группе штаммов вируса клещевого энцефалита (КЭ) были определены три субтипа: I — дальневосточный, II — европейский и III — сибирский [4]. Используя авторский патент [5], мы создали коллекцию штаммов вируса КЭ, изолированных от больных инаппарантной и манифестными формами инфекции, то есть с известной степенью патогенности для человека. На основании полногеномного секвенирования мы показали, что на Дальнем Востоке циркулируют штаммы вируса КЭ только дальневосточного субтипа, которые подразделяются на 3 кластера (*Sofjin*-, *Senzhang*- и *Shkotovo*-подобных штаммов) [6]. Было установлено, что популяция вируса КЭ, циркулирующая здесь, в одних случаях вызывает тяжелое течение с летальными исходами, а в других случаях люди не заболевают, хотя инфицирование произошло. Кластер *Shkotovo*-подобных штаммов в большей части сформировали изоляты, выделенные из крови лиц с инаппарантной формой этой инфекции [7].

Известно, что после присасывания клеща на 1–3-й день, то есть в инкубационном периоде, наступает первая волна вирусемии, которая называется резорбтивной [8]. При встрече вируса с эукариотической клеткой первый этап их взаимодействия определяет молекулярный механизм, отбирающий штаммы вируса, способные к успешной сборке вирионов [9]. Используя данные генетического анализа природных изолятов, было показано, что мутации, связанные с различиями в патогенности штаммов, встречаются как в кодирующих, так и в некодирующих областях генома вируса КЭ [6, 10–12]. Детальный анализ расположения ключевых замен аминокислот в геномах штаммов вируса КЭ дальневосточного субтипа показал, что изменения в степени патогенности, определяющей тяжесть течения заболевания, с наибольшей вероятностью связаны с заменами аминокислот в капсидном белке С, белке РrМ и комплексе белков NS3/NS2В [6]. Эти белки вовлечены в процесс образования нуклеокапсида и встраивания его в мембрану

клетки для последующего отпочкования и выхода из нее. Точность согласованного действия этих белков влияет на отбор штаммов вируса, способных взаимодействовать с клеткой, репродуцироваться и инициировать развитие инфекционного процесса. В этой связи представило интерес получить дополнительные данные по встраиванию в мембрану клетки различных по молекулярно-генетической структуре и патогенности штаммов на раннем этапе инфицирования человека вирусом КЭ.

Цель исследования — показать *ex vivo* особенности взаимодействия разных по молекулярно-генетической структуре и по вирулентности штаммов вируса КЭ с лейкоцитами крови человека.

Материалы и методы

В экспериментах использовали два штамма вируса КЭ дальневосточного субтипа: штамм *Dal'negorsk* (*Dal'*) выделен из мозга умершего пациента с очаговой формой (номер в GenBank — FJ402886) и штамм *Primoeye-437* (P-437) выделен из крови пациента с инаппарантной формой КЭ (номер в GenBank — JQ825162). Исходный титр вируса на культуре клеток СПЭВ для штамма *Dal'* составлял $8.0 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$, для P-437 — $5.0 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$ [8]. В работе использовали штаммы в дозе $4 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$.

Для эксперимента кровь донора забирали шприцом из локтевой вены, помещали в пробирки с ЭДТА. Количество лейкоцитов составляло $4,2 \times 10^9/\text{л}$. Предварительно была подготовлена среда RPMI 1640 (Sigma), содержащая 0,3 мг/мл глутамин (Sigma) и 80 мкг/мл гентамицин. Для каждого штамма было приготовлено по 4 пробирки, в которые разливали по 1 мл среды и 0,9 мл цельной крови. Затем во все пробирки добавляли вирус КЭ ($4,0 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$) по 0,1 мл. Все пробы помещали в термостат при 37°C , контроль за содержанием вируса в экспериментальных пробах проводили через 15 мин, 30 мин, 1 ч и 24 ч. В каждый временной период собирали лейкоцитарный осадок, отмывали один раз физиологическим раствором, центрифугировали в течение 5 мин при 1000 об/мин. Осадок разводили в 0,5 мл физиологического раствора для проведения дальнейших исследований.

Индикация вируса была выполнена разными методами лабораторной диагностики: иммуноферментного анализа (ИФА), непрямого метода флюоресцирующих антител (НМФА), полимеразной цепной реакции в режиме реального времени ПЦР-РВ, титрования вируса на клеточной культуре почек эмбриона свиньи (СПЭВ).

Выявление антигена вируса КЭ в пробах проводили методом ИФА с использованием диагностического набора «ВектоВКЭ-антиген» (Вектор-Бест, Новосибирск), согласно инструкции про-

изготовителя тест-системы. В анализе использован показатель оптической плотности (ОП).

Титр вируса в экспериментальных пробах определяли по цитопатическому действию (ЦПД) зараженного монослоя клеточной культуры СПЭВ.

Метод НМФА использовали для выявления антигена непосредственно на клетках культуры СПЭВ, зараженной опытными пробами. Зараженные клетки из 3 пробирок собирали через 48 ч, затем из смеси клеток готовили слайды на предметных стеклах. Антиген вируса КЭ в клетках выявляли с помощью нанесения иммунной специфической сыворотки и в последующем — флуоресцирующих иммуноглобулинов (ФИТС) в рабочем разведении, указанном в инструкции изготовителя (Филиал «МЕДГАМАЛ», НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Просмотр слайдов проводили на микроскопе флуоресцентном МС-200 TF (Austria). Считали процент клеток с содержанием флуоресцирующего антигена ВКЭ по отношению к общему числу клеток в поле зрения.

Для исследования экспериментальных проб методом ПЦР-РВ использовали набор реагентов «АмплиСенс® TBEV-FI» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Исследования проводили согласно инструкциям производителя на амплификаторе с флуоресцентной детекцией «ROTOR-GENE Q» (QIAGEN, Германия). В качестве отрицательного контроля использовали штаммы вируса КЭ (рабочая доза 4 log TCID₅₀/мл), который содержали аналогично в условиях эксперимента.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлены результаты предварительного опыта по детекции вируса КЭ (штамм Dal'negorsk) в лейкоцитах человека спустя 1 ч и 24 ч после экспериментального заражения крови *ex vivo* разными дозами вируса.

Показатели ОТ-ПЦР и ИФА спустя 1 ч и 24 ч при всех заражающих дозах штамма Dal' (2, 4, 6 log TCID₅₀) были идентичны. Это явилось основанием для предположения о том, что события инфекционного процесса, вызванного высоковирулентным штаммом вируса КЭ, развиваются более стремительно, и к 1 ч экспозиции проникновение вируса в лейкоциты крови человека уже произошло. В этой связи было принято решение провести исследования в более короткие сроки наблюдения (15 мин, 30 мин), а также повторить наблюдения спустя 1 ч и 24 ч в сравнительном плане с низковирулентным штаммом P-437. При решении этой задачи для обоих штаммов Dal' и P-437 использовали одну заражающую дозу вируса, равную 4 log TCID₅₀.

На рисунке 2 представлены результаты детекции вируса в лейкоцитах спустя 15 мин, 30 мин, 1 ч и 24 ч после экспериментального заражения крови донора *ex vivo* высоковирулентным штаммом Dal'negorsk и низковирулентным штаммом Primogye-437 вируса клещевого энцефалита:

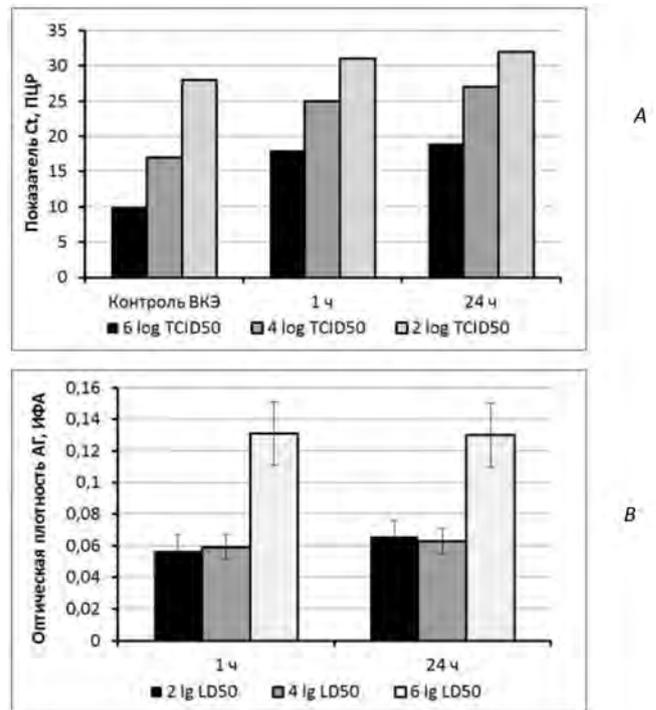


Рис. 1. Детекция вируса клещевого энцефалита (штамм Dal'negorsk) в лейкоцитах человека спустя 1 ч и 24 ч после экспериментального заражения крови *ex vivo* разными дозами вируса: А — детекция РНК в ПЦР; В — выявление антигена в ИФА

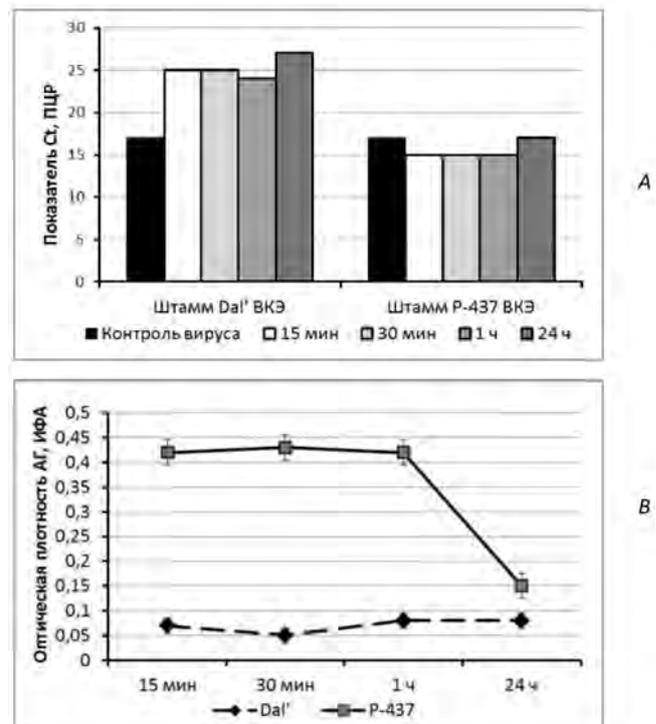


Рис. 2. Детекция вируса в лейкоцитах человека спустя 15 мин, 30 мин, 1 ч и 24 ч после экспериментального заражения крови донора *ex vivo* высоковирулентным штаммом Dal'negorsk и низковирулентным штаммом Primogye-437 вируса клещевого энцефалита: А — показатели генетического маркера (Ct) в ПЦР; В — показатели ОП антигена в ИФА

На рисунке 2 видно, что высоковирулентный штамм Dal' продемонстрировал аналогичные результаты, как и в предварительном опыте. Начиная уже с 15 мин и во все остальные сроки наблюдения, на рисунке 2А показаны одинаковые показатели детекции вирусного генома ($Ct = 25 - 27$), но значительно ниже по сравнению с контролем вируса ($Ct = 17$). В ИФА антиген вируса не был обнаружен (рис. 2В). Значит, высоковирулентный штамм стремительно, в первые 15 мин, проник в лейкоциты, что значительно снизило показания Ct и проявилось отсутствием антигена в ИФА. В то же время низковирулентный штамм Р-437 продемонстрировал совершенно иную картину. Во все сроки наблюдения этот штамм показал задержку его проникновения в лейкоциты, проявляя себя в ПЦР-РВ ($Ct = 15-17$) в равной степени, как и в контроле ($Ct = 17$). Одновременно показатель антигена КЭ в ИФА продемонстрировал также положительные результаты, которые снизились только через 24 ч (см. рис. 2).

Кроме того, зараженность экспериментальных проб штаммами вируса КЭ была дополнительно показана на клетках СПЭВ с помощью выявления антиген-положительных клеток в НМФА (рис. 3А) и определения титра вируса (рис. 3В).

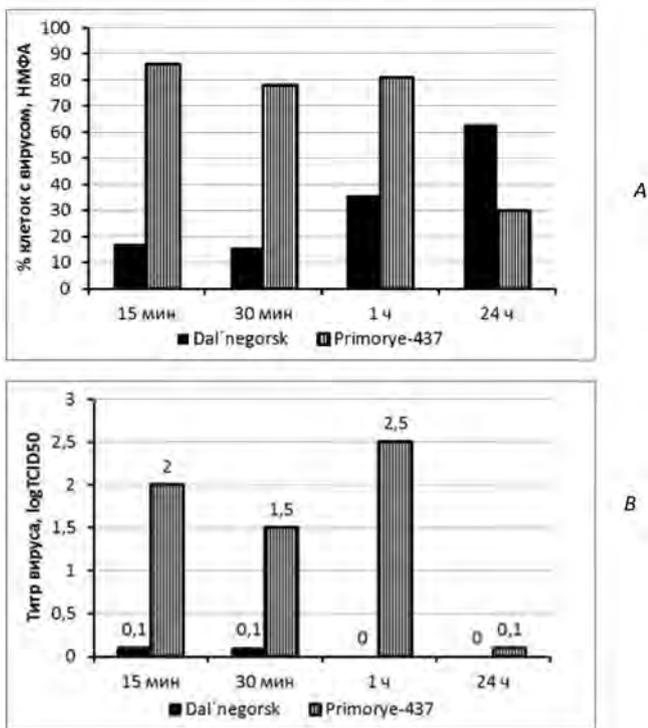


Рис. 3. Выявление вируса КЭ (высоковирулентного штамма Dal'negorsk и низковирулентного штамма Primorye-437) в лейкоцитарных пробах зараженной крови *ex vivo* в разные сроки наблюдения: А – верификация вируса на клетках СПЭВ в НМФА; В – титр вируса в экспериментальных пробах

Пробы со штаммом Dal' продемонстрировали низкую степень специфического свечения клеток СПЭВ в ранние сроки наблюдения (15, 30 мин) с постепенным увеличением количества антиген-положительных клеток к 24 ч. Пробы со штаммом Р-437, наоборот, в ранние сроки наблюдения показали высокий процент антиген-положительных клеток СПЭВ (до 78–86%), и только к 24 ч было зафиксировано снижение количества светящихся клеток до 30%, что свидетельствовало о начавшемся процессе проникновения вируса в клетки. Эти результаты коррелировали с показателями Ct в ПЦР-РВ и ОП в ИФА (см. рис. 2А и 2В). Для получения дополнительного доказательства в экспериментальных пробах лейкоцитов зараженной крови определяли титр инфекционного вируса. Действительно штамм Dal' практически не выявляли в пробах лейкоцитов до 24 ч экспозиции, а штамм Р-437 верифицировали в ранние сроки наблюдения до $2,5 \log TCID_{50}/мл$. Только к 24 ч было показано снижение его титра до $0,1 \log TCID_{50}/мл$, что также свидетельствовало о проникновении вируса в клетки и о задержке начального этапа репликации штамма вируса КЭ, выделенного от пациента с инаппарантной формой инфекции (см. рис. 3В).

Известно, что репродукция вируса КЭ начинается в клетках места его внедрения, и из области входных ворот вирус гематогенно и лимфогенно генерализуется в различные органы и ткани [13]. По нашему мнению, важно было показать, что уже на первом этапе внедрения вируса в лейкоциты выявляются различия в ходе проникновения разных штаммов вируса КЭ, которые могут определить ход инфекционного процесса. На примере 2 разных по вирулентности и молекулярно-генетической структуре штаммов вируса КЭ показаны различия во взаимодействии их с клетками первого противoinфекционного барьера – лейкоцитами периферической крови человека. На начальном этапе инфицирования *ex vivo* лейкоцитов крови было установлено: высокопатогенный штамм Dal' продемонстрировал способность быстро, за 15 мин, проникать в лейкоциты, а значит, скрываться в эффекторных клетках иммунной системы, реализуя тем самым механизмы «ускользания» его от иммунного надзора [14]. Другой штамм Р-437, выделенный из крови пациента с инаппарантной формой КЭ, напротив, показал способность длительно находиться на поверхности лейкоцитов, проникая в клетки после 24 ч экспозиции, и тем самым непосредственно и сразу оказывать влияние на клетки иммунной системы. Свидетельством тому явились результаты, полученные в ИФА, ПЦР, НМФА и при определении титра инфекционного вируса. Следует отметить, что именно низковирулентный

штамм Р-437 вируса КЭ имеет 17 замен аминокислотных остатков и достоверно отличается от высоковирулентного штамма Dal', вызвавшего очаговую форму инфекции [6]. Такой же разновременной характер репликации разных по патогенности штаммов вируса КЭ подробно был описан нами ранее при изучении их биологической характеристики на моделях клеточной культуры СПЭВ и лабораторных животных [15, 16].

Известно, что характер иммунного ответа, в том числе при вирусных инфекциях, во многом зависит от доминирующего участия Th1- и Th2-субпопуляций лимфоцитов, которые различаются по спектру продуцируемых ими цитокинов [17]. Как было показано нами ранее [18], дисбаланс цитокинового профиля, ориентированный на Th1- или на Th2-тип иммунного ответа, был обусловлен действием разных по патогенности штаммов вируса КЭ дальневосточного субтипа. Выявленный дисбаланс иммунного ответа под влиянием таких штаммов, как Р-437, способствует быстрой элиминации вируса и выздоровлению пациентов или возможному развитию персистентной вирусной инфекции [19].

Выводы

1. Специфическая индикация вируса, выполненная разными методами лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР, НМФА, титрование вируса), позволила выявить особенности начальной стадии инфекционного процесса, вызванного разными по патогенности штаммами вируса КЭ.

2. Показано, что заражение крови высоковирулентным штаммом Dal' ведет к быстрому (за 15 мин) проникновению вируса в лейкоциты, а низковирулентным штаммом Р-437 — к длительному выявлению вируса на поверхности лейкоцитов и проникновению его в их цитоплазму только после 24 ч.

3. Полученные результаты экспериментальных исследований *ex vivo* о характере взаимоотношений вируса с лейкоцитами крови человека в начальные сроки (до 24 ч) после заражения различающимися по вирулентности штаммами вируса КЭ дополняют представления о патогенезе клещевого энцефалита.

Литература

1. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia: an overview. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2 (1):2–15.

2. Valarcher J.F., Hägglund S., Juremalm M., Blomqvist G., Renström L., Zohari S., Leijon M., Chirico J. Tick-borne encephalitis. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2015; 34 (2):453-466.

3. Носков, А.К. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в субъектах Российской Федерации. Сообщение 1: Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 г. и прогноз на 2019 г. / А.К. Носков

[и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2019. — № 1. — С. 74–80.

4. Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012;86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12

5. Леонова, Г.Н. Способ выделения вирусов при инвазивных, острых и хронических формах флавивирусных инфекций / Г.Н. Леонова [и др.]. — Патент 1993 года SU1836422A3 №1836422

6. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN (2014) The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One.* 9(4):e94946. doi:10.1371/journal.pone.0094946

7. Леонова Г.Н., Беликов С.И. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа на территории Азии / Г.Н. Леонова, С.И. Беликов // Вопросы вирусологии. — 2019. — № 5 (64). — С. 250-256.

8. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит : рук-во для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Гос. Мед. Академия, 2001.

9. Якименко В.В., Малькова М.Г., Тюлько Ж.С., Ткачев С.Е., Макинов М.Т., Василенко А.Г. Трансмиссивные вирусные инфекции Западной Сибири (региональные аспекты эпидемиологии, экологии возбудителей и вопросы микроэволюции) / В.В. Якименко. — Омск: Изд. центр КАН, 2019.

10. Aurélie Velay, Magali Paz, Marlène Cesbron, Pierre Gantner, Morgane Solis, Eric Soulier, Xavier Argemi, Martin Martinot, Yves Hansmann & Samira Fafi Kremer Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen. *Critical Reviews in Microbiology*, 45:4, 472-493, DOI: 10.1080/1040841X.2019.1629872

11. Wallner, G.; Mandl, C.W.; Ecker, M.; Holzmann, H.; Stiasny, K.; Kunz, C.; Heinz, F.X. Characterization and complete genome sequences of high- and low- virulence variants of tick-borne encephalitis virus. *J. Gen. Virol.* 1996; 77, 5:1035–1042.

12. Formanova, P., Cerny, J., Bolfikova, B.C., Valdes, J.J., Kozlova, I., Dzhiyev, Y., Ruzek, D. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015; 6:38–46.

13. Морозов, Н.А. Клещевой энцефалит / Н.А., Морозов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2014. — № 4 — С. 13–22.

14. Букринская, А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. — М.: Медицина, 1991.

15. Leonova, GN, Belikov, SI, Kondratov, IG, Takashima, I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology.* 2013; 443: 89–98.

16. Leonova GN, Maystrovskaya OS, Kondratov IG, Takashima I, Belikov SI. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res.* 2014; 189:34-42.

17. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. — 2002. — № 2. — С. 77–79.

18. Крылова, Н.В. Динамика цитокинов при антигенемии вируса клещевого энцефалита у лиц после укуса клеща / Н.В. Крылова, Г.Н. Леонова, Е.В. Павленко // Цитокины и воспаление. — 2008. — № 1 (7). — С. 35–39.

19. Pellegrini P., Contasta I., Berghella A.M. et al. The Th1 and Th2 cytokine network in healthy subjects: suggestions for

experimental studies to create prognostic and diagnostic indices for biotherapeutic treatments. *Cancer Biother. Radiopharmaceut.* 2000; 15: 267-278.

References

1. Suss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia: an overview. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2 (1):2–15.
2. Valarcher J.F., Hgglund S., Juremalm M., Blomqvist G., Renström L., Zohari S., Leijon M., Chirico J. Tick-borne encephalitis. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 2015; 34 (2):453-466.
3. Noskov A.K., Andaev E.I., Nikitin A.Ya., Pakskina N.D., Yatsmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Balakhonov S.V. Tick-Borne Viral Encephalitis Morbidity Rates in the Constituent Entities of the Russian Federation. Communication 1: Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in 2018 and Forecast for 2019. *Problemy osobo opasnyh infekcij.* 2019; 1:74-80. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-74-80 (in Russian)
4. Heinze D.M., Gould E.A., Forrester N.L. Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol.* 2012; 86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12
5. Leonova G.N., Kruglyak S.P., Lyubimova N.B., Maistrovskaya O.S., Muratkina S.M. Method of virus isolation in case of inapparent, acute and chronic forms of flavivirus infections. 1993 patent SU1836422A3 No.1836422
6. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN (2014) The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One.* 9(4):e94946. doi:10.1371/journal.pone.0094946.
7. Leonova G.N., Belikov S.I. Phylogenetic analysis and distribution of the tick-borne encephalitis virus of the Far Eastern subtype in Asia. *Voprosy virusologii.* 2019; 5. 64. 5: 250-256. DOI: 10.36233 / 0507-4088-2019-64-5-250-256 (in Russian)
8. Jerusalem A.P. Tick-borne encephalitis: Ruk-vo dlya vrachej. Novosibirsk: State. 2001: Honey. Academy. (in Russian)
9. Yakimenko V.V., Malkova M.G., Tyulko Zh.S., Tkachev S.E., Makenov M.T., Vasilenko A.G. Vector-borne viral infections of Western Siberia (regional aspects of epidemiology, ecology of pathogens and issues of micro-evolution). 2019; Omsk: Ed. KAN Center. (in Russian)
10. Aurélie Velay, Magali Paz, Marlène Cesbron, Pierre Gantner, Morgane Solis, Eric Soulier, Xavier Argemi, Martin Martinot, Yves Hansmann & Samira Fafi Kremer Tick-borne encephalitis virus: molecular determinants of neuropathogenesis of an emerging pathogen. *Critical Reviews in Microbiology,* 45:4, 472-493, DOI: 10.1080/1040841X.2019.1629872
11. Wallner, G.; Mandl, C.W.; Ecker, M.; Holzmann, H.; Stiasny, K.; Kunz, C.; Heinz, F.X. Characterization and complete genome sequences of high- and low- virulence variants of tick-borne encephalitis virus. *J. Gen. Virol.* 1996; 77. 5:1035–1042.
12. Formanova, P., Cerny, J., Bolfikova, B.C., Valdes, J.J., Kozlova, I., Dzhioev, Y., Ruzek, D. Full genome sequences and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus strains isolated from human patients. *Ticks Tick Borne Dis.* 2015; 6:38–46.
13. Morozov N.A., Koshuba E.A., Orlov M.D., Kryuchkov M.Ya., Beltikova A.A. Tick-borne encephalitis. *Infekcionny`e bolezni.* 2014; 4: 13-22. (in Russian)
14. Bukrinskaya A.G., Zhdanov V.M. Molecular basis of viral pathogenicity. M., 1991; 256. (in Russian)
15. Leonova, GN, Belikov, SI, Kondratov, IG, Takashima, I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology.* 2013; 443: 89–98.
16. Leonova GN, Maystrovskaya OS, Kondratov IG, Takashima I, Belikov SI. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res.* 2014; 189:34-42.
17. Ketlinsky S.A. The role of T-helper types 1 and 2 in the regulation of cellular and humoral immunity. *Immunologiya,* 2002; 2: 77-79. (in Russian)
18. Krylova N.V., Leonova G.N., Pavlenko E.V. Dynamics of cytokines in tick-borne encephalitis virus antigenemia in individuals after a tick bite. *Czitokiny` i vospalenie.* 2008; 1. 7: 35-39. (in Russian)
19. Pellegrini P., Contasta I., Berghella A.M. et al. The Th1 and Th2 cytokine network in healthy subjects: suggestions for experimental studies to create prognostic and diagnostic indices for biotherapeutic treatments. *Cancer Biother. Radiopharmaceut.* 2000; 15: 267-278.

Автор:

Леонова Галина Николаевна — главный научный сотрудник лаборатории природно-очаговых инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, д.м.н, профессор; тел.: +7-966-280-28-45, e-mail: galinaleon41@gmail.com

МИКРОБИОТА И КИШЕЧНАЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬ КАК ДРАЙВЕРЫ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

К.В. Козлов¹, А.К. Ратникова^{2,3}, В.Б. Гриневич¹, Ю.А. Кравчук¹, П.И. Миклуш¹

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

²Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия

³«Первая Линия», Health Care Resort, Санкт-Петербург, Россия

Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19)

K.V. Kozlov¹, A.K. Ratnikova^{2,3}, V.B. Grinevich¹, Yu.A. Kravchuk¹, P.I. Miklush¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, Saint-Petersburg, Russia

³«Pervaya Liniya», Health Care Resort, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Важным направлением эффективной борьбы с пандемией COVID-19 является изучение патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2, в том числе основных на оценке состояния микробиоты и кишечной проницаемости.

Цель: изучить клинические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, а также определить роль нарушений кишечной проницаемости, изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника в процессе формирования системного воспаления у больных COVID-19.

Материалы и методы. Исследование выполнено 80 пациентам с COVID-19, средний возраст которых составил 45 лет, 19 из них имели легкую и 61 – среднюю степень тяжести заболевания. Объем обследования включал традиционные клинические, клиничко-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также оригинальные методики изучения микробиоты и кишечной проницаемости.

Результаты и выводы. Изучены клинические особенности течения COVID-19, выявлены клиничко-биохимические особенности, проявления системного воспаления, изменения микробиома кишечника больных легкой и средней степени тяжести, определены уровни концентрации провоспалительных цитокинов, инсулина, фекального кальпротектина и зонулина, отражающие особенности кишечной проницаемости на фоне COVID-19. Подчеркнута роль кишечной проницаемости и микробиоты как основных драйверов развития гастроэнтерологических проявлений COVID-19, сопровождающихся более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, SARS-CoV-2, зонулин, фекальный кальпротектин, микробиота, эндотоксин, кишечная проницаемость.

Abstract

An important area of effective control of the COVID-19 pandemic is the study of the pathogenetic features of SARS-CoV-2 infection, including those based on the assessment of the state of the microbiota and intestinal permeability.

Purpose: To study the clinical features of the new coronavirus infection (COVID-19) in patients of mild and moderate severity at the stage of hospitalization, to determine the role of intestinal permeability disorders, changes in the qualitative and quantitative composition of the microbiota in the formation of systemic inflammation in COVID-19 patients.

Material and methods: The study was performed in 80 patients with COVID-19, whose average age was 45 years, 19 of them had mild and 61 had moderate severity of the disease. The scope of the examination included traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as original methods for studying microbiota and intestinal permeability.

Results and conclusions: Clinical features of the course of COVID-19 were studied, clinical and biochemical features, manifestations of systemic inflammation, changes in the intestinal microbiome of patients with mild and moderate severity were identified, concentration levels of proinflammatory cytokines, insulin, fecal calprotectin and zonulin were determined, reflecting the features of intestinal permeability against the background of COVID-19. The role of intestinal permeability and microbiota as the main drivers of the development of gastroenterological manifestations of COVID-19, accompanied by a more severe course of the disease, is emphasized.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, gastrointestinal tract (GIT), SARS-CoV-2, zonulin, fecal calprotectin, microbiota, endotoxin, intestinal permeability.

Введение

В процессе накопления опыта диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) все больше внимания исследователей привлекает крайне высокая распространенность внелегочных симптомов, в том числе гастроэнтерологических проявлений заболевания у пациентов с COVID-19 [1]. Частота симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с COVID-19 варьируется, зависит от тяжести течения болезни и, вероятно, штамма вируса, вызвавшего заболевание [2]. Известно, что тяжелая форма COVID-19, как правило, связана с полисегментарным поражением легких и сочетается с резким увеличением проницаемости эпителия кишечника с последующим переносом бактериальных и грибковых продуктов в кровь и, как следствие, приводит к развитию системного воспаления. Двустороннее нарушение коммуникации в оси «кишечник – легкие» считается фактором тяжести развития респираторных заболеваний и происходит по принципу положительной обратной связи, за счет дисбиотических изменений микробиоты кишечника с одной стороны, и «цитокинового шторма» с другой стороны [3, 4].

Зонулин является модулятором и сывороточным маркером кишечной проницаемости, который, связываясь с рецепторами межклеточных плотных контактов, вызывает сокращение цитоскелета эпителиоцитов, способствуя транспорту макромолекул [5–7]. Высокие уровни зонулина в сыворотке в ряде исследований ассоциированы с тяжелой формой COVID-19 [7]. Таким образом, одной из возможных терапевтических целей при лечении тяжелой формы COVID-19 может быть предотвращение патофизиологического зонулин-опосредованного увеличения кишечной проницаемости [8, 9]. Сочетание эндотоксемии (увеличения концентрации липополисахарида, выделяемого микробиотой) низкой степени с повышенным уровнем зонулина может указывать на усиление проницаемости кишечника как на один из механизмов, лежащих в основе патогенеза COVID-19 и его гастроэнтерологических проявлений [10]. Известно также, что дисфункция кишечника и микробная транслокация сильно коррелируют с усилением системного воспаления и активацией комплемента, снижением метаболической функции кишечника и более высокой смертностью [11].

Согласно результатам исследований, посвященных изучению уровня цитокинов у пациентов с тяжелой, иногда фатальной формой COVID-19, наблюдались повышения плазменных концентраций интерлейкина (ИЛ)-1-бета, 6, 7, 8, 9 и 10, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Они были выше как у пациентов, нуждающихся в лечении в

условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), так и у пациентов, не требующих интенсивного лечения, особенно в сравнении со здоровыми индивидами [12].

Установлено, что микробиом кишечника пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенных микроорганизмов и истощением пула нормальной микрофлоры кишечника, обладающих иммуномодулирующим потенциалом, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии [13]. Нарушенный состав микробиоты при этом коррелировал с тяжестью заболевания, соответствующей повышенной концентрациям воспалительных цитокинов и маркеров воспаления в крови (в том числе С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы), что, вероятнее всего, было обусловлено модуляцией иммунного ответа [14].

Цель исследования – изучение клинических особенностей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, а также определение роли нарушений кишечной проницаемости, изменений качественного и количественного состава микробиоты кишечника в процессе формирования системного воспаления у больных COVID-19.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г.Соколова ФМБА России (СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова) в период с июля 2020 г. по март 2021 г. с включением в протокол 80 пациентов, медиана возраста которых составила 45 лет (39,0; 56,0), госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). У всех пациентов получены информированные согласия на участие в исследовании, 19 (23,8%) из них имели легкую и 61 (76,2%) – среднюю степень тяжести COVID-19. Диагноз заболевания у всех больных был верифицирован выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Медиана дня, на который были госпитализированы пациенты, составила 7-й день болезни (5,0; 9,0), что соответствовало периоду разгара инфекционного процесса. В качестве контрольной использована группа из 17 практически здоровых лиц, средний возраст которых был 41 год (22,0; 59,5), проходивших амбулаторное диспансерное обследование в СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. Группы пациентов не отличались по соответствующим демографическим и клиническим характеристикам. В исследование не включали пациентов с хроническими вирусными гепатитами (В и С), анемией

любой этиологии, а также тех больных, лечение которых потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Всем пациентам с COVID-19 при поступлении в стационар выполнен стандартный объем обследования и лечения, определена степень тяжести заболевания в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [15]. Компьютерно-томографическое (КТ) обследование органов грудной клетки дополняли постпроцессорной обработкой изображений и оценкой качественных и количественных критериев состояния паренхиматозных и полых органов ЖКТ, которые были визуализированы в ходе выполнения КТ органов грудной клетки. Для оценки жалоб со стороны ЖКТ была разработана анкета-опросник, включающая детальную оценку абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, оценку наличия симптомов диспепсии, наличие и длительность сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Всем пациентам было выполнено анкетирование по основной анкете и опроснику качества жизни SF-36.

Для оценки состояния кишечного барьера, качественной и количественной оценки состояния микробиоты, а также оценки показателей системного воспаления, развивающегося при COVID-19, объем обследования был дополнен анализом комплекса биомаркеров: зонулина в кале и крови, кальпротектина в кале. Также в крови проводилось исследование фактора некроза опухоли-альфа (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ): 1-бета, 6, 8, 10, инсулина. Для оценки инсулинорезистентности использовался индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), рассчитанный по формуле: $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$. Косвенное определение состава пристеночной микробиоты кишечника осуществлялось на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным и пламенно-ионизационным детекторами («Agilent Technologies», США). Предлагаемый метод газовой хроматографии, совмещенной с масс-спектрометрией (ГХ-МС), позволяет выявлять в крови и экстраполировать на содержимое кишечника компоненты клеток широкого спектра микроорганизмов нормальной и патогенной микробиоты человека.

Биоматериал (кровь и стул) был собран на 8,0 (5,0; 11,5) день заболевания COVID-19. Практически здоровым индивидуумам из состава контрольной группы выполнен аналогичный объем обследования.

Весь спектр полученных данных трансформирован в информационную базу, представленную

720 параметрами оценки состояния каждого пациента, адаптированную для последующей математико-статистической обработки, которая проводилась в программе IBM SPSS 20.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включает медиану, а также верхние границы 1 и 3 квартилей. Различия между двумя числовыми выборками определялись при помощи t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения, и критерия Манна – Уитни в случае негауссовского распределения. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента, если выборки нормально распределены, и критерий Вилкоксона – в случае негауссовских выборок. Нормальность выборок проверялась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика для нечисловых данных представлена количеством объектов с соответствующими значениями, а также долей (процентами) представительства каждого значения в выборке. Для поиска различий в случае счетных данных применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При легкой степени тяжести COVID-19 клинические, вирусологические и клинико-лабораторные проявления заболевания не сопровождалось поражением легких по данным КТ, у всех пациентов отмечались явления слабовыраженной общей инфекционной интоксикации (субфебрильная лихорадка у 13 (68,4%) пациентов), аносмии у 6 (31,6%) и гипосмии у 1 (6%) пациента. При средней тяжести заболевания наиболее частым клиническим проявлением COVID-19 была фебрильная лихорадка, которая отмечалась у 57 (93,4%) пациентов, наличие аносмии наблюдалось у 29 (48%) пациентов, гипосмии – у 6 (9,8%) больных. Частота дыхания выше 22 дыхательных движений в 1 мин, одышка при физических нагрузках, снижение сатурации гемоглобина кислородом до 93–95%, характерные признаки вирусного поражения легких по данным КТ более 25% легочной ткани наблюдались у 49 (80%) пациентов.

По данным анкетирования частота и выраженность большинства гастроинтестинальных симптомов в период разгара инфекции, вызванной SARS-CoV-2, не различались в зависимости от тяжести течения. Наличие диспептического син-

дрома установлено у 67 (83,8%) пациентов легкой и средней степени тяжести, причем наиболее часто встречались метеоризм и неустойчивость стула — 51,25% (41 пациент). Снижение аппетита наблюдалось у 41 (51,25%) больного. Наличие абдоминального болевого синдрома выявлено у 36 (45%) человек. При этом для больных COVID-19 не была характерна боль определенной локализации. Наиболее выраженными были боли в эпигастрии — 6,0 баллов (4,5; 6,5), внизу живота — 6,0 баллов (5,0; 7,0) и ночные боли — 5,5 баллов (3,0; 7,0). В то же время длительность проявлений диспепсии у больных средней степени тяжести была статистически значимо больше — 15,0 дней (10,5; 21,0), чем у больных легкой степени тяжести — 13,5 дней (9,0; 15,0), $p=0,041$. Изучение анамнеза заболевания показало, что больные средней степени тяжести на догоспитальном этапе чаще, чем больные легкой степени тяжести, принимали азитромицин ($p=0,003$) и нестероидные противовоспалительные препараты ($p=0,004$), что также могло способствовать появлению гастроинтестинальных симптомов.

Одними из наиболее характерных изменений у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой явились статистически значимое повышение содержания инсулина до 19,10 мМЕ/л (8,90; 34,575) (группа контроля — 6,90 мМЕ/л (4,325; 15,4)), $p=0,0026$, а также недостоверная тенденция к повышению индекса инсулинорезистентности до 1,70 (1,08; 2,97), $p=0,88$. При этом у больных COVID-19 со средней степенью тяжести уровень инсулина был в 1,8 раза выше, чем при легкой степени тяжести заболевания ($p=0,0026$).

Анализ показателей системного воспаления у больных COVID-19 в первые сутки госпитализации показал, что среднее содержание ФНО, а также ИЛ 1-бета, 6, 8 и 10 статистически значимо не отличалось от таковых в контрольной группе. Однако при дальнейшем изучении было установлено, что к 7-му дню госпитализации при средней степени тяжести COVID-19 статистически значи-

мо выше было содержание ФНО — 1,00 (1,00; 3,00) пг/мл, ИЛ 6 — 13,0 (1,0; 18,0), $p<0,001$, а также отмечена тенденция к повышению содержания ИЛ 1-бета, 8 и 10.

Комплекс показателей, отражающих кишечную проницаемость и активность воспаления у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с группой контроля при первичном обследовании, представлен в таблице 1.

Как представлено в таблице 1, содержание фекального кальпротектина в контрольной группе и у больных COVID-19 статистически значимо не отличалось. В то же время концентрация зонулина в кале у пациентов с COVID-19 была статистически значимо выше, чем в группе контроля ($p=0,003$). При этом содержание зонулина в крови у больных COVID-19 было ниже, чем в контрольной группе ($p=0,046$).

На следующем этапе работы содержание этих показателей оценивалось в зависимости от степени тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Как следует из таблицы 1, при средней тяжести течения COVID-19 выявлено статистически значимое увеличение содержания фекального кальпротектина, а также тенденция к увеличению содержания зонулина в кале.

В соответствии с целью настоящего исследования у пациентов с COVID-19 был проведен сравнительный анализ некоторых показателей, характеризующих качественный, количественный состав кишечной микробиоты и функциональное состояние кишечника (табл. 2).

Как представлено в таблице 2, у больных COVID-19 легкого и среднетяжелого течения в сравнении с контрольной группой достоверно изменялись соотношения *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, содержания грибов, лактобактерий. Крайне важно отметить существенное (более чем в 3 раза) и статистически значимое ($p=0,0000779$) увеличение содержания эндотоксина. В то же время содержание эндотоксина в кале у пациентов с легкой и средней тяжестью новой

Таблица 1

Факторы, характеризующие кишечную проницаемость у пациентов с COVID-19 в сравнении с группой контроля, в зависимости от степени тяжести заболевания (Me (UQ;LQ))

Признак	Больные COVID-19 (n = 80)	Контрольная группа (n = 17)	Значение p	Больные COVID-19, легкая степень тяжести (n = 19)	Больные COVID-19, средняя степень тяжести (n = 61)	Значение p
Фекальный кальпротектин (мг/г)	87,5 (53,525; 227,75)	109,65 (23,275; 213,75)	0,97	53,1 (21,0; 153,0)	105,0 (58,2; 236,0)	0,018
Зонулин, кал (нг/мл)	141 (110;180)	64,4 (32,1;74,8)	0,003	134,9 (78,8; 167,5)	143 (119;155,9)	0,74
Зонулин, кровь (нг/мл)	67,9 (20,3; 77,8)	85,7 (23,0;98,1)	0,039	67,9 (20,3;76,1)	71,1 (20,0;81,7)	0,55

Показатели кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19 в сравнении с группой контроля (Me (UQ;LQ))

Признак	Больные COVID-19 (n = 80)	Контрольная группа (n = 17)	Значение p
Eubacterium/Cl. Coccoides, кл ×10 ⁵ /г	6849 (3380;7987)	8211 (2996;10987)	0,17
Herpes, кл ×10 ⁵ /г	0,00 (0,00; 1808,25)	3610 (1914; 5316)	0,001
Propionibacterium/Cl. Subterminale, кл ×10 ⁵ /г	2706 (1614;3476)	1992 (704;2118)	0,0016
Бифидобактерии, кл ×10 ⁵ /г	3768 (2000;4678)	4614 (1653;6123)	0,13
Грибы, кл ×10 ⁵ /г	1200 (423; 1851)	540 (384; 774)	0,0406
Лактобактерии, кл ×10 ⁵ /г	7488 (4221;8790)	4309 (2521;5198)	0,0016
Отношение анаэробной флоры к аэробной	1,801 (0,718;3,01)	1,983 (0,637;3,09)	0,39
Отношение полезной флоры к условно-патогенной	1,009 (0,359;2,110)	0,992 (0,300;1,990)	0,86
Полезная флора, кл ×10 ⁵ /г	20953 (5508;36018)	19126 (3930;35764)	0,18
Сумма, кл ×10 ⁵ /г	44651 (8152;97098)	42566 (6297;89016)	0,33
Толстый кишечник (анаэробы), кл ×10 ⁵ /г	26171 (7088;44099)	24964 (4423;43871)	0,44
Тонкий кишечник (аэробы), кл ×10 ⁵ /г	15944 (4620;19087)	13570 (3692;20114)	0,06
Условно-патогенная флора, кл ×10 ⁵ /г	21927 (5493;25900)	19849 (3690;23983)	0,11
Цитомегаловирус, кл ×10 ⁵ /г	0,00 (0,00; 40,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,12
Эндотоксин (сумма), кл ×10 ⁵ /г	2,44 (1,21;6,11)	0,689 (0,490;1,11)	0,0000779

коронавирусной инфекции достоверно не различались.

С целью изучения взаимозависимости показателей кишечной микробиоты и наиболее часто используемых показателей клинико-биохимических исследований была построена корреляционная матрица (рис.).

Как представлено на рисунке, основные показатели микробиоты кишечника находились в достаточно слабой прямой (от 0,023 до 0,229) и обратной (от -0,012 до -0,274) взаимозависимости. Однако, как показал детальный анализ результатов, представленных в таблице, в частности, строк № 41 – 43, выявлена достоверная зависимость ряда показателей микробиоты от содержания фибриногена (строка 41), тромбинового времени (строка 42), содержания антитромбина-III (строка 43). При этом установлено, что наиболее значимая обратная корреляция наблюдалась между содержанием антитромбина-III и количеством грибов (-0,611), количеством лактобактерий (-0,569), количеством аэробов в тонкой кишке (-0,569). Также установлена прямая корреляция (0,555) между содержанием антитромбина-III и показателем отношения анаэробной флоры к аэробной.

По результатам, полученным в ходе настоящего исследования, было установлено, что большинство гастроинтестинальных симптомов в период разгара инфекционного процесса не различались

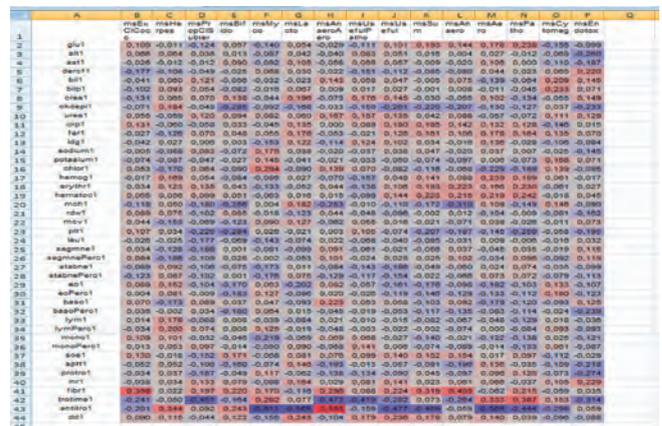


Рис. Корреляционная матрица взаимозависимости ряда показателей кишечной микробиоты (представлены по горизонтали, в столбцах от В до Р) и наиболее часто используемых клинико-биохимических показателей (в строках от № 2 до № 44). Значения корреляций представлены в виде абсолютных значений, их сила определяется как величиной указанных значений, так и интенсивностью цвета. При этом прямая корреляция – оттенки красного цвета, обратная корреляция – оттенки синего цвета и отрицательную величину.

в зависимости от тяжести течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Полученные данные в отношении симптомов поражения органов ЖКТ у больных COVID-19, в целом, согласуются с результатами исследований ряда авторов, что подтверждает актуальность совершенствования подходов к

ранней диагностике гастроэнтерологических проявлений заболевания, выявлению патогенетических механизмов их развития и поиску путей коррекции [16, 17].

В ходе настоящей работы также получены новые данные, которые дополняют мнение ряда исследователей в отношении длительности проявлений диспепсии в период стационарного лечения COVID-19. Так, у пациентов средней степени тяжести диспепсия длилась статистически значимо дольше, чем у больных легкой степени тяжести, что могло быть связано в том числе с приёмом на догоспитальном этапе НПВС и антибиотиков.

Одними из наиболее характерных изменений у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести по сравнению с контрольной группой явились статистически значимое повышение содержания инсулина, а также тенденция к нарастанию индекса инсулинорезистентности. При этом важно отметить, что у больных COVID-19 со средней степенью тяжести уровень инсулина был в 1,8 раза выше, чем при легкой степени тяжести заболевания. Очевидно, что полученные данные могут служить обоснованием необходимости мониторинга инсулинорезистентности в процессе лечения.

По мнению многих авторов, показатели системного воспаления у больных COVID-19 играют принципиально важную роль. В ряде исследований показано, что тяжесть COVID-19 положительно коррелирует с уровнем воспалительных цитокинов, а у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается также значительное снижение количества лимфоцитов [18, 19]. В то же время применительно к группам пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, особенно на госпитальном этапе, данных в литературе недостаточно. В этой связи полученные данные представляются важными, дополняющими клиническую картину инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В литературе активно обсуждается роль функциональной оси «кишечник – легкие» как двунаправленной коммуникационной сети. Предполагается, что многие респираторные инфекции часто сопровождаются симптомами патологии органов ЖКТ или дисфункцией кишечника [20]. Также известно, что острое повреждение легких нарушает микробиоту дыхательных путей, вызывает переходящую транслокацию бактерий в кровоток, а также повышенную бактериальную нагрузку в слепой кишке. Кроме того, установлено, что в норме микробиота поддерживает толерогенные иммуномодулирующие эффекты в кишечнике и защищает от системных воспалительных заболеваний [21]. Более того, среди ряда ученых существует мнение, что именно состояние кишечной микробиоты и кишечной проницаемости являются теми движущими факторами, драйверами патогенетических

процессов, которые могут определять особенности течения COVID-19 [22]. С учетом этих данных, в настоящей статье были проанализированы ключевые показатели кишечной проницаемости. Так, содержание фекального кальпротектина в контрольной группе и у больных COVID-19 практически не отличалось, а зонулин в кале было статистически значимо выше у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. При этом содержание зонулина в крови было достоверно ниже, чем в контрольной группе. Кроме того, при среднетяжелом течении COVID-19 было выявлено статистически значимое увеличение содержания фекального кальпротектина, а также тенденция к увеличению содержания зонулина в кале. Полученные данные, в целом, согласуются с мнением A. Fasano (2012) о роли зонулина в патогенезе нарушений кишечной проницаемости [6], однако противоречат мнению ряда исследователей о том, что и уровень зонулина в крови, и уровень зонулина в кале синергично повышаются у всех больных COVID-19 [10]. Вероятно, повышение уровня зонулина в кале в дебюте периода разгара является более тонким маркером изменений кишечной проницаемости и требует дальнейшего изучения.

Не вызывает сомнения, что особую роль в патогенезе COVID-19 играет состояние функциональной оси «кишечник – целевой орган» [23]. Понимание того, что кишечник человека представляет собой экологическую нишу для огромной популяции кишечной микробиоты, основано на представлении, что в ней доминируют Bacteroidetes и Firmicutes [24], которые производят несколько метаболитов для поддержания гомеостаза самого кишечника [25]. Микробиота кишечника играет важную роль в защите от патогенов, а также в дифференцировке и пролиферации кишечного эпителия [26]. В этой связи любое отклонение от нормального микробного состава кишечника определяется как «микробный дисбиоз», который характеризуется изменением роли патобионтов и нестабильностью или сокращением популяций «ключевых» таксонов, таких как Bacteroidetes и Firmicutes [27].

Современные данные литературы о возможной связи изменений микробиоты кишечника с тяжестью проявлений COVID-19 [28] послужили одним из стимулов для проведения настоящего исследования. Установлены достоверные различия в параметрах микробиоты кишечника у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой по соотношению *Propionibacterium/Cl. Subterminale*, содержанию грибов и лактобактерий. Важно отметить существенное (более чем в 3 раза) статистически значимое увеличение содержания в крови суммарного эндотоксина у пациентов с COVID-19, что, безусловно, усиливает общевоспалительную реакцию организма на SARS-CoV-2.

С целью изучения взаимозависимости показателей кишечной микробиоты и наиболее часто используемых показателей клинико-биохимических исследований была построена корреляционная матрица, анализ которой показал, что основные параметры микробиоты находятся во взаимосвязи с рядом клинико-биохимических показателей, к которым относятся содержание фибриногена, тромбиновое время и содержание антитромбина-III. При этом установлено, что наиболее значимая обратная корреляция имеется между содержанием антитромбина-III и количеством грибов, лактобактерий, аэробов в тонкой кишке. Также установлена прямая корреляция между содержанием антитромбина-III и показателем отношения анаэробной флоры к аэробной.

Полученные в ходе настоящей работы данные относительно противоречивы и могут свидетельствовать не только о важной роли возбудителя в генезе поражения ЖКТ, но и о значимости лекарственных препаратов, применяемых в лечении больных COVID-19 и влияющих на воспаление, микроциркуляцию и свертываемость крови [17]. В любом случае поднятые в данной статье вопросы требуют дальнейшего изучения.

Заключение

В настоящее время успехи в борьбе с COVID-19 связаны с комплексом противоэпидемических мер и увеличением темпов иммунизации населения, а также с глубоким системным изучением патогенетических механизмов развития заболевания, поиском эффективной терапии и методов профилактики осложнений [29].

Гастроэнтерологические проявления COVID-19, механизмы их развития во многом опосредованы нарушением кишечной проницаемости и гомеостазом микробиома человека. Поиск новых критериев раннего выявления изменений в кишечной микрофлоре, а также проницаемости кишечника подразумевает изучение данной проблемы на всех этапах оказания медицинской помощи, в том числе на этапе госпитализации в стационар.

Совершенно очевидно, что предложенные в настоящем исследовании подходы к оценке клинических и клинико-лабораторных проявлений COVID-19, показателей микробиоты и кишечной проницаемости представляют научно-практический интерес не только в контексте формирования патогенетических представлений о новой коронавирусной инфекции, полиморфизме ее клинических проявлений, но и для разработки прогностических моделей течения COVID-19, внедрения новых патогенетических методов лечения, профилактики осложнений, в том числе постковидного синдрома.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Яковенко, Э.П. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / Э.П. Яковенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — Т. 176, № 4. — С. 19–23.
2. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 395, №10223. — P. 497–506.
3. Giron, L. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients / L. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12, N 686240. — P. 1-16.
4. Ahlawat, S. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. Ahlawat, Asha, K.K. Sharma // Virus Research. — 2020. — Vol. 286. — P. 1-10.
5. Troisi, J. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? / J. Troisi, G. Venutolo, M. P. Tanyà [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2021. — Vol. 27, N 14. — P. 1406–1418.
6. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // Clinical Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 10, N 8. — P. 1096-1100.
7. Llorens, S. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-Lpez [et al.] // Front. Immunol. — 2021. — Vol. 12. — N 665300. — P. 1-9
8. Di Micco, S. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation / S. Di Micco, S. Musella, M. Sala [et al.] // Intern. J. Molec. Sci. — 2021. — Vol.22, N 17. — P. 9427.
9. Leffler, D. A. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial / D.A. Leffler, C.P. Kelly, P.H. Green [et al.] // Gastroenterol. — 2015. — Vol. 148, N 7. — P. 1311–1319.
10. Oliva, A. Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19 / A. Oliva, V. Cammisotto, R. Cangemi [et al.] // Clin. Translat. Gastroenterol. — 2021. — Vol. 12, N 6. — P. 1-6.
11. Giron, L. B. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity / L. B. Giron; H. Dweep; X. Yin [et al.] // Topics in Antiviral Medicine. — 2021. — Vol. 29, N 1. — P. 29-30.
12. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // J Emerg Med. — 2020. — Vol. 58, N 4. — P. 711-712.
13. Tao, Z. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization / Z. Tao, F. Zhang, G. Lui [et al.] // Gastroenterol. — 2020. — Vol. 159, N 3. — P. 944–955.
14. Yeoh, K. Y. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / K. Y. Yeoh, T. Zuo, G. C. Lui [et al.] // Gut. — 2021. — Vol. 70, N 4. — P. 698–706.
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-7 (03.06.2020). — Москва: МЗ РФ, 2020. — 166 с.
16. Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // Future Microbiol. — 2020. — Vol. 15, N 5. — P. 1287-1305.
17. Zhou, Z. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou, N. Zhao, Y. Shu [et al.] // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 158, N 8. — P. 2294-2297.

18. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* — 2020. — Vol. 17, N 5. — P. 533–535.

19. Wang, W. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics / W. Wang, X. Liu, S. Wu // *J Infect Dis.* — 2020. — Vol. 222, N 9. — P. 1444-1451.

20. Gao, Q. Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q. Y. Gao, Y. X. Chen, J. Y. Fang // *J. Dig. Dis.* — 2020. — Vol. 21, N 3. — P. 125–126.

21. He, Y. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2017. — Vol. 43, N 1. — P. 81-95.

22. Симаненков, В.И. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус / В.И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021, — Т. 20, №1 — С. 121–278.

23. Ahlawat, S. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2020. — Vol. 72, N 6. — P. 636-668.

24. Foster, J. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J. A. Foster, K. A. M. Neufeld // *Trends Neurosci.* — 2013. — Vol. 36, N 5. — P. 305–312.

25. Carabotti, M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 28, N 2. — P. 203–209.

26. Hillman, E. T. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao [et al.] // *Microbes Environ.* — 2017. — Vol. 32, N 4. — P. 300–313.

27. Duboc, H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62, N 4. — P. 531–539.

28. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 — possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // *Virus Res.* — 2020. — Vol. 285, N 198018. — P. 1-5.

29. 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.

References

1. Yakovenko, E. P. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / E. P. Yakovenko, A. V. Yakovenko, A. N. Ivanov [и др.] // *Experimental and clinical gastroenterology.* — 2020. — Vol. 176, N 4. — P. 19-23.

2. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395, №10223. — P. 497–506.

3. Giron, L. Plasma markers of disrupted gut permeability in severe COVID-19 patients / L. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12, N 686240. — P. 1-16.

4. Ahlawat, S. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection / S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma // *Virus Research.* — 2020. — Vol. 286. — P. 1-10.

5. Troisi, J. COVID-19 and the gastrointestinal tract: Source of infection or merely a target of the inflammatory process following SARS-CoV-2 infection? / J. Troisi, G. Venutolo, M. P. Tanyà [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 27, N 14. — P. 1406–1418.

6. Fasano, A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications / A. Fasano // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10, N 8. — P. 1096-1100.

7. Llorens, S. Neurological symptoms of COVID-19: the zonulin hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-López [et al.] // *Front. Immunol.* — 2021. — Vol. 12. — N 665300. - P. 1-9

8. Di Micco, S. Peptide derivatives of the zonulin inhibitor larazotide (AT1001) as potential anti SARS-CoV-2: molecular modelling, synthesis and bioactivity evaluation / S. Di Micco, S. Musella, M. Sala [et al.] // *Intern. J. Molec. Sci.* — 2021. — Vol.22, N 17. — P. 9427.

9. Leffler, D. A. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial / D. A. Leffler, C. P. Kelly, P. H. Green [et al.] // *Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 148, N 7. — P. 1311–1319.

10. Oliva, A. Low-grade endotoxemia and thrombosis in COVID-19 / A. Oliva, V. Cammisotto, R. Cangemi [et al.] // *Clin. Translat. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 12, N 6. — P. 1-6.

11. Giron, L. B. Severe COVID-19 is fueled by disrupted gut barrier integrity / L. B. Giron; H. Dweep; X. Yin [et al.] // *Topics in Antiviral Medicine.* — 2021. — Vol. 29, N 1. — P. 29-30.

12. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z. Ni, Y. Hu [et al.] // *J Emerg Med.* — 2020. — Vol. 58, N 4. — P. 711-712.

13. Tao, Z. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization / Z. Tao, F. Zhang, G. Lui [et al.] // *Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 159, N 3. — P. 944–955.

14. Yeoh, K. Y. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / K. Y. Yeoh, T. Zuo, G. C. Lui [et al.] // *Gut.* — 2021. — Vol. 70, N 4. — P. 698–706.

15. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-7 (03.06.2020). - Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. - 166 p.

16. Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh // *Future Microbiol.* — 2020. — Vol. 15, N 5. — P. 1287-1305.

17. Zhou, Z. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou, N. Zhao, Y. Shu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2020. — Vol. 158, N 8. — P. 2294-2297.

18. Rismanbaf, A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // *Arch. Acad. Emerg. Med.* — 2020. — Vol. 8, N 1. — P. 17.

19. Zheng, M. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* — 2020. — Vol. 17, N 5. — P. 533–535.

20. Wang, W. Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics / W. Wang, X. Liu, S. Wu // *J Infect Dis.* — 2020. — Vol. 222, N 9. — P. 1444-1451.

21. Gao, Q. Y. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract / Q. Y. Gao, Y. X. Chen, J. Y. Fang // *J. Dig. Dis.* — 2020. — Vol. 21, N 3. — P. 125–126.

22. He, Y. Gut–lung axis: the microbial contributions and clinical implications / Y. He, Q. Wen, F. Yao [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* — 2017. — Vol. 43, N 1. — P. 81-95.

23. Simanenkova, V. I. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention / V. I. Simanenkova, I. V. Maev, O. N. Tkacheva [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention.* — 2021. - Vol. 20, N 1 — P. 121-278.

24. Ahlawat, S. Gut–organ axis: a microbial outreach and networking / S. Ahlawat, Asha, K. K. Sharma // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2020. — Vol. 72, N 6. — P. 636-668.

25. Foster, J. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J. A. Foster, K. A. M. Neufeld // Trends Neurosci. — 2013. — Vol. 36, N 5. — P. 305–312.

26. Carabotti, M. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli [et al.] // Ann. Gastroenterol. — 2015. — Vol. 28, N 2. — P. 203–209.

27. Hillman, E. T. Microbial ecology along the gastrointestinal tract / E. T. Hillman, H. Lu, T. Yao [et al.] // Microbes Environ. — 2017. — Vol. 32, N 4. — P. 300–313.

28. Duboc, H. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases / H. Duboc, S. Rajca, D. Rainteau [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62, N 4. — P. 531–539.

29. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // Virus Res. — 2020. — Vol. 285, N 198018. — P. 1-5.

Авторский коллектив:

Козлов Константин Вадимович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: kosttiak@mail.ru

Ратникова Анна Константиновна – младший научный сотрудник, врач-кардиолог высшей категории приемного отделения Северо-Западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова; главный врач «Первая Линия»; e-mail: a.ratnikova@hcoresort.ru

Гриневич Владимир Борисович – заведующий 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: grinevich_vb@mail.ru

Кравчук Юрий Алексеевич – профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; e-mail: kravchuk2003@mail.ru

Миклуш Пантелей Игоревич – слушатель ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: www.pantik.ru@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ β -ГЕМОЛИТИЧЕСКОГО СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

Н.Т. Мирзоев, С.Н. Сидорчук, Ю.И. Буланьков, К.В. Касьяненко

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

Modern understanding about the role of group A β -hemolytic streptococcus in acute tonsillitis

N.T. Mirzoev, S.N. Sidorchuk, Yu.I. Bulan'kov, K.V. Kas'janenko

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить современное значение β -гемолитического стрептококка группы А у пациентов с острым тонзиллитом и эффективность использования экспресс-метода выявления стрептококкового антигена.

Материалы и методы: оценка микробного пейзажа при остром тонзиллите проводилась путем ретроспективного анализа 902 бактериологических посевов из небных миндалин пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с синдромом острого тонзиллита в 2019–2020 гг. Эффективность применения экспресс-метода выявления стрептококкового антигена в ротоглотке определялась в ходе проспективного исследования при участии 35 пациентов с диагнозом «Острый тонзиллит».

Результаты: в ходе исследования было установлено, что при бактериологическом исследовании мазков из небных миндалин при остром тонзиллите наиболее часто определялись *Nisseria species* (39 %), *Streptococcus viridans* (23 %), *Staphylococcus aureus* (17 %). Частота выявления β -гемолитического стрептококка группы А составила 1 %. Экспресс-диагностическая система для выявления стрептококкового антигена «Стрептатест» продемонстрировала свою эффективность, согласно которой чувствительность теста составила 80 %, специфичность – 90 %, прогностичность положительного результата – 57,14 %, прогностичность отрицательного результата – 96,43 %.

Заключение: частота выделения β -гемолитического стрептококка группы А у пациентов с острым тонзиллитом в настоящее время значительно снизилась. Экспресс-диагностическая система для выявления стрептококкового антигена «Стрептатест» является высокоэффективным медицинским изделием, позволяющим применять его как в условиях стационара, так и на догоспитальном этапе.

Ключевые слова: острый тонзиллит, *Streptococcus pyogenes*, «Стрептатест», бактериальная культура.

Введение

Острый тонзиллит (ОТ) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Во всем мире ежегодно диагностируется более 15 млн случаев данного заболевания [1]. В Россий-

Abstract

Objective: assess the modern value of group A β -hemolytic streptococcus in patients with acute tonsillitis and the effectiveness of the rapid streptococcal antigen detection method.

Materials and methods: microbial landscape assessment of acute tonsillitis was based on retrospective analysis of 902 bacterial culture results of a throat swab of patients with syndromes of acute tonsillitis treated in the Infectious Diseases Clinic of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov during the period of 2019-2020. The effectiveness of the rapid streptococcal antigen detection method in the oropharynx was determined by a prospective study involving 35 patients with acute tonsillitis.

Results: in the study, we have found that bacterial culture results of a throat swab, the following were more common: *Nisseria species* (39 %), *Streptococcus viridans* (23 %), and *Staphylococcus aureus* (17 %). The frequency of detection of β -hemolytic streptococcus was 1 %. The rapid diagnostic system «Streptatest» in patients with acute tonsillitis has demonstrated efficiency, under which that sensitivity of test was 80 %, specificity – 90 %, positive predictive value – 57,14 %, negative predictive value – 96,43 %.

Conclusions: the frequency of group A β -hemolytic streptococcus in patients with lesion of lymphoid tissues of the oropharynx has declined significantly nowadays. The rapid diagnostic system «Streptatest» is a highly effective medical product that can be used in both hospital and pre-hospital stage.

Key words: acute tonsillitis, *Streptococcus pyogenes*, «Streptatest», bacterial culture.

ской Федерации (РФ) в гражданском здравоохранении на долю ОТ в структуре инфекционной заболеваемости приходится более 5% [2]. В Вооруженных силах Российской Федерации сезонная заболеваемость по ОТ среди военнослужащих,

проходящих военную службу по призыву, может составлять до 50–80% заболеваний, зарегистрированных в течение года [3]. При этом ОТ может принимать вспышечный характер с воздушно-капельным или пищевым путями передачи возбудителя [3,4].

Касаясь вопроса этиологии ОТ, стоит отметить, что несколько десятилетий назад большинство случаев данного заболевания были обусловлены β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) (70–80%), *Staphylococcus aureus* (20–30%) или их ассоциациями [5]. В последнее время отмечается значительное снижение роли БГСА [6–8]. На сегодняшний день при микробиологическом исследовании мазка из небных миндалин у пациентов с ОТ встречаются ассоциации микроорганизмов, среди которых ведущими являются *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria species* и др. [9]. При этом выделение данных возбудителей у пациентов с клиникой ОТ принято расценивать как колонизацию, не требующую назначения антимикробной терапии (АМТ) [8]. В последнее время ведущая роль в поражении лимфоидных образований ротоглотки отводится вирусам, в первую очередь аденовирусу (1–7, 9, 14, 15 серотипы) и вирусу Эпштейна – Барр [7, 8]. Очевидно, что в данном случае речь идет о синдроме ОТ как одном из проявлений основного заболевания, наряду с острым конъюнктивитом при аденовирусной инфекции или генерализованной лимфаденопатией, говоря про инфекционный мононуклеоз [3]. В этой связи важно отметить, что для бактериального ОТ как отдельной нозологической формы характерны следующие клинико-лабораторные критерии: изолированное поражение небных миндалин (с гнойным экссудатом) без во-

влечения в воспалительный процесс задней стенки глотки; фебрильная лихорадка; углочелюстной лимфаденит, а также нейтрофильный лейкоцитоз в общеклиническом анализе крови (табл. 1) [3, 5].

В настоящее время до конца не решен вопрос ранней этиологической диагностики ОТ. Бактериологический метод исследования мазка из небных миндалин продолжает оставаться «золотым стандартом». Его главным недостатком является длительность срока выполнения (48–72 ч), а нарушение правил забора биологического материала, получение нерепрезентативных клинических образцов, неправильная и несвоевременная их доставка в лабораторию – причины, снижающие достоверность результатов исследования [7, 10]. Также стоит отметить, что данный метод чаще недоступен на догоспитальном этапе (поликлиническом звене и условиях медицинской службы войсковых частей). По сути бактериологическое исследование носит ретроспективный характер, поскольку лечение назначается сразу, не дожидаясь его результатов. В связи с этим врачам часто приходится назначать эмпирическую антимикробную терапию (АМТ), опираясь лишь на клинико-лабораторные данные, не имея возможности быстрой верификации возбудителя. Этот факт приводит к тому, что на практике АМТ продолжает назначаться более чем в 95% случаев ОТ [1, 3, 8].

Кроме того, имеет место тенденция, при которой пациенты на догоспитальном этапе получают антибактериальные препараты до поступления в стационар и при проведении бактериологического исследования – естественно, имеет место отрицательный результат. В этой связи необходимо обратиться к исследованиям фармакокинетики различных антибактериальных препаратов

Таблица 1

Клинико-эпидемиологические признаки, характерные для острого бактериального тонзиллита и поражения небных миндалин вирусной этиологии

Острый тонзиллит, J03 (нозологическая форма)	Острый тонзиллит (синдром основного заболевания), ассоциированный с вирусами (аденовирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
Развивается в зимний и ранний весенний период	Развивается круглогодично
Контакт с больным ОТ за 1–2 дня до дебюта заболевания	Контакт с лихорадящим больным за 3 дня и более до дебюта заболевания
Острое начало заболевания, при котором в течение 1-х суток развивается картина ОТ (боль в горле при глотании, фебрильная лихорадка более 38 °С с ознобом)	Синдром ОТ в клинической картине появляется не с 1-х суток болезни Наличие признаков поражения отделов респираторного тракта (заложенность носа, выделения из носовых ходов, першение в горле, осиплость голоса, кашель) Наличие конъюнктивита
Изолированное воспаление небных миндалин без поражения других отделов респираторного тракта (увеличение размеров, отечность, наличие гнойного экссудата)	Наряду с воспалением небных миндалин – увеличение в размерах, гиперемия задней стенки глотки (тонзиллофарингит)
Подчелюстной и/или передне-шейный лимфаденит	Генерализованная лимфаденопатия
Нейтрофильный лейкоцитоз в общем анализе крови	Преобладание лимфоцитоза в общеклиническом анализе крови

Ю.И. Ляшенко (1985) [5], которые свидетельствуют о том, что условия, необходимые для разрушения или подавления жизнедеятельности БГСА в ткани и на поверхности небных миндалин, создаются при применении бензилпеницилина (внутримышечно) в разовой дозе не менее 1500 ЕД/кг. Санация небных миндалин от возбудителя, прекращение бактериовыделения происходит через 12 ч с момента его назначения у 70%, а через 24 ч – практически у всех пациентов. Оптимальной схемой лечения неосложненных форм ОТ является назначение бензилпеницилина в течение 3 суток. Однако, согласно клиническим рекомендациям КР 306 «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» (2021), схемы лечения представлены 10-дневным курсом АМТ [8]. Это, в свою очередь, приводит к необоснованной сверхпродолжительной нагрузке антимикробными препаратами, увеличивая тем самым вероятность развития неблагоприятных последствий терапии, развития антимикробной резистентности.

С недавнего времени для диагностики стрептококковой этиологии ОТ в медицинскую практику начали внедрять ЭТ, которые позволяют выявить БГСА в материале мазка из ротоглотки непосредственно у постели пациента. Основным их преимуществом перед бактериологическим методом является быстрота получения результата (5 мин). Современные ЭТ для определения БГСА демонстрируют высокие показатели эффективности (чувствительность и специфичность – свыше 97% и 95% соответственно) [7, 8]. Эти характеристики позволяют применять современные ЭТ в качестве альтернативы бактериологическому исследованию мазка из небных миндалин для этиологической диагностики ОТ и, соответственно, принимать решение о необходимости в назначении АМТ [8, 11].

Таким образом, за последние десятилетия микробный пейзаж при ОТ сильно изменился, как и роль БГСА в поражении лимфоидных образований ротоглотки. Возможно, одной из причин этого является несовершенство бактериологического метода исследования мазка из небных миндалин. Это приводит к частому назначению АМТ пациентам с ОТ.

Результат такой стратегии – рост антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов. В связи с этим заслуживает внимания необходимость более широкого внедрения ЭТ в рутинную практику этиологической диагностики ОТ.

Цель исследования – оценить современное значение β-гемолитического стрептококка группы А у пациентов с острым тонзиллитом и эффективность использования экспресс-метода выявления стрептококкового антигена.

Задачи исследования:

1. Изучить современный микробный пейзаж при остром бактериальном тонзиллите и частоту выявления β-гемолитического стрептококка группы А при поражении лимфоидных образований ротоглотки.

2. Определить эффективность применения экспресс-диагностической системы для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» у пациентов с острым тонзиллитом.

Материалы и методы

Оценка современного микробного пейзажа проводилась путем ретроспективного анализа 902 бактериологических посевов из небных миндалин пациентов, поступивших в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА) им. С.М. Кирова с синдромом острого тонзилита в 2019 – 2020 гг. Микробиологические исследования проводились в центральной клинко-диагностической лаборатории ВМедА им. С.М. Кирова.

Для оценки эффективности метода выявления стрептококкового антигена в ротоглотке с помощью экспресс-диагностической системы для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» (Дектра Фарм, Франция) были обследованы 35 пациентов с острым тонзиллитом (J03), проходивших стационарное лечение в клинике инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова

Критерии включения в исследование: наличие клинических проявлений острого тонзиллита, на-

Таблица 2

Сопоставление данных использования экспресс-теста «Стрептатест» и бактериологического исследования мазка из небных миндалин

Показатель «Стрептатеста»	Наличие β-гемолитического стрептококка группы А по результатам бактериологического исследования мазка из небных миндалин		Результаты «Стрептатеста»
	Да	Нет	
Положительный	a	b	a + b
Отрицательный	c	d	c + d
Результаты микробиологического исследования	a + c	b + d	a + c + b + d

личие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: клинические проявления острого респираторного заболевания (конъюнктивит, фарингит, ринит, кашель).

Определение наличия БГСА на небных миндалинах у пациентов с ОТ проводилось с использованием экспресс-диагностической системы «Стрептатест» и в качестве эталонного стандарта бактериологического исследования мазка из небных миндалин (табл. 2).

В ходе исследования нами определялись следующие характеристики «Стрептатеста»: чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результатов.

Чувствительность – способность «Стрептатеста» давать положительный результат при наличии стрептококкового ОТ. Определяется долей истинно положительных результатов «Стрептатеста» (a), т.е. подтвержденных бактериологическим исследованием, среди всех положительных результатов микробиологического исследования (a + c): $Se = a / (a + c) \times 100\%$.

Специфичность – способность «Стрептатеста» давать отрицательный результат при отсутствии стрептококкового ОТ. Определяется долей истинно отрицательных результатов «Стрептатеста» (d), где стрептококк не был обнаружен бактериологическим исследованием, среди всех отрицательных результатов микробиологического исследования (b + d): $Sp = d / (b + d) \times 100\%$.

Прогностичность положительного результата – вероятность наличия заболевания при положительном результате «Стрептатеста». Определяется отношением истинно положительных результатов «Стрептатеста» (a) ко всем его положительным (в том числе и ложноположительным) результатам (a + b): $PVP = a / (a + b) \times 100\%$.

Прогностичность отрицательного характера – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате «Стрептатеста». Определяется отношением истинно отрицательных результатов «Стрептатеста» (d) ко всем его отрицательным ре-

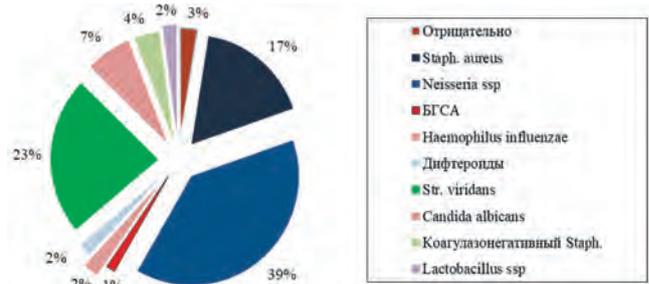


Рис. Структура выявленных микроорганизмов у пациентов с острым тонзиллитом: БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А

зультатам (в том числе и ложноотрицательным) результатам (d + c): $(PVN) = d / (d + c) \times 100\%$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного нами анализа 902 результатов бактериологических исследований у пациентов с синдромом ОТ были получены данные, согласно которым в посевах из небных миндалин наиболее часто определялись *Neisseria species* (39% среди выявленных микроорганизмов), *Streptococcus viridans* (23%), а также *Staphylococcus aureus* (17%) (рис.). Схожие результаты наблюдаются в некоторых зарубежных публикациях [9, 12]. В настоящее время роли БГСА в поражении лимфоидных образований ротоглотки отводится 5 – 15% случаев ОТ бактериального генеза [8, 11]. В нашем исследовании были получены данные, согласно которым частота выявления БГСА составила 1% в структуре бактериальных возбудителей ОТ (см. рис.).

В 35 случаях (7%) при микробиологическом исследовании микроорганизмы не определялись. Возможно, в данных случаях причинными факторами в развитии симптомов ОТ могли выступать вирусы.

В проведенном исследовании при участии 35 пациентов с установленным диагнозом ОТ были получены следующие результаты (табл. 3):

7 положительных результатов «Стрептатеста», из них 4 – истинно положительных, а 3 – ложноположительных, где БГСА не был обнаружен бактериологическим исследованием.

Таблица 3

Результаты применения «Стрептатеста» в сравнении с бактериологическим методом исследования мазка из небных миндалин

Показатель «Стрептатеста»	Наличие β-гемолитического стрептококка группы А по результатам бактериологического исследования мазка из небных миндалин		Результаты «Стрептатеста»
	Да	Нет	
Положительный	4	3	7
Отрицательный	1	27	28
Результаты микробиологического исследования	5	30	35

28 отрицательных результатов «Стрептатеста», из них 27 – истинно отрицательных, а 1 – ложно-отрицательный, где БГСА был обнаружен бактериологическим исследованием.

На основании полученных данных были определены следующие характеристики «Стрептатеста»:

Чувствительность: $4/(4+1) \times 100\% = 80\%$ (95% доверительный интервал: 28,36% – 99,49%).

Специфичность: $27/(27+3) \times 100\% = 90\%$ (95% доверительный интервал: 73,47% – 97,89%).

Прогностичность положительного результата: $4/(4+3) \times 100 = 57,14\%$ (95% доверительный интервал: 29,49 – 80,96%).

Прогностичность отрицательного результата: $27/(27+1) \times 100 = 96,43\%$ (95% доверительный интервал: 82,33 – 99,37%).

Полученные в нашем исследовании результаты применения экспресс-теста согласуются с данными других исследователей по применению «Стрептатеста», согласно которым данное медицинское изделие при недоступности бактериологического исследования может являться альтернативным средством выявления стрептококкового антигена у пациентов с острым тонзиллитом [7, 8, 13].

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований мазков из небных миндалин выявил, что наиболее часто определялись *Nisseria species* (39%), *Streptococcus viridans* (23%), *Staphylococcus aureus* (17%). Снижение частоты выделения β-гемолитического стрептококка группы А (до 1%) при остром тонзиллите может быть связано как с погрешностями в заборе и доставке клинических материалов, так и с тем, что часть пациентов с острым тонзиллитом до поступления в стационар применяли антимикробные препараты.

Применение экспресс-диагностической системы «Стрептатест» продемонстрировало свою эффективность у пациентов с острым тонзиллитом, согласно которой чувствительность теста составила 80%, специфичность – 90%, прогностичность положительного результата – 57,1%, прогностичность отрицательного результата – 96,4%. Это позволяет применять данный метод этиологической диагностики острого тонзиллита как в условиях стационара, так и на догоспитальных этапах (поликлинический уровень, медицинская служба войскового звена).

Современные клинические рекомендации «Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)» не дают четкого ответа по вопросам терминологии данного заболевания, клинической диагностики, а также в отношении существующих на сегодняшний день схем этиотропной терапии.

Литература

1. Карнеева, О.В. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов / О.В. Карнеева, Н.А. Дайхес, Д.П. Поляков // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 307–310.

2. Попова, А.Ю. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад / А. Ю. Попова // М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.

3. Методические указания. Диагностика, лечение и профилактика острого тонзиллита и дифтерии в Вооруженных Силах Российской Федерации. – М.: ГВМУ МО РФ, 2019. – 99 с.

4. Sanchez J. Respiratory Infections in the U.S. Military: Recent Experience and Control / J. Sanchez, M. Cooper, C. Myers [et al.] // Clin Microbiol Rev – 2015. – Vol. 28; № 3. – P. 763–766.

5. Ляшенко, Ю.И. Ангина / Ю.И. Ляшенко. – Л.: Медицина, 1985. – 152 с.

6. Финогеев, Ю.П. Острые тонзиллиты у инфекционных больных / Ю.П. Финогеев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 84–91.

7. Соколов, Н.С. Подходы к этиологической диагностике острого тонзиллофарингита в практике врача-оториноларинголога / Н.С. Соколов, И.В. Отвагин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 57–61.

8. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). – М.: МЗ РФ. – 2021. – 55 с.

9. Yeoh Y. The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey / Y. Yeoh [et al.] // BMC Oral Health. – 2019. – Vol. 47; № 43. – P. 87–102.

10. Белов, Б.С. А-стрептококковые инфекции глотки: диагностика и рациональная антибактериальная терапия / Б.С. Белов // Антибиотики и химиотерапия. – 2018. – Т. 63, № 5–6. – С. 68–75.

11. Cots J. Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults / J. Cots, J. Alós, M. Bárcena [et al.] // Acta Otorrinolaringol Esp – 2015. – Vol. 66; № 3. – P. 159–170.

12. Muthanna A. Clinical Screening Tools to Diagnose Group A Streptococcal Pharyngotonsillitis in Primary Care Clinics to Improve Prescribing Habits / A. Muthanna [et al.] // Malays J Med Sci – 2018. – Vol. 25; № 6. – P. 6–21.

13. Николаев, Р.В. Стрептококковая инфекция в воинских коллективах: особенности эпидемиологии, экспресс-диагностика и профилактика / Р.В. Николаев [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 339, № 9. – С. 48–56.

References

1. Karneeva O.V. Diagnostic and treatment protocols for acute tonsillopharyngitis / O.V. Karneeva, N.A. Dajkhes, D.P. Polyakov // Russian Medical Journal – 2015. – № 6. – P. 307–310.

2. Popova A.Y. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu: Gosudarstvennyj doklad / A.Y. Popova // Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing – 2020. – 299 p.

3. Metodicheskie ukazaniya. Diagnostika, lechenie i profilaktika ostrogo tonzillita i difterii v Vooruzhennyx Silax Rossijskoj Federacii. – Moscow: Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defence of the Russian Federation. – 2019. – 99 p.

4. Sanchez J. Respiratory Infections in the U.S. Military: Recent Experience and Control / J. Sanchez, M. Cooper, C. Myers [et al.] // Clin Microbiol Rev — 2015. — Vol. 28; № 3. — P. 763–766.
5. Ljashenko Ju.I. Angina. / Ju.I. Ljashenko // Leningrad: Medicine, 1985. — 152 p.
6. Finogeev Yu.P. Acute tonsillitis at infectious patients / Yu.P. Finogeev, D.A.Pavlovich, S.M. Zakharenko [et al.] // Journal Infectology. — 2011. — Vol. 3; № 4. — P. 84–91.
7. Sokolov N.S. Approaches to the etiological diagnosis of acute tonsillopharyngitis in otorhinolaryngologist practice. / N.S. Sokolov, I.V. Otvagin // Journal of the Smolensk Medical Academy — 2016. — Vol. 15; № 3. — P. 57–61.
8. Klinicheskie rekomendacii. Ostryj tonzillit i faringit (Ostryj tonzillofaringit). — Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. — 2021. — 55 p.
9. Yeoh Y. The human oral cavity microbiota composition during acute tonsillitis: a cross-sectional survey / Y. Yeoh, M. Chan, Z. Chen [et al.] // BMC Oral Health — 2019. — Vol. 47; № 43. — P. 87–102.
10. Belov B.S. A-streptococcal throat infections: diagnosis and rational antibacterial therapy. / B.S. Belov // Antibiotics and chemotherapy — 2018. — Vol. 63; № 5-6. — P. 68–75.
11. Cots J. Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults / J. Cots, J. Alós, M. Bárcena [et al.] // Acta Otorrinolaringol Esp — 2015. — Vol. 66; № 3. — P. 159–170.
12. Muthanna A. Clinical Screening Tools to Diagnose Group A Streptococcal Pharyngotonsillitis in Primary Care Clinics to Improve Prescribing Habits / A. Muthanna, H. Salim, R. Hamat [et al.] // Malays J Med Sci — 2018. — Vol. 25; № 6. — P. 6–21.
13. Nikolaev R.V. Streptococcal infection in military collectives: features of epidemiology, rapid diagnosis and prevention / R.V. Nikolaev, G.G. Marin, S.S. Butakov [et al.] // Military Medical Journal — 2018. — Vol. 339; № 9 — P. 48–56.

Авторский коллектив:

Мирзоев Никита Тагирович — слушатель ординатуры Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-910-683-16-23

Сигорчук Сергей Николаевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-901-300-23-62

Буланьков Юрий Иванович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-911-244-39-92

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-262-06-33

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКИ ВЬЕТНАМ

Ю.В. Останкова¹, А.В. Семенов², Д.Э. Валутите¹, Е.Б. Зуева¹, Е.Н. Серикова¹, А.Н. Щемелев¹, Хуйнх Хоанг Кханх Тху³, Е.В. Эсауленко¹, А.А. Тотолан¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

³ Институт имени Пастера, Хошимин, Вьетнам

Enteric viral hepatitis in the Socialist Republic of Vietnam (Southern Vietnam)

Yu.V. Ostantkova¹, A.V. Semenov², D.E. Valutite¹, E.B. Zueva¹, E.N. Serikova¹, A.N. Shchemelev¹, Huynh Hoang Khanh Thu³, E.V. Esaulenko¹, A.A. Totolian¹

¹ Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² State Research Centre of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia

³ Institute named after Pasteur, Ho Chi Minh City, Vietnam

Резюме

Цель: изучить распространенность гепатита А (ГА) и гепатита Е (ГЕ) в Южном регионе Вьетнама на основании анализа частоты выявления антител к вирусам гепатитов А и Е у местного населения и группах повышенного риска инфицирования.

Материалы и методы. Серологические маркеры энтеральных вирусных гепатитов определяли в образцах сыворотки крови взрослых от 18 до 65 лет 3 групп: условно-здоровых лиц (n=397), ВИЧ-инфицированных (n=316), пациентов с хроническим вирусным гепатитом (n=268). Использован метод ИФА для качественного выявления анти-ВГА IgG, анти-ВГА IgM, анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM.

Результаты. При анализе распространенности анти-ВГА IgG в образцах, полученных от условно-здоровых, ВИЧ-инфицированных и пациентов с хроническими вирусными гепатитами, различий между группами не выявлено. Встречаемость анти-ВГА IgG в общей группе (n=981) составила 80,1% при отсутствии анти-ВГА IgM. Гендерно-возрастных различий по частоте анти-ВГА IgG в обследованных группах не выявлено. Анти-ВГЕ IgG в группах условно здоровых, больных хроническими вирусными гепатитами, ВИЧ-инфицированных присутствовали в образцах в 36,2%, 33,2% и 39,8% случаев соответственно. Распространенность анти-ВГЕ IgM в указанных группах составила 3,27%, 4,1% и 3,79% соответственно. В общей группе (n=981) анти-ВГЕ IgG выявили в 36,6% случаев, анти-ВГЕ IgM в 3,66% что соответствует распространенности антител к ВГЕ в эндемичных регионах.

Заключение. Показана высокая встречаемость маркеров энтеральных вирусных гепатитов у жителей Южного Вьетнама, включая группы условно-здоровых, пациентов с хроническим вирусным гепатитом и ВИЧ-инфицированных. Очевидна необходимость дальнейших исследований масштабов распространения гепатита А и гепатита Е в Социалистической Республике Вьетнам

Abstract

Aim: To study the hepatitis A (HAV) and hepatitis E (HEV) prevalence in the Southern region of Vietnam based on the frequency analysis of the antibodies to hepatitis A and E viruses detection in the local population and groups at increased risk of infection.

Materials and methods. Serological markers of enteric viral hepatitis were determined in blood serum samples from adults aged 18 to 65 years of three groups: conditionally healthy individuals (n = 397), HIV-infected (n = 316), and patients with chronic viral hepatitis (n = 268). The ELISA method was used for the qualitative detection of anti-HAV IgG, anti-HAV IgM, anti-HEV IgG, anti-HEV IgM.

Results. When analyzing the prevalence of anti-HAV IgG in samples obtained from conditionally healthy, HIV-infected, and patients with chronic viral hepatitis, no differences were found between the groups. The incidence of anti-HAV IgG in the general group (n = 981) was 80.1%, in the absence of anti-HAV IgM. There were no gender-age differences in the frequency of anti-HAV IgG in the examined groups. Antibodies anti-HEV IgG in the groups of conditionally healthy, patients with chronic viral hepatitis, and HIV-infected were present in the samples in 36,2%, 33,2%, and 39,8% of cases, respectively. The prevalence of anti-HEV IgM in these groups was 3,27%, 4,1%, and 3,79%, respectively. In the general group (n = 981), anti-HEV IgG was detected in 36,6% of cases, anti-HEV IgM in 3,66%, which corresponds to the prevalence of antibodies to HEV in endemic regions.

Conclusion. A high incidence of enteric viral hepatitis markers was shown in residents of South Vietnam, including the groups of conditionally healthy, patients with chronic viral hepatitis, and HIV-infected. There is an obvious need for further studies of the spread extent of hepatitis A and hepatitis E in the Socialist Republic of Vietnam using currently available highly sensitive diagnostic methods, including sequencing of the virus's nucleotide sequences.

с использованием доступных в настоящее время высокочувствительных диагностических методов, включая секвенирование нуклеотидных последовательностей вирусов.

Ключевые слова: *hepatum A, hepatum E, маркеры энтеральных гепатитов, Южный Вьетнам.*

Введение

Вирусы гепатитов А (ВГА) и Е (ВГЕ) имеют единый механизм передачи — фекально-оральный (энтеральный), что и позволило объединить заболевания, вызванные ими, в группу энтеральных вирусных гепатитов [1]. Передача возбудителей гепатита А (ГА) и гепатита Е (ГЕ) осуществляется в большинстве случаев от человека к человеку, при употреблении контаминированной питьевой воды или алиментарным путем. ВГА считается патогенным только для человека, тогда как ВГЕ — и для человека, и для животных. Таким образом, принципиальным отличием является принадлежность ГА к классическим антропонозам, а ГЕ — к зооантропонозам [2, 3].

Заболеваемость ГА и ГЕ коррелирует с некачественным водоснабжением и антисанитарными условиями жизни [1, 4]. В настоящее время энтеральные вирусные гепатиты — наиболее распространенные заболевания, вирусы встречаются во всех регионах мира.

Географические районы распространения ГА можно охарактеризовать как имеющие высокий, промежуточный или низкий уровень инфекции. Заболеваемость варьирует от страны к стране и обусловлена социально-экономическими факторами, которые влияют на качество санитарии и доступ к качественной питьевой воде. В развивающихся странах с неудовлетворительными санитарными условиями и несоблюдением правил личной гигиены большинство детей (90%) инфицируются ВГА в возрасте до 10 лет. Улучшение экономических и, как следствие, санитарных условий обычно приводит к увеличению пула взрослого населения, не инфицированного в детстве и не имеющего специфических антител. Данная ситуация, особенно в отсутствие вакцинации, приводит к вспышечному и эпидемическому распространению вируса. Так, например, с середины 2016 г. в Европе наблюдалось повышение заболеваемости ГА, а в 2018 г. Европейский центр по контролю заболеваемости инфекционными болезнями уже зарегистрировал более 25 000 случаев [5]. ГА не приводит к развитию хронических заболеваний печени. Большинство пациентов выздоравливают в течение 3 месяцев после заражения, хотя у взрослых в 10–15% случаев возможны рецидивы. Инфицированные

Key words: *HAV, HEV, markers of enteric hepatitis, Southern Vietnam.*

в детстве в большинстве случаев не имеют выраженной симптоматики, число манифестных и тяжелых форм заболевания с возможным летальным исходом увеличивается с возрастом, в основном, у взрослых. Общий коэффициент летальности составляет около 0,3%, но может достигать 1,8% у лиц старше 50 лет и пациентов с иммунодепрессией. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от ГА умерло приблизительно 7134 человека (0,5% смертности от вирусных гепатитов) [5].

ВГА достаточно стабилен в окружающей среде и устойчив к подкислению, высушиванию, замораживанию и другим методам консервации пищевых продуктов, следовательно, имеет высокий потенциал для появления как спорадических случаев, так и развития пищевых вспышек [6].

ГЕ является не менее серьезной проблемой глобального общественного здравоохранения, чем ГА. По оценкам ВОЗ, в мире ежегодно происходит 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, из которых симптоматическими являются только 3,3 млн. В 2015 г. от ГЕ умерло приблизительно 44 000 человек (3,3% совокупной смертности от всех типов вирусного гепатита) [7]. По уровню распространения ГЕ выделяют зоны высокой (страны с субтропическим и тропическим климатом) и низкой (с умеренным и холодным климатом) эндемичности.

Вспышки ГЕ, в основном водные, происходят в наименее развитых или с развивающейся экономикой странах Африки и Азии (эндемичные территории), часто в сезон муссонов [8]. Первая ретроспективно подтвержденная вспышка ГЕ с числом пораженных 29 300 произошла в 1955–1956 гг. в Нью-Дели, Индия [9]. С тех пор вплоть до 2020 г. зарегистрировано 57 водных вспышек в странах Азии и Африки, сведения о которых опубликованы [10]. Подтверждение активного эпидемического процесса ГЕ — высокая частота выявления антител к ВГЕ (23,8–28,7% и более) среди жителей обозначенных регионов [11].

К 2016 г. сложилась современная концепция эпидемиологии ГЕ, в которой внимание акцентировалось на двух аспектах — латентно протекающих случаях заболевания, формирующих динамический резервуар патогена, и мутациях ВГЕ, которые потенциально способны привести к развитию эпидемии [12].

ВГЕ приводит к развитию не только острого, но и хронического гепатита, в основном, у иммуносупрессивных лиц (ВИЧ-инфицированных, беременных, пациентов с хроническими вирусными гепатитами, после трансплантации солидных органов, стволовых клеток и др.). Уязвимые группы населения должны быть своевременно тестированы на маркеры вирусов ГА и ГЕ для предотвращения тяжелых случаев заболевания, возможных летальных исходов и хронизации заболевания, вызванного ВГЕ [13, 14].

В Социалистической Республике Вьетнам (СРВ), по данным литературы, распространенность ВГА и ВГЕ высокая, представляющая серьезную проблему для общественного здравоохранения. Однако информация о встречаемости маркеров энтеральных гепатитов в различных группах риска в сравнении с условно-здоровыми лицами ограничена или противоречива [15].

Цель исследования – изучить распространенность ГА и ГЕ в Южном регионе Вьетнама на основании анализа частоты выявления антител к вирусам гепатитов А и Е у местного населения и в группах повышенного риска инфицирования.

Материалы и методы

В ходе работы был исследован 981 образец плазмы (сыворотки) крови, полученный от условно-здоровых лиц ($n = 397$), ВИЧ-инфицированных ($n = 316$) и пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ, $n = 268$). Образцы крови были собраны у взрослых пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

Диагноз ХВГ был установлен при наличии серологических и молекулярно-биологических маркеров вирусов гепатита В и С при обследовании перед стартом противовирусной терапии. Условно-здоровые лица отобраны из числа проходивших диспансерное наблюдение в лечебно-профилактических учреждениях Южного региона Вьетнама. Пациенты не вакцинированы против ГА и ГЕ.

Серологические маркеры ВГА и ВГЕ определяли методом иммуноферментного анализа – анти-ВГА IgG, анти-ВГА IgM, анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM, с использованием коммерческих тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G», «ДС-ИФА-Анти-HEV-M» (НПО «Диагностические Системы», Россия), «Вектогеп А-IgG», «Вектогеп А-IgM», «Вектогеп Е-IgG», «Вектогеп Е-IgM» (АО «Вектор-Бест», Россия), согласно инструкциям производителя.

Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведен гендерно-возрастной анализ лиц, у которых получали образцы крови для выявления маркеров ВГА и ВГЕ с учетом групповой принадлежности (рис.). Среди условно-здоровых лиц соотношение обследованных мужчин и женщин было сопоставимым, составив 49% и 51% соответственно. Число ВИЧ-инфицированных мужчин (58%) превышало число женщин (42%). У пациентов с хроническим вирусным гепатитом число мужчин (55,9%) также превышало число женщин (44,1%).

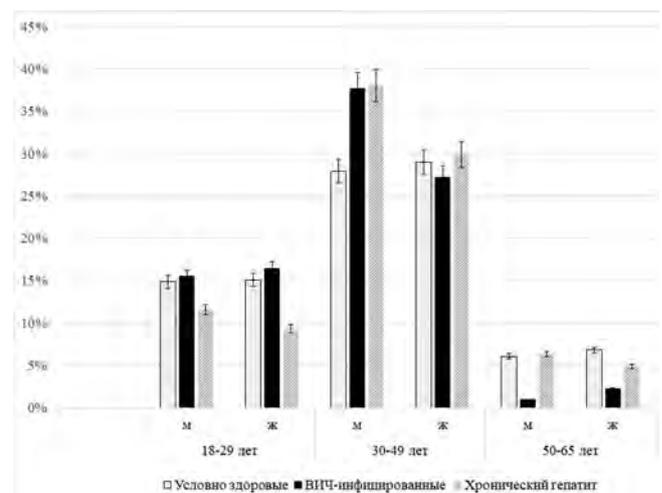


Рис. Гендерно-возрастная структура обследованных с учетом групповой принадлежности

Антитела к ВГА были выявлены в общей группе ($n = 981$) в 80,1% случаев. Во всех образцах обнаружены антитела IgG при отсутствии IgM-антител. При анализе встречаемости анти-ВГА IgG в образцах, полученных у условно-здоровых лиц, ВИЧ-инфицированных и пациентов с хроническими вирусными гепатитами, различий выявлено не было, их уровень соответствовал общепопуляционным. Выявить какие-либо различия в распространенности анти-ВГА IgG по полу и возрасту в группах не удалось.

Безусловно, серопревалентность ВГА в стране в значительной степени отражает качество стандартов гигиены и социально-экономическое развитие. В Южном Вьетнаме столь высокая распространенность анти-ВГА IgG у взрослых старше 18 лет свидетельствует о преимущественно ранней встрече с вирусом. Полученные нами результаты ниже по сравнению с ранее описанными для данного региона. Так, при обследовании 646 жителей деревень Юго-Запада Вьетнама в районе реки Меконг анти-ВГА IgG были выявлены в 97% случаев [16]. Однако, несмотря на 20-летнюю разницу между исследованиями и повышение социально-экономического уровня региона,

встречаемость анти-ВГА IgG хотя и снизилась, но по-прежнему остается высокой.

Литературные данные о сероправалентности ВГА в соседней стране – Таиланде – свидетельствуют о постепенном снижении встречаемости маркеров инфекции у населения. Так, при сравнении результатов, полученных в стране в 1971 г. и в 2014 г., по уровню распространенности анти-ВГА IgG определено их значительное снижение, особенно у детей младшего возраста. Выявлено формирование тренда увеличения возраста с 50% положительными анти-ВГА IgG: 4,5 года (1971 – 1972 гг.), 6,0 лет (1976 г.), 12,5 лет (1990 г.), 36,0 лет (2004 г.) и 42,0 (2014 г.) [17]. Данная сероэпидемиологическая тенденция коррелировала с параллельно повышаемым качеством работы системы здравоохранения на фоне развития национальной экономики с увеличением ВВП на душу населения, что привело к снижению младенческой смертности и продолжительности жизни.

Отметим, что мы не выявили ни в одном образце анти-ВГА IgM. Ранее было показано обнаружение данного маркера у 8% детей и ни у одного взрослого, что также свидетельствует о преимущественном инфицировании ВГА в данном регионе Вьетнама в детском возрасте [18].

Анализ серопревалентности ВГЕ во Вьетнаме необходимо проводить с учетом спорного вопроса о поддержании вируса в популяции в период низкой заболеваемости острого гепатита E и свидетельства того, что грызуны могут служить резервуаром вируса [19]. Следует отметить, что мясо грызунов является востребованным источником белка у населения страны, общее годовое потребление мяса крысы оценивается в 3300 – 3600 тонн [20]. ВГЕ генотипов 3 и 4 являются зоонозными и циркулируют среди многих животных (в том числе свиней, кабанов, оленей и прочих), не вызывая заболевания и в ряде случаев заражая человека [1, 2, 21].

При обследовании условно-здоровых лиц анти-ВГЕ IgG мы выявили в 36,2% случаев. У пациентов с ХВГ их встречаемость составила 33,2%. Анти-ВГЕ IgM в указанных группах выявлялись в 3,27% и 4,1% случаев соответственно. Наши данные соответствуют полученным ранее A. Berto et al. при обследовании лиц, проживающих в другой провинции, – Донг Тап (Южный Вьетнам) [22]. Авторами были проанализированы 1717 образцов сыворотки крови, собранных в период 2009 – 2014 гг. в общей популяции, а также 281 образец – у фермеров и членов их семей, ветеринаров, работников животноводства и скотобоен. Выявлено, что распространенность анти-ВГЕ IgG ниже в «фермерской группе» (16,0%) в два раза по сравнению с общей популяцией (31,7%). Другое исследование, проведенное Nghiem Xuan Hoan et al., свидетельствует

о более активной распространенности ВГЕ у лиц, профессионально контактировавших со свиньями/свиной, по сравнению с неконтактирующими: анти-ВГЕ IgM встречались в 11% и 6% случаев соответственно; анти-ВГЕ IgG – в 53% и 31% соответственно. Встречаемость анти-ВГЕ IgG у персонала бойни составила 66%, у свиноводов – 51%, у продавцов свинины – 38%. Аналогичная тенденция сохранялась по частоте анти-ВГЕ IgM [23]. При обследовании 185 лиц городского населения (г. Хошимин) в 2003 г. встречаемость анти-ВГЕ IgG составила 42% как в общей популяции, так и у пациентов с ХВГ [24]. Другими авторами при исследовании образцов крови пациентов с повышенной активностью аланинаминотрансферазы (n = 90) анти-ВГЕ IgG выявлены лишь в 2% случаев [25]. В 2012 – 2013 гг. при оценке циркуляции ВГЕ у здоровых жителей СРВ и пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, показано, что распространенность анти-ВГЕ IgG составила 31% и 45% соответственно, а анти-ВГЕ IgM – 4,7% и 11,6% соответственно [26].

Существуют противоречивые сообщения о восприимчивости к ВГЕ ВИЧ-инфицированных [27]. Течение и тяжесть ГЕ у ВИЧ-инфицированных лиц являются предметом дискуссий: в то время как одни исследователи сообщают о самолимитирующем течении заболевания, другие – о возможности развития хронической инфекции с быстрым прогрессированием вплоть до цирроза печени [27, 28, 29].

В ходе анализа полученных нами результатов по серопревалентности ВГЕ у ВИЧ-инфицированных и сравнении частоты анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM (39,8% и 3,79% соответственно) с полученными результатами у условно-здоровых лиц и пациентов с ХВГ различий не выявил. В общей популяции исследованных образцов (n = 931) мы выявили анти-ВГЕ IgG в 36,6% случаев, а анти-ВГЕ IgM – в 3,66%, что соответствует распространенности антител к ВГЕ в эндемичных регионах. Различий в распространенности анти-ВГЕ IgG по полу и возрасту в обследованных группах не выявлено.

В данной работе мы не приводим результаты молекулярно-генетического анализа ВГА и ВГЕ, циркулирующих в регионе. Однако четкие различия в распространенности серологических маркеров вирусов (ВГА и ВГЕ) позволяют предположить особенности в путях и факторах их распространения. В настоящее время известно 4 генотипа ВГЕ – генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение и циркулируют только среди людей, тогда как генотипы 3 и 4 – зоонозные и могут приводить к развитию заболевания как у людей, так и у животных [21]. Как уже было сказано выше, в развитых странах встречаемость ВГЕ может определяться привычками питания и методами переработки свинины, а в

развивающихся странах — в большей степени загрязнением питьевого водоснабжения. Это, вероятно, объясняет высокую распространенность ВГЕ как у ВИЧ-инфицированных, так и у здоровых людей. Суперинфекция ВГЕ у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также у пациентов с ХВГ может усугубить течение основного заболевания. Хотя, по нашим данным, существенных различий в распространенности антител ВГЕ среди условно-здоровых лиц, ВИЧ-инфицированных пациентов и больных с ХВГ не найдено. Серопревалентность анти-ВГЕ IgG была незначительно выше у ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с группой условно-здоровых людей, но различия не достоверны. Схожие результаты были получены в Великобритании и Испании, где распространенность антител IgG ВГЕ у ВИЧ-положительных и отрицательных пациентов была одинаковой по уровню [30]. Однако исследования, проведенные в России, Аргентине и Германии, демонстрируют более высокую встречаемость анти-ВГЕ IgG у ВИЧ-положительных лиц [31]. В странах Евросоюза частота инфицирования ВГЕ выше у пациентов с аутоиммунным гепатитом, чем с ХВГ [32]. Вероятным объяснением может быть размер выборки, использованной в нашем исследовании, а также то, что пациенты, ранее инфицированные ВИЧ, вирусами гепатитов В или С, могут быть иммуносупрессивными и, следовательно, более восприимчивыми к суперинфицированию ВГЕ.

Заключение

Показан высокий риск инфицирования ВГА и ВГЕ взрослых жителей в регионе Южного Вьетнама, включая группу условно-здоровых лиц, больных хроническим гепатитом и ВИЧ-инфицированных.

Специфические антитела анти-ВГА IgG обнаружены в 80,1% случаев у лиц старше 18 лет вне зависимости от гендерно-возрастной принадлежности и обследуемой группы (условно-здоровые, ВИЧ-инфицированные, пациенты с хроническими вирусными гепатитами).

Специфические антитела анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM в общей популяции выявлены в 36,6% случаев и 3,66% случаев соответственно. У ВИЧ-инфицированных и пациентов с хроническими вирусными гепатитами распространенность антител практически соответствовала таковой среди условно-здоровых людей.

Полученные результаты указывают на необходимость дальнейших сероэпидемиологических исследований энтеральных вирусных гепатитов с использованием доступных в настоящее время более чувствительных методов диагностики, включая секвенирование нуклеотидных последовательностей вирусов, а также расширения возрастных групп за счет детского населения.

Литература

1. Михайлов, М.И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) монография / М.И. Михайлов, И.В. Шахгильдян, Г.Г. Онищенко. — М.: ВУНМЦ Росздрава. Серия: Вопросы практической эпидемиологии, 2007. — 349 с.
2. Малинникова, Е.Ю. Вирусный гепатит E. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике / Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2014. — №3. — С. 13–22.
3. Nan Y., Wu C., Zhao Q., Zhou E.M. Zoonotic hepatitis E virus: an ignored risk for public health. *Front Microbiol.* 2017. 8. P.2396. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02396.
4. Эсауленко, Е.В. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности энтеральных вирусных гепатитов в России на современном этапе / Е.В. Эсауленко [и др.] // Альманах Клинической Медицины. — 2018. — Т. 46, № 1. — С. 50–58.
5. WHO. Fact sheets, 2021. Hepatitis A. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>, (accessed on 15.08. 2021)
6. Baert L., Debevere J., Uyttendaele M. The efficacy of preservation methods to inactivate foodborne viruses. *Int J Food Microbiol.* 2009. 131(2-3). P. 83-94 DOI:10.1016/j.ijfoodmicro
7. WHO. Hepatitis E: Fact Sheet, 2020. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (accessed on 15.08. 2021).
8. Maila H.T., Bowyer S.M., Swanepoel R. Identification of a new strain of hepatitis E virus from an outbreak in Namibia in 1995. *J. Gen. Virol.* 2004. 85. P. 89–95. DOI: 10.1099/vir.0.19587-0
9. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): A critical study-epidemiology. 1957. *Natl. Med.J. India* 2013. 26. P. 362–377.
10. Pallerla S.R., Harms D., Johne R., Todt D., Steinmann E. et al. Hepatitis E virus infection: circulation, molecular epidemiology, and impact on global health. *Pathogens.* 2020. 9. 856. p. 1-22. Available online: <http://www.mdpi.com/journal/pathogens> DOI:10.3390/pathogens9100856
11. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 2011. V.161(№1). P. 3–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.02.007
12. Shrestha A. Viral Hepatitis in Nepal: Past, Present, and Future. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2016. 6(1). P. 59–61. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1169
13. Teshale E.H., Hu D.J. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol.* 2011. 3(12). P.285-291. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285
14. Бушманова, А.Д. Характеристика вирусного гепатита А на фоне хронического вирусного гепатита В / А.Д. Бушманова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98, № 4. — С. 521–526.
15. Gripenberg M., Aloysia D'Cor N., L'Azou M., Marsh G., Druelles S., Nealon J. Changing sero-epidemiology of hepatitis A in Asia Pacific countries: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2018. 68. P.13-17. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.021.
16. Hau C.H., Hien T.T., Tien N.T., Khien H.B., Sac P.K. et al. Prevalence of enteric hepatitis A and E viruses in the Mekong River delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 1999. 60(2). P.277-280. DOI: 10.4269/ajtmh.1999.60.277
17. Sa-nguanmoo P., Posuwan N., Vichaiwattana P., Vuthitanachot V., Saelao S. et al. Declining Trend of Hepatitis A Sero-epidemiology in Association with Improved Public Health and Economic Status of Thailand. *PLoS One.* 2016. 11(3). e0151304. doi: 10.1371/journal.pone.0151304.

18. Skinhøj P., Aldershvile J., Black F., Kjersem H., Kryger P., Mathiesen L. Viral hepatitis in southeast Asian refugees. *J Med Virol.* 1981;7(2):149-55. doi: 10.1002/jmv.1890070209.

19. He J., Innis B.L., Shrestha M.P. et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol.* 2002. 40. P.4493–4498. doi: 10.1128/JCM.40.12.4493-4498.2002.

20. Van Nguyen D., Van Nguyen C., Bonsall D., Ngo T.T., Carrique-Mas J. et al. Detection and Characterization of Homologues of Human Hepatitis Viruses and Pegiviruses in Rodents and Bats in Vietnam. *Viruses.* 2018. 10(3). pii: E102. doi: 10.3390/v10030102.

21. Purdy M.A., Khudyakov Y.E. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011. 161(1). P. 31–39. doi: 10.1016/j.virusres.2011.04.030.

22. Berto A., Pham H. A., T. T. N. Thao, N. H. T. Vy, S. L. Caddy, et al. Hepatitis E in southern Vietnam: Seroepidemiology in humans and molecular epidemiology in pigs. *Zoonoses Public Health.* 2018. 65(1). P.43–50. doi: 10.1111/zph.12364

23. Hoan N.X., Huy P.X., Sy B.T., Meyer C.G., Son T.V., Binh M.T., Giang D.P., Tu Anh D., Bock C.T., Wang B., Tong H.V., Kreamsner P.G., Song L.H., Toan N.L., Velavan T.P. High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam. *Open Forum Infect Dis.* 2019. 6(9):ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306.

24. Tran H.T., Ushijima H., Quang V.X., Phuong N., Li T.C. et al. Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Hepatology Res.* 2003. 26(4). P.275-280.

25. Buchy P., Monchy D., An T.T., Srey C.T., Tri D.V. et al. Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus markers among patients with elevated levels of Alanine aminotransferase and Aspartate aminotransferase in Phnom Penh (Cambodia) and Nha Trang (Central Vietnam). *Bull Soc Pathol Exot.* 2004. 97(3). P.165-171.

26. Hoan N.X., Tong H.V., Hecht N., Sy B.T., Marcinek P., Meyer C.G., Song le H., Toan N.L., Kurreck J., Kreamsner P.G., Bock C.T., Velavan T.P. Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients. *EBioMedicine.* 2015. 2(12). P. 2080-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020.

27. Jacobs C., Chiluba C., Phiri C., Lisulo M.M., Chomba M. et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in an urban population in Zambia: strong association with HIV and environmental enteropathy. *J Infect Dis.* 2014. 209(5). P.652-657. doi: 10.1093/infdis/jit409.

28. Neukam K., Barreiro P., Macias J., Avellon A., Cifuentes C. et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis.* 2013. 57(3). P.465–468. doi: 10.1093/cid/cit224.

29. Feldt T., Sarfo F.S., Zoufaly A., Phillips R.O., Burchard G. et al. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol.* 2013. 58(1). P.18–23. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.004.

30. Pineda J.A., Cifuentes C., Parra M., Merchante N., Perez-Navarro E. et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS.* 2014. 28(13). P.1931–1937. doi: 10.1097/QAD.0000000000000378.

31. Pischke S., Ho H., Urbanek F., Meyer-Olsen D., Suneetha P.V. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat.* 2010. 17(8). P.598–599. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01219.x.

32. Pischke S., Gisa A., Suneetha P.V., Wiegand S.B., Taubert R., Schlue J., Wursthorn K., Bantel H., Raupach R., Bremer B., Zacher B.J., Schmidt R.E., Manns M.P., Rifai K., Witte T., Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One.* 2014. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0085330.

References

1. Mikhailov M.I., Shahgildyan I.V., Onishchenko G.G. Enteral viral hepatitis (etiology, epidemiology, diagnosis, prevention) monograph / M. I. Mikhailov, I. V. Shakhgildyan, G. G. Onishchenko. M.: VUNMTS Roszdrav. Series: Questions of Practical Epidemiology.; 2007.349 p.

2. Malinnikova E.Yu., Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K. Viral hepatitis E. Current concepts in the etiology, epidemiology, diagnosis, clinical picture and prevention. *G. Infectious Diseases: News, Opinions, Education.* 2014. №3. c. 13-22.

3. Nan Y., Wu C., Zhao Q., Zhou E.M. Zoonotic hepatitis E virus: an ignored risk for public health. *Front Microbiol.* 2017. 8. P.2396. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02396.

4. Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Bushmanova A.D., Ingabire T., Ostankova Yu.V. Current epidemiological, molecular and genetic characteristics of enteric viral hepatitis in Russia. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018. 46(1). 50–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-50-58

5. WHO. Fact sheets, 2021. Hepatitis A. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>, (accessed on 15.08. 2021)

6. Baert L., Debevere J., Uyttendaele M. The efficacy of preservation methods to inactivate foodborne viruses. *Int J Food Microbiol.* 2009. 131(2-3). P. 83-94 DOI:10.1016/j.ijfoodmicro

7. WHO. Hepatitis E: Fact Sheet, 2020. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (accessed on 15.08. 2021).

8. Maila H.T., Bowyer S.M., Swanepoel R. Identification of a new strain of hepatitis E virus from an outbreak in Namibia in 1995. *J. Gen. Virol.* 2004. 85. P. 89–95. DOI: 10.1099/vir.0.19587-0

9. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): A critical study-epidemiology. 1957. *Natl. Med.J. India* 2013. 26. P. 362–377.

10. Pallerla S.R., Harms D., Johne R., Todt D., Steinmann E. et al. Hepatitis E virus infection: circulation, molecular epidemiology, and impact on global health. *Pathogens.* 2020. 9. 856. p. 1-22. Available online: <http://www.mdpi.com/journal/pathogens> DOI:10.3390/pathogens9100856

11. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 2011. V.161(№1). P. 3–14. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.02.007

12. Shrestha A. Viral Hepatitis in Nepal: Past, Present, and Future. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2016. 6(1). P. 59–61. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1169

13. Teshale E.H., Hu D.J. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol.* 2011. 3(12). P.285-291. doi: 10.4254/wjh.v3.i12.285

14. Bushmanova A.D., Sukhoruk A.A., Ivanova N.V., Esaulenko E.V. Characteristics of hepatitis A on the background of chronic hepatitis B. *Kazan Medical Journal* 2017. V. 98. № 4. C. 521-526.

15. Gripenberg M., Aloysia D, Cor N., L, Azou M., Marsh G., Druelles S., Nealon J. Changing sero-epidemiology of hepatitis A in Asia Pacific countries: A systematic review. *Int J Infect Dis.* 2018. 68. P.13-17. doi: 10.1016/j.ijid.2017.12.021.

16. Hau C.H., Hien T.T., Tien N.T., Khiem H.B., Sac P.K. et al. Prevalence of enteric hepatitis A and E viruses in the Mekong River delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg.* 1999. 60(2). P.277-280. DOI: 10.4269/ajtmh.1999.60.277

17. Sa-nguanmoo P., Posuwan N., Vichaiwattana P., Vuthitanachot V., Saelao S. et al. Declining Trend of Hepatitis A Seroepidemiology in Association with Improved Public Health and Economic Status of Thailand. *PLoS One.* 2016. 11(3). e0151304. doi: 10.1371/journal.pone.0151304.

18. Skinhøj P., Aldershvile J., Black F., Kjersem H., Kryger P., Mathiesen L. Viral hepatitis in southeast Asian refugees. *J Med Virol.* 1981;7(2):149-55. doi: 10.1002/jmv.1890070209.

19. He J., Innis B.L., Shrestha M.P. et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol.* 2002. 40. P.4493–4498. doi: 10.1128/JCM.40.12.4493-4498.2002.
20. Van Nguyen D., Van Nguyen C., Bonsall D., Ngo T.T., Carrique-Mas J. et al. Detection and Characterization of Homologues of Human Hepatitis Viruses and Pegviruses in Rodents and Bats in Vietnam. *Viruses.* 2018. 10(3). pii: E102. doi: 10.3390/v10030102.
21. Purdy M.A., Khudyakov Y.E. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011. 161(1). P. 31–39. doi: 10.1016/j.virusres.2011.04.030.
22. Berto A., Pham H. A., T. T. N. Thao, N. H. T. Vy, S. L. Caddy, et al. Hepatitis E in southern Vietnam: Seroepidemiology in humans and molecular epidemiology in pigs. *Zoonoses Public Health.* 2018. 65(1). P.43–50. doi: 10.1111/zph.12364
23. Hoan N.X., Huy P.X., Sy B.T., Meyer C.G., Son T.V., Binh M.T., Giang D.P., Tu Anh D., Bock C.T., Wang B., Tong H.V., Kremsner P.G., Song L.H., Toan N.L., Velavan T.P. High Hepatitis E virus (HEV) Positivity Among Domestic Pigs and Risk of HEV Infection of Individuals Occupationally Exposed to Pigs and Pork Meat in Hanoi, Vietnam. *Open Forum Infect Dis.* 2019. 6(9):ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306.
24. Tran H.T., Ushijima H., Quang V.X., Phuong N., Li T.C. et al. Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Hepatology Res.* 2003. 26(4). P.275-280.
25. Buchy P., Monchy D., An T.T., Srey C.T., Tri D.V. et al. Prevalence of hepatitis A, B, C and E virus markers among patients with elevated levels of Alanine aminotransferase and Aspartate aminotransferase in Phnom Penh (Cambodia) and Nha Trang (Central Vietnam). *Bull Soc Pathol Exot.* 2004. 97(3). P.165-171.
26. Hoan N.X., Tong H.V., Hecht N., Sy B.T., Marcinek P., Meyer C.G., Song le H., Toan N.L., Kurreck J., Kremsner P.G., Bock C.T., Velavan T.P. Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients. *EBioMedicine.* 2015. 2(12). P. 2080-6. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020.
27. Jacobs C., Chiluba C., Phiri C., Lisulo M.M., Chomba M. et al. Seroepidemiology of hepatitis E virus infection in an urban population in Zambia: strong association with HIV and environmental enteropathy. *J Infect Dis.* 2014. 209(5). P.652-657. doi: 10.1093/infdis/jit409.
28. Neukam K., Barreiro P., Macias J., Avellon A., Cifuentes C. et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis.* 2013. 57(3). P.465–468. doi: 10.1093/cid/cit224.
29. Feldt T., Sarfo F.S., Zoufaly A., Phillips R.O., Burchard G. et al. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol.* 2013. 58(1). P.18–23. doi: 10.1016/j.jcv.2013.05.004.
30. Pineda J.A., Cifuentes C., Parra M., Merchante N., Perez-Navarro E. et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS.* 2014. 28(13). P.1931–1937. doi: 10.1097/QAD.0000000000000378.
31. Pischke S., Ho H., Urbanek F., Meyer-Olsen D., Suneetha P.V. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat.* 2010. 17(8). P.598–599. doi: 10.1111/j.1365-2893.2009.01219.x.
32. Pischke S., Gisa A., Suneetha P.V., Wiegand S.B., Taubert R., Schlue J., Wursthorn K., Bantel H., Raupach R., Bremer B., Zacher B.J., Schmidt R.E., Manns M.P., Rifai K., Witte T., Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One.* 2014. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0085330.

Авторский коллектив:

Останкова Юлия Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, +7-921-353-81-73, e-mail: shenna1@yandex.ru

Семенов Александр Владимирович – директор Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», д.б.н.; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;

Валутите Диана Эдуардовна – врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; e-mail: dianavalutite008@gmail.com

Зуева Елена Борисовна – биолог отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: ezueva75@mail.ru

Серикова Елена Николаевна – научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: elena.donetsk.serikova@mail.ru

Щемелев Александр Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, +7-911-387-24-13, e-mail: tvildorm@gmail.com

Хуйнх Хоанг Кханх Тху – научный сотрудник департамента «Лаборатория медицинских анализов» Института имени Пастера в г. Хошимин

Эсауленко Елена Владимировна – заведующая лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)277-78-23, e-mail: eve-gpmu@mail.ru

Тотolian Арег Артемович – заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н., профессор, академик РАН; тел: 8(812)232-00-66, e-mail: totolian@pasteur.org

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ НА ФОНЕ ЭПИДЕМИИ COVID-19

А.Ю. Попова¹, Е.Б. Ежлова¹, А.А. Мельникова¹, В.С. Смирнов², Л.В. Лялина², А.В. Ермаков³, Н.И. Соломашченко⁴, И.В. Ковальчук³, Е.А. Василенко⁴, Е.Н. Романенко⁴, А.В. Зволиборская⁴, А.В. Рябых⁴, Л.И. Дмитриенко⁵, Н.А. Межлумян⁴, А.А. Шарова², В.В. Ветров², А.А. Тотолан²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, Ставрополь, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю, Ставрополь, Россия

⁵ Министерство здравоохранения Ставропольского края, Ставрополь, Россия

Characteristic of herd immunity among the population of Stavropol region amid the COVID-19 epidemic

A.Yu. Popova¹, E.B. Ezhlova¹, A.A. Melnikova¹, V.S. Smirnov², L.V. Lyalina², A.V. Ermakov³, N.I. Solomashchenko⁴, I.V. Kovalchuk³, E.A. Vasilenko⁴, E.N. Romanenko⁴, A.V. Zvoliborskaya⁴, A.V. Ryabykh⁴, L.I. Dmitrienko⁵, N.A. Mezhlumyan⁴, A.A. Sharova², V.V. Vetrov², A.A. Totolian²

¹ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

² Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Department in the Stavropol Territory, Stavropol, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol Territory, Stavropol, Russia

⁵ Ministry of Health of the Stavropol Territory, Stavropol, Russia

Резюме

Введение. Первая в XXI в. пандемия, вызванная патогенным представителем коронавирусов SARS-CoV-2, началась в китайском городе Ухань, где в декабре 2019 г. была зарегистрирована первая вспышка коронавирусной пневмонии. Заболевание настолько быстро распространилось по миру, что уже 11 февраля 2020 г. ВОЗ была вынуждена объявить пандемию «коронавирусной болезни 2019 г.» COVID-19. Первый случай COVID-19 в Ставропольском крае был зарегистрирован 20 марта 2020 г., а через 3 недели, начиная с 15-й недели года, начался неуклонный рост заболеваемости, продолжавшейся до 52-й недели. В период проведения исследования заболеваемость выросла с 21,1 до 28,3 на 100 000 населения (рост в 1,3 раза).

Цель: определить динамику популяционного иммунитета среди населения Ставропольского края в 2020–2021 гг. в период эпидемического роста заболеваемости COVID-19.

Материалы и методы. Исследование SARS-CoV-2 проведено по единой методике в рамках программы оценки популяционного иммунитета населения Российской Федерации, разработанной Роспотребнадзором при участии Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Всего обследовано 2688 человек, распределенных на 7 возрастных групп. У обследованных лиц

Abstract

Introduction. The first pandemic in the 21st century, caused by the pathogenic representative of the coronavirus SARS-CoV-2, began in the Chinese city of Wuhan, where the first outbreak of coronavirus pneumonia was recorded in December 2019. The disease spread so quickly around the world that already on February 11, 2020, WHO was forced to declare a pandemic of the "coronavirus disease 2019" COVID-19. The first case of COVID-19 in the Stavropol Territory was registered on March 20, 2020, and three weeks later, starting from the 15th week of the year, a steady increase in the incidence began, which lasted until the 52nd week. During the study period, the incidence increased from 21.1 to 28.3 per hundred thousand of the population. Growth 1.3 times.

Purpose: to determine the dynamics of population immunity among the population of the Stavropol Territory in 2020-2021. during the period of an epidemic increase in the incidence of COVID-19.

Materials and methods. The SARS-CoV-2 study was carried out according to a unified methodology within the framework of the program for assessing the population immunity of the population of the Russian Federation, developed by Rosпотребнадзор with the participation of the St. Pasteur. In total, 2688 people were examined, divided into 7 age groups. In the examined individuals, the level of specific IgG to the SARS-CoV-2 nucleocapsid was determined by the enzyme immunoassay.

определяли уровень специфического IgG к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 иммуноферментным методом.

Результаты. Уровень серопревалентности среди жителей Ставропольского края составил 9,8%. Наибольшая доля серопозитивных лиц выявлена в возрастных группах 1–6 и 7–13 лет (19,2% и 19,7% соответственно). Серопревалентность не имела гендерных различий и варьировала в пределах 9,3–10,8%. При оценке распределения доли серопозитивных лиц по разным географическим территориям края установлено, что максимальная доля выявлена в Кочубеевском районе (23,1%), минимальная – в Кисловодске (7,7%). Среди реконвалесцентов содержание специфических антител к SARS-CoV-2 отмечено в 73,3%, что в 7,8 раза выше среднего популяционного уровня. При проведении серомониторинга во 2-й половине 2020 г. был зафиксирован 10-кратный рост серопревалентности, сопровождавшийся снижением заболеваемости с 5-й недели 2021 г. Среди бессимптомных волонтеров, у которых выявили РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, титры антител к вирусам найдены в 78,6%, что соответствует серопревалентности реконвалесцентов. Доля серопозитивных среди лиц, контактировавших с больными COVID-19, составила 16,4% (1,8 раза выше, чем в среднем по популяции). Из 262 серопозитивных волонтеров бессимптомная форма SARS-CoV-2 выявлена у 92% обследованных, что указывает на существенную роль числа бессимптомных форм инфекции на эпидемиологический процесс по COVID-19.

Выводы. Результаты оценки популяционного иммунитета населения Ставропольского края свидетельствуют, что он пока не достиг порогового уровня, при котором можно ожидать снижения интенсивности эпидемиологического процесса COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, заболеваемость, серопревалентность, серомониторинг, Ставропольский край, население.

Введение

Среди обширного семейства коронавирусов (CoV), включающего более 43 представителей из 4 родов (α , β , γ , δ), только 2 представителя из α -CoV и 5 из β -CoV в той или иной степени патогенны для человека. До 2003 г. считалось, что CoV относятся к числу возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызывающих у человека легкие самоограничивающиеся заболевания с неяркой симптоматикой и непродолжительным течением [1]. Ситуация изменилась в 2003 г., когда у человека впервые был выявлен тяжелый острый респираторный синдром (SARS), причиной которого стал ранее неизвестный патогенный для человека штамм β -CoV [2], вызвавший более 8000 случаев заболевания, из которых около 650 человек погибли. 10 лет спустя мир поразила новая инфекция в виде ближневосточного респираторного синдрома, послужившая причиной около 2500 заболевших, из которых около 900 человек умерло [3]. Спустя ещё почти 10 лет, 31 декабря 2019 г. среди

Results. The level of seroprevalence among residents of the Stavropol Territory was 9.8%. The largest proportion of seropositive individuals was found in the age groups 1-6 and 7-13 years old (19.2% and 19.7%, respectively). Seroprevalence had no gender differences and ranged from 9.3% to 10.8%. When assessing the distribution of the proportion of seropositive persons in different geographic territories of the region, it was found that the maximum proportion was found in the Kochubeevsky district (23.1%), the minimum in Kislovodsk (7.7%). Among convalescents, the content of specific antibodies to SARS-CoV-2 was noted in 73.3%, which is 7.8 times higher than the average population level. When conducting seromonitoring in the 2nd half of 2020, a 10-fold increase in seroprevalence was recorded, accompanied by a decrease in incidence from the 5th week of 2021. Among asymptomatic volunteers in whom SARS-CoV-2 RNA was detected by the polymerase chain reaction, antibody titers to viruses were found in 78.6%, which corresponds to the seroprevalence of convalescents. The proportion of seropositive persons among those who have come into contact with COVID-19 patients was 16.4%, (1.8 times higher than the average for the population). Out of 262 seroprevalent volunteers, the asymptomatic form of SARS-CoV-2 was detected in 92% of the examined, which indicates a significant role of the number of asymptomatic forms of infection in the epidemic process of COVID-19.

Conclusion. The results of assessing the population immunity of the population of the Stavropol Territory indicate that it has not yet reached the threshold level at which a decrease in the intensity of the COVID-19 epidemic process can be expected.

Key words: coronaviruses, COVID-19, morbidity, seroprevalence, seromonitoring, Stavropol Territory, population.

β -CoV появился новый патогенный представитель, вызвавший серию пневмоний первоначально неизвестной этиологии на оптовом рынке в г. Ухань [4]. Уже через неделю было установлено, что возбудителем является штамм β -CoV, характерным признаком которого стала высокая степень инвазивности. Вирус начал настолько быстро распространяться по миру, что это вынудило ВОЗ 11 февраля 2020 г. объявить о пандемии новой инфекции, названной «коронавирусная болезнь 2019 г.» (COVID-19). Вирус при этом получил номенклатурное имя SARS-COV-2 [5]. К апрелю 2020 г. случаи COVID-19 были зарегистрированы практически по всему миру; в летний период темпы распространения инфекции несколько снизились, но с началом осени, одновременно с ростом сезонных ОРВИ, было повсеместно отмечено нарастание заболеваемости COVID-19. По состоянию на 26 апреля 2021 г. в мире было зафиксировано 147 820 840 зараженных COVID-19, из которых умерли 3 123 514 больных, выздоровели 117 637 209 пациентов. Наибольшая заболеваемость регистрируется в США,

Индии и Бразилии. Российская Федерация долгое время находилась на 4-м месте, но в последнее время опустилась на 5-е место, уступив 4-е Франции [https://coronavirus-monitor.info/]. По данным цитированного ресурса, по уровню заболеваемости Ставропольский край среди всех регионов РФ по состоянию на 26 апреля 2021 г. опустился с 11-е на 18-е место (52 723 случая).

Первый завезенный из Испании случай COVID-19 в Ставропольском крае был зарегистрирован 20 марта 2020 г. Дальнейшее развитие эпидемии представлено на рисунке 1.

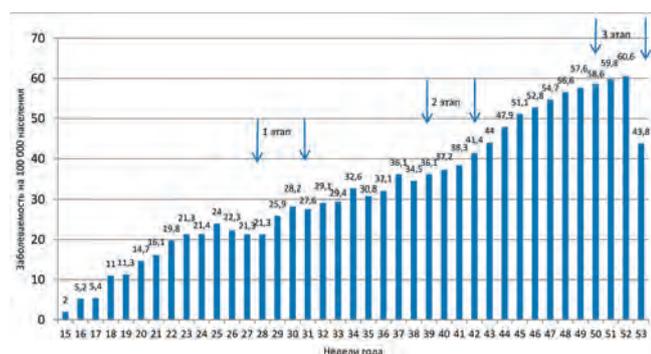


Рис. 1. Понедельная заболеваемость COVID-19 населения Ставропольского края в 2020 г.

Стрелками отмечены периоды исследований на серопревалентность к SARS-CoV-2: 1-й этап — с 6 по 29 июля 2020 г.; 2-й этап — с 14 сентября по 14 октября 2020 г.; 3-й этап — с 10 по 30 декабря 2020 г.

После выявления первого больного в течение последующих 3 недель заболеваемость COVID-19 находилась на спорадическом уровне, но уже на 15-й неделе число зараженных жителей выросло сразу более чем в 3 раза. На следующей неделе число зараженных лиц увеличилось ещё в 3 раза, а в последующем наблюдался практически непрерывный рост числа заболевших до конца 2020 г. с редкими незначительными снижениями. В итоге к 52-й неделе 2020 г. по сравнению с началом эпидемического процесса (15-я неделя 2020 г.) заболеваемость выросла в 11,6 раза (см. рис. 1). На фоне этого непрерывного роста было проведено исследование антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови волонтеров, которое пришлось на период с 28-й по 31-ю неделю 2020 г.

Вероятность развития инфекционного процесса в организме в решающей степени определяется исходом взаимодействия патогенного возбудителя с защитными механизмами восприимчивого организма. При этом существенное значение имеют пути распространения вируса в организме, наличие и соотношение восприимчивых и резистентных структур хозяина. Применительно к SARS-CoV-2 это эпителиальные клетки верхних и нижних дыхательных путей, причем

если первые в значительной степени осуществляют транзитные функции, то легочные альвеолы являются по существу первичными воротами для SARS-CoV-2 [6, 7]. Известно, что альвеолоциты несут на своей поверхности ангиотензин-превращающий фермент-2 (ACE-2), который обладает высоким сродством к S-антигену SARS-CoV-2 и в процессе транспортировки вируса взаимодействует с трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2) [8]. После внедрения в клетку вирус транспортируется в эндосому, где распознается паттерн-распознающими рецепторами и запускает множество внутриклеточных регуляторных процессов, результатом которых является формирование воспалительного статуса, сопровождающегося гибелью первичных рецепторных клеток, продукты распада которых рекрутируют провоспалительные макрофаги. Макрофаги презентуют вирусные антигены CD8 Т-клеткам, активируя противовирусный ответ, в котором участвуют дендритные и плазматические клетки, причем последние способны секретировать иммуноглобулины M, A, G (IgM, IgA, IgG), в свою очередь, являющиеся основными факторами гуморального адаптивного иммунитета [9, 10]. Подобный ответ в период эпидемического распространения патогенного возбудителя, такого, например, как SARS-CoV-2, формируется как на уровне отдельного человека, так и популяции, в которой циркулирует патоген. В результате по мере вовлечения в эпидемический процесс число лиц с гуморальным ответом будет расти. Число подобных субъектов в пределах популяции квалифицируется как серопревалентность — показатель, определяющий популяционный иммунитет (herd immunity). Доказано, что чем выше серопревалентность, тем ниже заболеваемость [11]. И хотя эта связь в силу тех или иных факторов не всегда достаточно очевидна, тем не менее, на уровне больших популяций можно видеть, что при определенном уровне серопозитивных лиц в популяции эпидемический процесс демонстрирует тенденцию к спонтанному затуханию. Н.Е. Randolph и L. Barreiro [12] этот уровень назвали «пороговым уровнем популяционного иммунитета». Считается, что он зависит от «базового числа воспроизведения» (R_0) — среднего количества вторичных инфекций, вызванных одним инфицированным индивидуумом, попавшим в полностью восприимчивую популяцию [13]. Считается, что при COVID-19 $R_0 = 3$, а следовательно, пороговый уровень популяционного иммунитета составляет 67% [12].

Представленные сведения литературы дают основание полагать, что определение уровня коллективного иммунитета населения может быть объективным инструментом для прогнозирования эпидемического процесса при COVID-19.

Цель исследования — определение уровня и структуры популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Ставропольского края в период эпидемического распространения COVID-19.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках первого этапа программы оценки популяционного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у населения Российской Федерации. Программа разработана Роспотребнадзором в соответствии с рекомендациями ВОЗ при участии Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института (НИИ) эпидемиологии и микробиологии им. Пастера [14]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Перед началом исследования все участники или их юридические представители были ознакомлены с целью, методикой исследования и подписали информированное согласие.

Отбор добровольцев для исследования проводили методом анкетирования on-line и последующей рандомизации по возрастному и территориальному признакам. Критерием исключения была активная инфекция COVID-19 в момент анкетирования. Объем выборки определяли по формуле [15] в соответствии с ранее описанной методикой [14].

Всего в исследовании участвовало 2688 добровольцев, распределенных по 7 возрастным группам (табл. 1). По численности возрастные группы волонтеров включали 379–387 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 748 человек (27,8%) и 1939 человек (72,2%) соответственно, т.е.

участие женщин в исследовании было в 2,6 раза активнее. Принимая во внимание возрастные особенности созревания иммунной системы у детей, возрастная группа 1–17 лет была разделена на 3 подгруппы: 1–6 лет (130 человек), 7–13 лет (152 человека) и 14–17 лет (101 человек).

Доля переболевших COVID-19 с диагнозом, установленным в лечебно-профилактическом учреждении, составила 0,6% (15 человек). Доля лиц с признаками ОРЗ на момент обследования составила 1,7% (46 человек)

Численность участников в районах и населенных пунктах области варьировала от 52 (Кисловодск) до 2294 человек (Ставрополь).

Пробы венозной крови волонтеров в объеме 4 мл отбирали в вакутейнеры с ЭДТА и обрабатывали методом центрифугирования. Плазму отделяли от клеточных элементов, переносили в пластиковые пробирки и хранили до исследования при температуре 4 °С. Содержание антител к SARS-CoV-2 определяли методом ИФА с использованием набора реагентов для анализа сыворотки или плазмы крови человека на наличие специфических иммуноглобулинов класса G к нуклеокапсиду вируса SARS-CoV-2 производства ФБУН ГНЦПМиБ Роспотребнадзора (г. Оболensk). Результаты учитывали качественным методом и считали положительными при превышении уровня cut off.

Серотипирование на наличие антител (АТ) к N-антигену (N-АГ) SARS-CoV-2 проводили в начале исследования (с 6 по 29 июня) и в динамике дважды у одних и тех же волонтеров: с 14 сентября по 14 октября и с 10 по 30 декабря 2020 г.

Статистическую обработку проводили с использованием методов непараметрической стати-

Таблица 1

Исходная серопревалентность у жителей Ставропольского края разных возрастных групп

Возрастная группа, лет	Число обследованных, человек	В том числе:		Серопревалентность, % (95% ДИ)
		Есть IgG антитела	Нет IgG антител	
1–17	383	65	318	17,0 (13,4–21,1)*
В том числе:	1–6	130	25	19,2 (12,9–27,1)*
	7–13	152	30	19,7 (13,7–26,9)*
	14–17	101	10	9,9 (4,9–17,5)
	18–29	379	36	9,5 (6,7–12,9)
30–39	385	31	354	8,0 (5,5–11,2)
40–49	384	18	366	4,7 (2,8–7,3)
50–59	383	33	350	8,6 (6,0–11,9)
60–69	384	38	346	9,9 (7,1–13,3)
70 и более	385	41	344	10,6 (7,8–14,2)
ИТОГО	2683	262	2421	9,8 (8,7–10,9)

* — статистически значимые различия со средней серопревалентностью по всей когорте волонтеров.

стики с помощью статистического пакета Excel. Рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ) с помощью статистического пакета WinPeri (версия v.11.65). Значение серопревалентности выражали в виде доли $P(95\% \text{ ДИ})$. Связь между уровнями заболеваемости и серопревалентности рассчитывали по Спирмену по программе корреляционного анализа статистического пакета Excel. Оценку статистической значимости статистических различий сравниваемых показателей проводили с уровнем вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Доля серопозитивных среди населения Ставропольского края (см. табл. 1) в целом составила 9,8 (8,7–10,9)%, что, с учетом постулированного Н.Е. Randolph и L. Vazreiro [12] порогового уровня иммунитета в 67%, составило 14,6%. Максимальный уровень серопревалентности отмечен в детских подгруппах 1–6 лет – 19,2 (12,9–27,1)% и 7–13 лет 19,7 (13,7–26,9)%, по детской группе в целом показатель составил 17,0 (13,4–21,1)%. Различия во всех случаях статистически достоверны относительно среднепопуляционного показателя ($p < 0,05$). Минимальный процент серопревалентности отмечен среди волонтеров в возрасте 40–49 лет и составил 4,6 (2,8–7,3)%. Различия также статистически достоверны относительно среднепопуляционного показателя ($p < 0,05$). Практически двукратное снижение доли серопозитивных лиц в активном возрасте 40–49 лет сложно поддается какому-либо убедительному объяснению. Можно лишь предпо-

ложить большую приверженность к выполнению мер противоэпидемической защиты. Серопревалентность не имела гендерных различий и составила: у мужчин – 10,8 (8,6–13,5)%, у женщин – 9,3 (8,0–10,8)%.

По районам Ставропольского края (табл. 2) серопревалентность варьировала в диапазоне от минимального порога (7,69 (2,1–19,7)% – Кисловодск) до максимального уровня (21,32 (13,6–31,6)% – Кочубеевский район, $p < 0,05$).

При расчете корреляции между уровнями заболеваемости и серопревалентности получено значение коэффициента корреляции, равное 0,68. В целом, значение достаточно высокое, однако в связи с небольшим числом населенных пунктов, в которых проводилось это исследование ($n = 6$), пороговый уровень составил 0,85. Это свидетельствует, что при таком числе наблюдений достоверной связи выявить не удалось, можно говорить только о тенденции, описываемой уравнением регрессии: $y = 0,0366x + 4,0378$. Вероятно, при большей выборке результаты могут быть более достоверными.

Однократное определение серопревалентности могло дать только точечную информацию относительно уровня коллективного иммунитета к коронавирусу. Между тем существенное значение представляла динамика серопревалентности, особенно на фоне непрерывного роста заболеваемости (см. рис. 1). В этой связи было проведено двукратное определение наличия АТ к N-АГ SARS-CoV-2, которое могло дать более полную информацию о динамике гуморального иммунитета (табл. 3).

Таблица 2

Уровень серопревалентности среди жителей разных районов Ставропольского края

Район	Население, человек	Заболеваемость на 100 тыс. населения	Число обследованных, человек	В том числе:		Серопревалентность, % (95% ДИ)
				Есть IgG антитела	Нет IgG антител	
Кисловодск	135 881	271,56	52	4	48	7,7 (2,1–19,7)
Кочубеевский	75 526	391,92	113	24	89	21,3 (13,6–31,6)*
Невинномысск	116 884	242,12	100	16	84	16,0 (9,1–25,9)
Пятигорск	213 997	255,61	56	7	49	12,5 (5,0–25,8)
Ставрополь	437 552	174,61	2294	203	2091	8,8 (7,7–10,2)
Шпаковский	147 202	114,13	73	8	65	10,9 (4,7–21,6)
Итого	1 127 042	215,34	2688	262	2426	9,7 (8,6–11,0)

* – статистически значимые различия со средней серопревалентностью ($p < 0,05$).

Серомониторинг к N-АГ населения Ставропольского края в осенне-зимний период 2020 г.

Возрастная группа, лет	1-й этап		2-й этап		3-й этап	
	Объем группы, человек	Серопозитивность, % (95% ДИ)	Объем группы, человек	Серопозитивность, % (95% ДИ)	Объем группы, человек	Серопозитивность, % (95% ДИ)
1–17	32	18,8 (13,3–25,5)	103	71,5 (63,4–78,7)*	149	87,6 (81,7–92,2) #
18–29	5	6,8 (2,2–15,1)	24	36,9 (25,3–49,8)*	49	67,1 (55,1–77,7) #
30–39	15	9,9 (5,6–15,8)	71	52,6 (43,8–61,3)*	104	68,4 (60,4–75,7)
40–49	9	5,4 (2,5–10,0)	79	51,3 (43,1–59,4)*	70	41,7 (34,1–49,5)
50–59	17	9,8 (5,8–15,3)	69	43,4 (35,6–51,5)*	95	54,3 (46,6–61,8)
60–69	18	13,6 (8,3–20,7)	48	42,5 (33,2–52,1)*	80	60,6 (51,7–68,9)
70+	5	3,5 (1,1–7,9)	56	43,1 (34,4–52,1)*	89	63,1 (54,6–71,1) #
Итого	101	10 (8,2–12,0)	450	50 (46,7–53,3)*	636	62,9 (59,9–65,9) #

Исследование проводили в 3 этапа. 1-й этап – период формирования когорты волонтеров (с 6 по 29 июля); 2-й этап – с 14 сентября по 14 октября 2020 г.; 3-й этап – с 10 по 30 декабря 2020 г. Объем группы – число лиц из возрастной группы позитивных по N-АГ к SARS-CoV-2; 70+ волонтеры в возрасте 70 лет и старше; (95%ДИ) – 95% доверительный интервал; * – статистически значимые различия с результатами 1-го тестирования ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия с результатами 2-го тестирования ($p < 0,05$).

Как показали результаты 3-этапного серомониторинга, при первом тестировании было выявлено в общей сложности 10 (8,2–12,0)% серопозитивных или 101 человек из всей когорты. При тестировании, проведенном в сентябре, уровень серопревалентности в совокупности вырос в пять раз, а в декабре – ещё на 12,9% ($p < 0,05$) и практически достиг порога популяционного иммунитета к SARS-CoV-2, рассчитанного Н.Е. Randolph и L. Barreiro [12]. В этой связи логично было ожидать, что такой уровень серопревалентности повлечет за собой снижение уровня заболеваемости. Анализ заболеваемости в первый квартал 2021 г. полностью подтвердил правоту этого предположения (рис. 2).

Снижение заболеваемости после достижения порогового уровня серопревалентности было отмечено в 53/1 неделе 2020/2021 гг. (см. рис. 1, 2). Однако оно, вероятно, оказалось случайным или могло быть связано с празднованием Нового года. Следующие 3 недели количество заражений SARS-CoV-2 сохранялось на уровне 60 случаев на 100 000 населения, но уже с 5-й недели было отмечено сначала небольшое, а затем все более существенное снижение показателя, и на 15–16-й неделе 2021 г. заболеваемость снизилась практически в 3 раза (см. рис. 2). Из дальнейших наблюдений станет понятно, является ли отмеченный феномен устойчивой тенденцией.

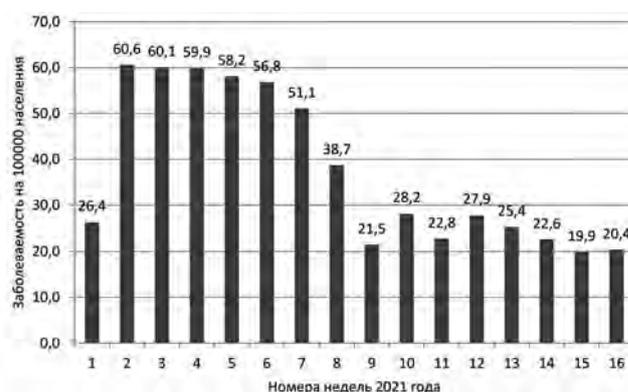


Рис. 2. Понедельная заболеваемость SARS-CoV-2 населения Ставропольского края в 1-м квартале 2021 г.

Из всей когорты волонтеров 15 человек перенесли COVID-19, диагноз которого был верифицирован в лечебно-профилактическом учреждении. Уровень серопревалентности среди них составил 73,3 (36,6–100,0)%, что в 7,8 раза выше, чем в среднем по популяции (см. табл. 1). Эти результаты вполне согласуются с имеющимися данными о наивысшем уровне иммунитета у реконвалесцентов [16]. Вместе с тем, стоит обратить внимание на высказываемое опасение, что устойчивая сероконверсия не всегда гарантирует безопасность реконвалесцента. Даже после клинического выздоровления вирус не сразу исчезает из организма

рековалесцента и не только продолжает некоторое время персистировать, но и может выделяться во внешнюю среду [17]. Результатом подобной диссеминации может стать контактное заражение окружающих людей. В нашем исследовании уровень серопревалентности среди лиц, имевших установленные контакты с больными COVID-19, составил 16,4 (10,6–24,3)%, что в 1,8 раза выше, чем в среднем по популяции.

Еще одна группа волонтеров, которая могла представлять интерес с точки зрения уровня иммунитета к SARS-CoV-2, – больные ОРЗ. Хорошо известно, что легкие формы COVID-19 могут маскироваться под банальную респираторную инфекцию. Это особенно существенно в период сезонной вспышки ОРВИ [1]. В проведенном исследовании подобных лиц насчитывалось 46 человек, среди которых 36,95 (21,5–59,2)% имели специфические АТ к SARS-CoV-2, что в 4 раза выше, чем в среднем по популяции. Эти данные подтверждают первоначальную гипотезу относительно того, что среди больных ОРЗ могут находиться лица с проявлениями COVID-19, представляющие эпидемиологическую опасность для окружающих, о чем было сказано выше.

Наконец, последняя группа не имела клинических признаков инфекции, но при этом у них выявлялась РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Серопревалентность среди таких волонтеров составила 78,6 (39,2–100,0)%, что в 8 раз выше, чем в среднем по популяции. Учитывая, что результаты ПЦР тесно связаны с процессами репликации вируса, то при отсутствии каких-либо иных симптомов заболевания этих лиц с остаточным основанием можно отнести к субъектам с бессимптомным течением инфекции.

В рамках данного исследования к категории бессимптомных также относили волонтеров, у которых отсутствовал хотя бы один из признаков: диагноз COVID-19, положительная ПЦР или про-

явления ОРЗ. Всего эта группа насчитывала 241 волонтера (табл. 4).

В целом по популяции доля бессимптомных лиц составила 92,0 (80,7–100)% и варьировала в пределах 14%. Эти показатели свидетельствуют о том, что большая часть серопозитивных волонтеров могла перенести заболевание в бессимптомной форме, что полностью согласуется с текущими данными относительно особенностей течения COVID-19 [18]. Оценивая эти данные, стоит отметить, что проблема бессимптомных форм инфекции – одна из наиболее сложных. Несмотря на интенсивные исследования, вопросов по-прежнему больше, чем ответов. Мы плохо представляем динамику серопревалентности при бессимптомной форме инфекции; требует дальнейшего исследования роль бессимптомного носительства вируса и участие подобных носителей в трансмиссии возбудителя в восприимчивой популяции. Эти и многие другие вопросы нуждаются в дополнительных исследованиях.

Поведенное исследование серопревалентности населения Ставропольского края в июле 2020 г. показало, что к этому времени уровень серопревалентности был далек от принятого порогового уровня популяционного иммунитета, после которого может начаться постепенное угасание эпидемического процесса. Даже само исследование было проведено на фоне роста заболеваемости (см. рис. 1). Как и в более ранних работах [14, 19, 20], наибольшая серопревалентность была зафиксирована среди детей в возрасте от 1 до 13 лет, т.е. среди дошкольников и школьников. Этот вопрос по-прежнему остается в центре внимания и пока не имеет удовлетворительного объяснения. Высказываются мнения о том, что это может быть гетеросубтипический иммунитет с другими эндемичными штаммами CoV [21], однако прямых данных в этом направлении пока еще не получено или не опубликовано. Недавно было высказано пред-

Таблица 4

Доля лиц с бессимптомным течением инфекции из общего числа серопозитивных жителей разных возрастных групп Ставропольского края

Возрастная группа, лет	Число серопозитивных, человек	Из них с бессимптомным течением	Доля лиц с бессимптомным течением % (95% ДИ)
1–17	65	59	90,8(69,1–100)
18–29	36	35	97,2 (67,7–100)
30–39	31	31	100,0
40–49	18	17	94,4(55,0–100)
50–59	33	31	93,9 (63,8–100)
60–69	38	33	86,8(59,8–100)
70 и более	41	35	85,4 (59,5–100)
Итого:	262	241	92,0 (88,0–94,9)

положение, что одной из вероятных причин может быть участие мезенхимальных стволовых клеток (MSC) в регуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 [22]. Как известно, наибольшая активность MSC приходится на детский возраст и с возрастом постепенно снижается [23]. В этой связи предполагается, что подавление избыточных реакций, приводящих к гипериммунному воспалению, может способствовать более легкому течению заболевания с минимальными симптомами или вовсе без таковых. Напротив, в пожилом и старческом возрасте на фоне сниженной реактивности может развиваться тяжелая и даже фатальная форма заболевания, сопровождающаяся цитокиновым штормом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [24].

Интересные результаты получены при мониторинговом исследовании серопревалентности, проведенном в виде трех последовательных изменений во 2-й половине 2020 г., которые показали статистически достоверный рост серопревалентности в течение полугода с 10 (8,2 – 12,0)% в июле до 62,9 (59,9 – 65,9)% в декабре ($p < 0,01$). Интересно, что следствием этого роста популяционного иммунитета среди населения стало снижение темпов заболеваемости с 5-й по 16-ю недели 2021 г. практически в 3 раза. Снижение уровня заболеваемости после значительного роста серопревалентности хорошо согласуется с теорией, свидетельствующей о том, что рост популяционного иммунитета до порогового уровня, составляющего 60% и более, сопровождается или может сопровождаться снижением размера эпидемической вспышки [11, 12].

Другим важным аспектом, заслуживающим внимания, является проблема бессимптомных форм. В этой проблеме существует, по крайней мере, два неясных момента: 1) являются ли подобные больные бессимптомными носителями; 2) насколько прочен и продолжителен гуморальный иммунитет больных с бессимптомным течением. С одной стороны, ответом о риске трансмиссии может считаться выявление серопозитивных пациентов с одновременными положительными результатами ПЦР. Показано, в частности, что лица с бессимптомными формами могут нести высокую вирусную нагрузку и с этой точки зрения представляют несомненную опасность трансмиссии вируса в восприимчивую популяцию [25]. Что касается прочности имеющегося у них иммунитета, то к настоящему времени сформировалось устойчивое мнение о существовании функциональной связи между тяжестью течения инфекции и прочностью иммунной перестройки. Чем тяжелее течение, тем прочнее формирующийся иммунитет [26]. С этой точки зрения иммунитет при бессимптомных формах инфекции непродолжительный и непрочный [27]. Это положение имеет принци-

пиальное значение с точки зрения планирования и организации мер противоэпидемической защиты населения в период пандемии COVID-19.

Выводы

1. Коллективный иммунитет совокупного населения Ставропольского края составил 9,8 (8,7 – 10,9)% при первичном обследовании, который возрастал в процессе серомониторинга к декабрю 2020 г. до 62,9 (59,9 – 65,9) ($p < 0,05$)

2. Максимальный уровень серопревалентности установлен у детской возрастной группы 17,0 (13,4 – 21,1). Среди детей в возрасте 1 – 6 лет он составил 19,2 (12,9 – 27,1) и среди детей в возрасте 7 – 13 лет – 19,7 (13,7 – 26,9).

3. Статистически достоверный рост серопревалентности в процессе 3-этапного серомониторинга во 2-й половине 2020 г. ($p < 0,05$) сопровождался снижением уровня заболеваемости с 5-й недели 2021 г.

4. При наличии контактов с больными COVID-19 вероятность сероконверсии увеличивается примерно в 1,8 раза.

5. У переболевших COVID-19 антитела обнаруживались в 73,3 (36,6–100)% случаев.

6. У лиц с позитивным результатом ПЦР-анализа, полученным ранее, антитела выявляются в 78,6 (39,2 – 100)% случаев.

7. Доля бессимптомных форм инфекции среди серопозитивных жителей Ставропольского края в целом составляет 92,0 (88,0 – 94,9)%.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФБУЗ «ЦГиЭ в Ставропольском крае» Ж.В. Чурюмовой и Л.И. Дунакаевой за техническую помощь в работе.

Литература

- Смирнов, В.С. Биология возбудителей и контроль гриппа и ОРВИ / В.С. Смирнов, В.В. Зарубаев, С.В. Петленко. – СПб.: Гиппократ, 2019. – 334 с.
- Ng L.F.P. The Virus That Changed My World PLoS Biol. 2003;1(3):e66. doi: 10.1371/journal.pbio.0000066.
- Memish Z.A., Perlman S., Van Kerkhove M.D., Zuma A. Middle East respiratory syndrome Lancet. 2020; 395(10229):1063 – 1077. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33221-0.
- Lu H., C. Stratton W., Tang Y.-W. The Wuhan SARS-CoV-2—What's next for China. J. Med. Virol. 2020;92(6):546-547. 10.1002/jmv.25738. doi: 10.1002/jmv.25738.
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (Cited 15 Sep 2020) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.

- Nat. Rev. Immunol. 2020;20:363–374 doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
7. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.* 2015;235(2):185–195. doi: 10.1002/path.4454
8. Rahman N., Basharat Z., Yousuf M., Castaldo G., Rastrelli L., Khan H. *Molecules.* 2020;25(10):2271. doi: 10.3390/molecules25102271
9. Vabret N., Britton G.J., Gruber C., Hegd S., Kim J., Kussin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park M.D., Pia L., Risson E., Saffern M., Salomé B., Selvan M. E., Spindler M.P., Tan J., van der Heide V., Gregory J.K., Alexandropoulos K., Bhardwaj N., Brown B.D., Greenbaum B., Gümüş Z.H., Homann D., Horowitz A., Kamphorst A.O., Curotto de Lafaille M.A., Mehandru S., Merad M., Samstein R.M., The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910-941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
10. Herroelen P.H., Martens G.A., De Smet D., Swaerts K., Decavele A.-S. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 Comparative Clinical Performance of Seven Commercial Serology Tests *Am J Clin Pathol.* 2020;154(5):610-619. doi: 10.1093/ajcp/aqaa140
11. Clemente-Suárez V. J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., Maestre-Serrano R., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):E236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
12. Randolph H.E., Barreiro L. B Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(5):737–741. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012
13. Anderson R. M., May R. M. Vaccination and herd immunity to infectious diseases *Nature.* 1985;318(6044):323-329. doi: 10.1038/318323a0.
14. Попова А.Ю. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19 / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2020. — № 3. — С. 124–130.
15. Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine.* 1998;17:857-887. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<857::aid-sim777>3.0.co;2-e.
16. Hartog den G., Schepp R.M., Kuijper M., GeurtsvanKessel C., van Beek J., Rots N., Koopmans M.P.G., van der Klis F.R.M., van Binnendijk R.S. SARS-CoV-2—Specific Antibody Detection for Seroepidemiology: A Multiplex Analysis Approach Accounting for Accurate Seroprevalence *J Infect Dis.* 2020;222(9):1452–1461, doi: 10.1093/infdis/jiaa479
17. Liu B. M., Yang Q.Q., Zhao L.Y., Xie W., Si X.Y. Epidemiological characteristics of COVID-19 patients in convalescence period *Epidemiol Infect.* 2020;148:e108. doi: 10.1017/S0950268820001181
18. Lee S., Meyler P., Mozel M., Tauh T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth.* 2020;67(10):1424-1430. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x
- 19 Попова А.Ю. Особенности серопревалентности к нуклеокапсиду SARS-CoV-2 у детей в период эпидемии COVID-19 2020 года / А.Ю. Попова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — № 100 (3). — С. 97–106.
20. Porova A.Y., Smirnov V.S., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Vetrov V.V., Goryaev D.V., Detkovskaya T.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova, S.Y., Kurganova O.P., Lomovtsev, A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikailova O.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina M.A. Penkovskaya N.A., Samoilova L.V., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian A.A. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2021, vol. 13, no 8, p.1648. doi: 10.3390/v13081648. 43.
21. Ng K., Faulkner N., Cornish G., Rosa A., Earl C., Wrobel A., Benton D., Rouston C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou, Houlihan S.F.C., K.Thomson, Sanchez E., Shin G.Y, Spyer M.J, Walker P.A., Kjaer S, Riddell A., Beale R., Swanton C., S.Gandhi, Stockinger B., Gamblin S., McCoy L.E, Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 2020;370(6522):1339-1343. DOI: 10.1126/science.abe1107
22. Rao V., Thakur S., Arakeri G., Brennan P. A., Jadhav S., Sayeed M. S., Rao G. Mesenchymal stem cells-bridge catalyst between innate and adaptive immunity in COVID 19. *Med. Hypotheses.* 2020;143:109845. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109845.
23. Meng Q.-S., Liu J., Wei L., Fan H.-M., Zhou X.-H., Liang X.-T. Senescent mesenchymal stem/stromal cells and restoring their cellular functions *World J Stem Cells.* 2020; 12(9):966–985. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.966
24. Vellas C., Delobel P., De Souto Barreto P. Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J. Nutr. Health Aging.* 2020;24:685–691 doi: 10.1007/s12603-020-1416-2
25. Tan J., Liu S., Zhuang L., Chen L., Dong M., Zhang J., Xin Y. Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection *Future Virol.* 2020; 15(6):373–380. Doi:10.2217/fvl-2020-0087.
26. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T., Yang B., Katzelnick L.C., Rattigan S.M., Borgert B.A., Moreno C.A., Solomon B.D., Trimmer-Smith L., Etienne V., Rodriguez-Barraguer I., Lessler J., Salje H., Burke D.S., Wesolowski A., Cummings D.A.T. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nature Communications* volume 11, Article number: 2020;11:4704. 10.1038/s41467-020-18450-4
27. Shirin T., Bhuiyan T.R., Charles R.K., Amin Sh., Bhuyan I., Kawser Z., Rahat A., Alam A.N., Sultana S., Aleem MA, Khan M. X., Khan S.R., LaRocque R.S., Calderwood S.B., Ryan E.T., Slater D.M., Banu S., Clemens D., Harris D.B., Flora M.S., Kadri F. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh *Int. J. Infect. Dis.* 2020;101:220-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1484.

References

- Smirnov V.S., Zarubaev V.V., Petlenko S.V. Biology of pathogens and control of influenza and ARVI. Saint Petersburg: Hippocrates, 2019, 334 p. (In Russian).
- Ng L.F.P. The Virus That Changed My World *PLoS Biol.* 2003; 1 (3): e66. doi: 10.1371 / journal.pbio.0000066.
- Memish Z. A., Perlman S., Van Kerkhove M. D., Zumla A. Middle East respiratory syndrome *Lancet.* 2020;395(10229): 1063-1077. doi: 10.1016 / S0140-6736 (19) 33221-0.
- Lu H., C. Stratton W., Tang Y.-W. The Wuhan SARS-CoV-2 — What's next for China. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):546-547. doi: 10.1002 / jmv.25738. doi: 10.1002 / jmv.25738.
- WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. (Cited 15 Sep 2020) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> ...
- Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.

- Nat. Rev. Immunol. 2020; 1 – 12. doi: 10.1038 / s41577-020-0311-8.
7. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.* 2015; 235 (2): 185-195. doi: 10.1002 / path.4454
 8. Rahman N., Basharat Z., Yousuf M., Castaldo G., Rastrelli L., Khan H. *Molecules.* 2020 May; 25 (10): 2271. Published online 2020 May 12. doi: 10.3390 / molecules25102271
 9. Vabret N., Britton GJ, Gruber C., Hegd S., Kim J., Kuksin M., Levantovsky R., Malle L., Moreira A., Park MD, Pia L., Risson E., Saffern M., Salomé B., Selvan ME, Spindler MP, Tan J., van der Heide V., Gregory JK, Alexandropoulos K., Bhardwaj N., Brown BD, Greenbaum B., Güntiş ZH, Homann D., Horowitz A., Kämpf AO, Curotto de Lafaille MA, Mehandru S., Merad M., Stein RM, The Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020; 52(6): 910-941. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
 10. Herroelen P.H., Martens G.A., De Smet D., Swaerts K., Decavele A.-S. Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 Comparative Clinical Performance of Seven Commercial Serology Tests *Am J Clin Pathol.* 2020;154(5)610-619. doi: 10.1093/ajcp / aqaa140
 11. Clemente-Suárez V. J., Hormeño-Holgado A., Jiménez M., Benitez-Agudelo J.C., Navarro-Jiménez E., Perez-Palencia N., Maestre-Serrano R., Laborde-Cárdenas C.C., Tornero-Aguilera J.F. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):E236. doi: 10.3390/vaccines8020236.
 12. Randolph H. E., Barreiro L. B Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52 (5):737-741. doi: 10.1016/ j.immuni.2020.04.012
 13. Anderson R. M., May R. M. Vaccination and herd immunity to infectious diseases *Nature.* 1985;318 (6044):323-329. doi: 10.1038/318323a0.
 14. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Bashketova N.S., Fridman R.K., Lyalina L.V., Smirnov V.S., Chkhinzheria I.G., Grechaninova T.A., Agapov K.A., Arsenyeva N.A., Bazhenova N.A., Batsunov O.K., Danilova E.M., Zueva E.V., Komkova D.V., Kuznetsova R. N., Lyubimova N.E., Markova A.N., Khamitova I.V., Lomonosova V.I., Vetrov V.V., Milichkina A.M., Dedkov V.G., Totolyan A.A. ... Population immunity to SARS-CoV-2 among the population of St. Petersburg during the COVID-19 epidemic. Problems of especially dangerous infections. 2020;3:124-130. (In Russian) DOI: 10.21055 / 0370-1069-2020-3-124-130.
 15. Newcombe R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine* 1998;17:857-887. doi: 10.1002/(sici) 1097-0258 (19980430) 17: 8 <857 :: aid-sim777>3.0.co; 2-e.
 16. Hartog den G., Schepp R.M., Kuijer M., GeurtsvanKesse C., van Beek J., Rots N., Koopmans M.P.G., van der Klis F.R.M., van Binnendijk R.S. SARS-CoV-2 – Specific Antibody Detection for Seroepidemiology: A Multiplex Analysis Approach Accounting for Accurate Seroprevalence *J Infect Dis.* 2020;222(9):1452 – 1461, doi: 10.1093/infdis / jiaa479
 17. Liu B. M., Yang Q.Q., Zhao L.Y., Xie W., Si X.Y. Epidemiological characteristics of COVID-19 patients in convalescence period *Epidemiol Infect.* 2020;148:e108. doi: 10.1017/S0950268820001181
 18. Lee S., Meyler P., Mozel M., Tauh T., Merchant R. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth.* 2020;67(10):1424-1430. doi: 10.1007/s12630-020-01729-x
 19. Popova A.Yu., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Goryaev D.V., Detkovskaya N.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova S.Yu, Kurganova O.P., Lomovtsev A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikailova O.M, Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina M.A., Penkovskaya N.A., Samoilo L.V., Smirnov V.S., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian A.A. Peculiarities of SARS-CoV-2 nucleocapsid in children during the COVID-19 epidemic of 2020. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100 (3): 97 – 106. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-97-106
 20. Popova A.Y., Smirnov V.S., Andreeva E.E., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Vetrov V.V., Goryaev D.V., Detkovskaya T.N., Ezhlova E.B., Zaitseva N.N., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova, S.Y., Kurganova O.P., Lomovtsev, A.E., Lukicheva L.A., Lyalina L.V., Melnikova A.A., Mikailova O.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina M.A., Penkovskaya N.A., Samoilo L.V., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Totolian A.A. SARS-CoV-2 Seroprevalence Structure of the Russian Population during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2021, vol. 13, no 8, p.1648. <https://doi.org/10.3390/v13081648>. 43.
 21. Ng K., Faulkner N., Cornish G., Rosa A., Earl C., Wrobel A., Benton D., Roustan C., Bolland W., Thompson R., Agua-Doce A., Hobson P., Heaney J., Rickman H., Paraskevopoulou, Houlihan SFC, K. Thomson, Sanchez E., Shin GY, Spyer MJ, Walker PA, Kjaer S, Riddell A., Beale R., Swanton C., S. Gandhi, Stockinger B., Gamblin S., McCoy LE, Cherepanov P., Nastouli E., Kassiotis G. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 2020 ;370 (6522):1339-1343. DOI: 10.1126 / science.abe1107
 22. Rao V., Thakur S., Rao J., Arakeri G., Brennan P. A., Jadhav S., Sayeed M. S., Rao G. Mesenchymal stem cell-bridge catalyst between innate and adaptive immunity in COVID 19. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 109845. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109845.
 23. Meng Q.-S., Liu J., Wei L., Fan H.-M., Zhou X.-H., Liang X.-T. Senescent mesenchymal stem/stromal cells and restoring their cellular functions *World J Stem Cells.* 2020; 12(9): 966 – 985. doi: 10.4252/wjsc.v12.i9.966
 24. Vellas C., Delobel P., De Souto Barreto P. Izopet J. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective. *J. Nutr. Health Aging* 2020;24:685 – 691. doi: 10.1007/s12603-020-1416-2
 25. Tan J., Liu S., Zhuang L., Chen L., Dong M., Zhang J., Xin Y. Transmission and clinical characteristics of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection *Future Virol.* 2020; 15(6):373 – 380. doi: 10.2217/fvl-2020-0087.
 26. Huang A.T., Garcia-Carreras B., Hitchings M.D.T., Yang B., Katzelnick L.C., Rattigan S.M., Borgert B.A., Moreno C.A., Solomon B.D., Trimmer-Smith L., Etienne V., Rodriguez-Barraquer I., Lessler J., Salje H., Burke D.S., Wesolowski A., Cummings D.A.T. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nature Communications* volume 11, Article number: 2020; 11: 4704. 10.1038/s41467-020-18450-4
 27. Shirin T., Bhuiyan T.R., Charles R.K., Amin Sh., Bhuyan I., Kawser Z., Rahat A., Alam A.N., Sultana S., Aleem MA, Khan M. X., Khan S.R., LaRocque R.S., Calderwood S.B., Ryan E.T., Slater D.M., Banu S., Clemens D., Harris D.B., Flora M.S., Kadri F. Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh *Int. J. Infect. Dis.* 2020;101:220-225. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1484.

Авторский коллектив:

Попова Анна Юрьевна — руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)973-26-90, e-mail: depart@gсен.ru

Ежлова Елена Борисовна — заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, к.м.н.; тел.: 8(499) 973-26-90, e-mail: ezhlova_eb@gсен.ru

Мельникова Альбина Андреевна — заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: 8(499)973-26-90, e-mail: melnikova_aa@gсен.ru

Смирнов Вячеслав Сергеевич — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-948-59-22, e-mail: vssmi@mail.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, e-mail: lyalina@pasteurorg.ru

Ермаков Александр Викторович — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, к.м.н.; тел.: 8(8652)26-86-40, e-mail: Ermakov_AV@26.rosпотреbnadzor.ru

Соломащенко Наталия Ивановна — главный врач Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю, к.м.н.; тел.: 8(8652)84-65-54, e-mail: sni@fbuz26.ru

Ковальчук Ирина Васильевна — заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, к.м.н.; тел.: 8(8652)29-81-52, e-mail: Kovalchuk_IV@26.rosпотреbnadzor.ru

Василенко Елена Александровна — заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю; тел.: 8(8652)94-68-54, e-mail: vasilenko@fbuz26.ru

Романенко Елена Николаевна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю; тел.: +7(8652)84-65-93, e-mail: polioist@fbuz26.ru

Зволиборская Анна Валерьевна — врач-вирусолог вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю; тел.: 8(8652)94-65-93, e-mail: Doliostf35fbuz26.ru

Рябых Анна Викторовна — вирусолог вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю; тел.: 8(8652)94-65-93, e-mail: polioistfo1buz26.ru

Дмитриенко Любовь Ивановна — главный специалист отдела медицинской помощи взрослому населению Министерства здравоохранения Ставропольского края; тел.: 8(8652)26-35-97, e-mail: dlifo5mz26.ru

Межлумян Наринэ Арамовна — врач вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии по Ставропольскому краю; тел.: 8(8652)94-65-93, e-mail: polioist@fbuz26.ru

Шарова Алёна Александровна — младший научный сотрудник группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: +7-981-945-13-09, e-mail: Alenasharova21@gmail.com

Ветров Вячеслав Вячеславович — научный сотрудник лаборатории эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-44-70, e-mail: vvv-3@bk.ru

Толоян Арег Артёмович — директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

ВЛИЯНИЕ ПУТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭПИДЕМИЙ ГРИППА ПО ТЕРРИТОРИИ РОССИИ НА ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В РАЗЛИЧНЫХ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ

Л.С. Карпова, Н.М. Поповцева, Т.П. Столярова, Д.М. Даниленко

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

Influence of the ways of spreading influenza epidemics across the territory Russia on the peculiarities of the epidemic process in various Federal districts

L.S. Karpova, N.M. Popovtseva, T.P. Stolyarova, D.M. Danilenko

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

Резюме

Цель. Показать пути распространения эпидемий гриппа по территории России за многолетний период (1968–2019 гг.) и влияние их на заболеваемость гриппом А(H1N1), А(H3N2) и В и заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в сумме в федеральных округах в период с 2009 по 2019 г.

Материалы и методы. Анализ эпидемий гриппа проведен по данным компьютерной базы Национального центра по гриппу.

Результаты. При ретроспективном анализе эпидемий гриппа показано отсутствие межэпидемических сезонов после 1986 г., учащение эпидемий смешанной этиологии, разных путей поступления и распространения вирусов гриппа на территории России. В период циркуляции вируса гриппа А(H1N1)pdm09 эпидемии, в основном, были смешанной этиологии. Основные возбудители эпидемий поступали на территорию России чаще с запада или обоими путями: и с запада, и с востока. В следующем сезоне происходила смена основного возбудителя, при этом изменялся и путь распространения вируса, циркулировавшего в предыдущем сезоне. Вирусы гриппа разных типов А и В обычно расходились во времени. Вирусы гриппа одного типа А, но разных подтипов, обычно распространялись в разных направлениях, при этом один из них имел ограниченное распространение по округам. В округах, вовлеченных в эпидемию первыми, была больше интенсивность эпидемического процесса.

Заключение. С 2009 по 2019 г. заболеваемость была больше в Северо-Западном и Уральском округах европейской части России. Одной из причин высокой заболеваемости в этих округах является преобладание в этот период западного пути поступления вирусов гриппа на территорию России и большая интенсивность эпидемического процесса в округах, вовлеченных в эпидемию первыми.

Ключевые слова: заболеваемость, эпидемии гриппа А(H1N1), А(H3N2) и В.

Введение

Известно, что пандемии гриппа обычно поступали на территорию России с востока и распро-

Abstract

Aims. Show the ways of spreading influenza epidemics across the territory of Russia over a long period (1968–2019) and their influence on the incidence of influenza and ARVI in total and separately influenza A (H1N1), A (H3N2) and B in the Federal Districts in the period from 2009 to 2019.

Materials and methods. The analysis of influenza epidemics was carried out according to the computer database of the National center for influenza.

Results. A retrospective analysis of influenza epidemics shows the absence of inter-epidemic seasons after 1986, the increase in epidemics of mixed etiology and different routes of entry and spread of influenza viruses in Russia. During the circulation of the influenza A (H1N1)pdm09 virus, influenza epidemics were mainly of mixed etiology. The main causative agents of epidemics entered the territory of Russia more often from the west and in both ways, and from the west and from the east. In the next season, the main pathogen changed, and the path of the virus circulating in the previous season also changed. Influenza viruses of different types А and В usually diverged in time. Influenza viruses of the same type А, but of different subtypes, usually spread in different directions, with one of them having a limited distribution in the districts. The tendency of greater intensity of the epidemic process in the districts involved in the epidemic first is shown.

Conclusions. 2009 to 2019 the incidence was higher in the Northwestern and Ural districts of the European part of Russia. One of the reasons for the high morbidity in these districts is the predominance of the western route of influenza viruses entering the territory of Russia and the high intensity of the epidemic process in the districts that were the first to be involved in the epidemic.

Key words: incidence, epidemics influenza А(H1N1), А(H3N2) and В.

странялись в западном направлении, а сезонные эпидемии гриппа распространялись по территории России различными путями [1–5].

Особенность циркуляции вирусов гриппа по странам и континентам известна давно, однако различия циркуляции вирусов гриппа на отдельных территориях России описаны только в последние годы [6 – 11]. Кроме того, у здоровых доноров выявлены различия популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(Н1N1) и А(Н3N2) в сезон 2017–2018 гг. в европейской части России и на Дальнем Востоке [12].

Нами отмечены и различия заболеваемости по федеральным округам в одном сезоне, и колебания заболеваемости в одном и том же округе в последующие сезоны [13]. Причины таких различий не были известны.

Цель исследования — изучение путей распространения эпидемии гриппа с целью прогноза ее дальнейшего распространения и принятия управленческих решений. Показать пути распространения эпидемий гриппа по территории России за многолетний период (1968 – 2019 гг.) и их влияние на особенности эпидемического процесса в федеральных округах в период с 2009 по 2019 г., а именно на этиологию заболеваний гриппом и продолжительность эпидемической активности вирусов гриппа, а также на заболеваемость отдельно гриппом А(Н1N1), А(Н3N2) и В и на суммарную заболеваемость гриппом и ОРВИ.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ эпидемий гриппа в России за предыдущие 40 лет проведен по материалам ВОЗ и НИИ гриппа (с 1969 по 1985 г.) и компьютерной базы данных Национального центра по гриппу (с 1986 по 2009 г.) о еженедельной заболеваемости гриппом и ОРВИ. Началом эпидемии считали превышение эпидемических порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ в городах. При анализе распространения эпидемий по территории России восточным путем считали начало эпидемий гриппа в городах Дальнего Востока и Южной Сибири и распространение их в западном направлении на города Урала и европейской части России; западным путем — начало эпидемий в городах северо-запада и юго-запада России и распространение их в восточном направлении на города Урала, Сибири и Дальнего Востока.

Анализ эпидемий гриппа в период циркуляции пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (с 2009 по 2019 г.) проведен по данным компьютерной базы Национального центра по гриппу о еженедельной заболеваемости гриппом и ОРВИ и лабораторной диагностики методом ПЦР в городах — опорных базах (61), расположенных в 8 федеральных округах и различных климато-географических зонах. Опорные базы — это крупные города, являющиеся краевыми, областными и ре-

спубликанскими центрами с вирусологическими лабораториями, владеющими методом экспресс-диагностики антигенов вирусов гриппа (ПЦР).

За последние 10 лет численность в городах наблюдаемого населения составила 53 973 516 человек. Число заболеваний гриппом и ОРВИ составило 139 783 877 случаев, из них обследовано методом ПЦР 741 960 случаев на выявление вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В.

В связи с преобладанием эпидемий смешанной этиологии в постпандемический период (2009 – 2019 гг.) анализировали пути распространения в отдельности каждого из вирусов гриппа, актуальных для данного сезона, как основных, так и сопутствующих. Основными возбудителями, определяющими характер эпидемий, считали вирусы гриппа, выявленные в 5% случаев и более от обследованных больных за период эпидемии. Началом эпидемической активности вируса гриппа в округах считали 1-ю неделю выявления его методом ПЦР более чем в 10% от обследованных больных гриппом и ОРВИ, как это принято в Европейском региональном бюро ВОЗ [14]. Период развития эпидемической активности вирусов гриппа в стране определяли по аналогии с периодом развития эпидемий, по первым неделям от первого федерального округа до последнего.

Расчет показателей заболеваемости отдельно гриппом А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В проведен методом экстраполяции процента лабораторного подтверждения каждой инфекции методом ПЦР от числа обследованных на эту инфекцию. Процент лабораторного подтверждения каждой инфекции экстраполировали на всех заболевших гриппом и ОРВИ, как если бы обследовали всех заболевших гриппом и ОРВИ. Расчет проводили по формуле:

$$X = \frac{a \cdot c}{v \cdot d}$$

где X — заболеваемость инфекцией на 100 человек;

a — число лабораторно подтвержденной инфекции;

v — число обследованных больных гриппом и ОРВИ;

c — число заболевших гриппом и ОРВИ;

d — численность населения;

При статистической обработке полученных тенденций показателей эпидемического процесса применены линии тренда, рассчитанные по методу наименьших квадратов в программе Excel.

Результаты и обсуждение

Проведен ретроспективный анализ путей поступления эпидемий гриппа на территорию России за 40 лет (1968 – 2009 гг.) и в постпандемический

период гриппа A(H1N1)pdm09 (2009–2019 гг.) (рис. 1). Различия периодов по длительности в годах обусловлены продолжительностью циркуляции основных циркулирующих штаммов вируса в этот период и заменой их в следующий период.

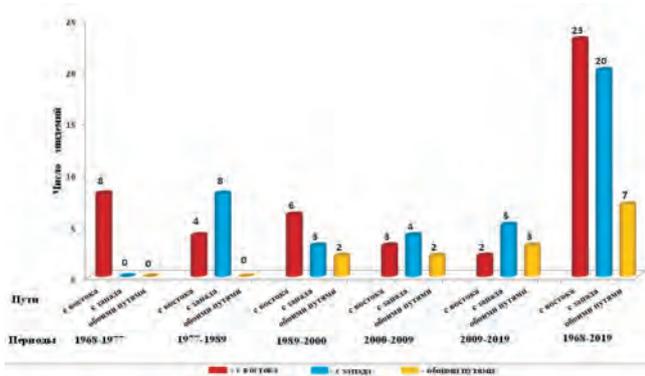


Рис. 1. Пути поступления эпидемий гриппа на территорию России с 1968 по 2019 г.

Период с 1969 по 1977 г. представляет научный интерес в связи с появлением в 1969 г. нового пандемического вируса гриппа А/Гонконг/1/68(H3N2). 8 эпидемий этого периода вызваны гриппом А(H3N2) и вирусом В и распространились по территории России с востока на запад. Период с 1977 по 1989 г. отмечен включением в эпидемический процесс в 1977 г. вируса гриппа А/СССР/90/77(H1N1). 12 эпидемий в этот период вызваны вирусами гриппа подтипов А(H3N2) и А(H1N1) и распространялись чаще с запада на восток. В следующие периоды с 1989 по 2009 г. эпидемии были вызваны всеми актуальными вирусами гриппа А двух подтипов (H1N1 и H3N2) и типа В. Последний период (2009–2019 гг.) был связан с появлением пандемического гриппа А(H1N1)pdm09.

Эпидемии гриппа распространялись по территории России в 1970-е гг. с востока (8), в 1980-е гг. — в основном с запада (8 из 12), а с 1990-х гг. опять участвовал восточный путь распространения (6 из 11). Начиная с 2000-х гг., отмечены эпидемии, которые распространились в одном сезоне обоими путями, и с востока, и с запада, иногда одновременно. В период с 2009 по 2019 г. преобладал западный путь поступления вирусов гриппа на территорию России (5 сезонов), и увеличилось число эпидемий, распространявшихся обоими путями, и с запада, и с востока (3 сезона). За первые 17 лет (с 1968 по 1986 г.) было 3 межэпидемических сезона, когда эпидемий не было. После 1986 г. межэпидемических сезонов уже не было, и в каждом из 34 сезонов регистрировали эпидемии гриппа различной интенсивности. Кроме того, отмечено учащение эпидемий гриппа смешанной этиологии. В первые 20 лет (с 1968 до 1989 г.) было 3 эпидемии

смешанной этиологии, вызванные одновременной циркуляцией 2 вирусов гриппа разных типов, в следующие 20 лет (с 1989 до 2009 г.) смешанных эпидемий было 10, а в последние 10 лет (с 2009 до 2019 г.) — уже 7.

Рассмотрели процент выявления по календарным неделям в федеральных округах каждого вируса гриппа от обследованных больных методом ПЦР. Начало эпидемической активности каждого из вирусов гриппа в федеральных округах считали с первой календарной недели выявления его более чем в 10% (рис. 2).

В сезон 2009–2010 гг. началом эпидемической активности вируса гриппа А(H1N1)pdm09 можно считать 39-ю календарную неделю, когда он был выявлен в Дальневосточном и Северо-Западном федеральных округах в 11,1% и 14,8% от обследованных больных методом ПЦР. Затем процент выявления вируса достигал уровня эпидемической активности последовательно по неделям в других округах — в Центральном, Сибирском, Уральском ФО, а на 44-й календарной неделе — сразу в 3 остальных федеральных округах европейской части РФ (Северо-Кавказский, Приволжский и Южный). В этом же сезоне после окончания эпидемии А(H1N1)pdm09 началась циркуляция гриппа В с уровнем эпидемической активности в 5 федеральных округах.

В сезон 2010–2011 гг. началась циркуляция гриппа В на европейской части России, которая была прервана циркуляцией гриппа А(H1N1), начавшейся в тех же округах и охватившей все округа. После окончания эпидемии гриппа А(H1N1) продолжилась циркуляция гриппа В еще в 4 округах. Грипп А(H3N2) циркулировал с уровнем эпидемической активности только в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах с интервалом между ними 6 недель.

В сезон 2011–2012 гг. вирус гриппа А(H3N2) достиг уровня эпидемической активности на 5-й календарной неделе в Центральном и Северо-Кавказском федеральных округах и затем в других округах. В конце сезона грипп В достиг уровня эпидемической активности только в Дальневосточном федеральном округе.

В 2012–2013 гг. сезон начался с циркуляции гриппа А(H1N1) на Волге и Урале, затем эпидемия распространилась на восток с уровнем эпидемической активности в 7 округах. Грипп А(H3N2) с Дальневосточного федерального округа распространился на запад с уровнем эпидемической активности в 6 округах. К концу эпидемии циркуляция гриппа В началась в Северо-Кавказском и Сибирском федеральных округах, распространяясь с востока на запад во всех округах, кроме Дальневосточного федерального округа, где в это время циркулировал грипп А(H1N1).

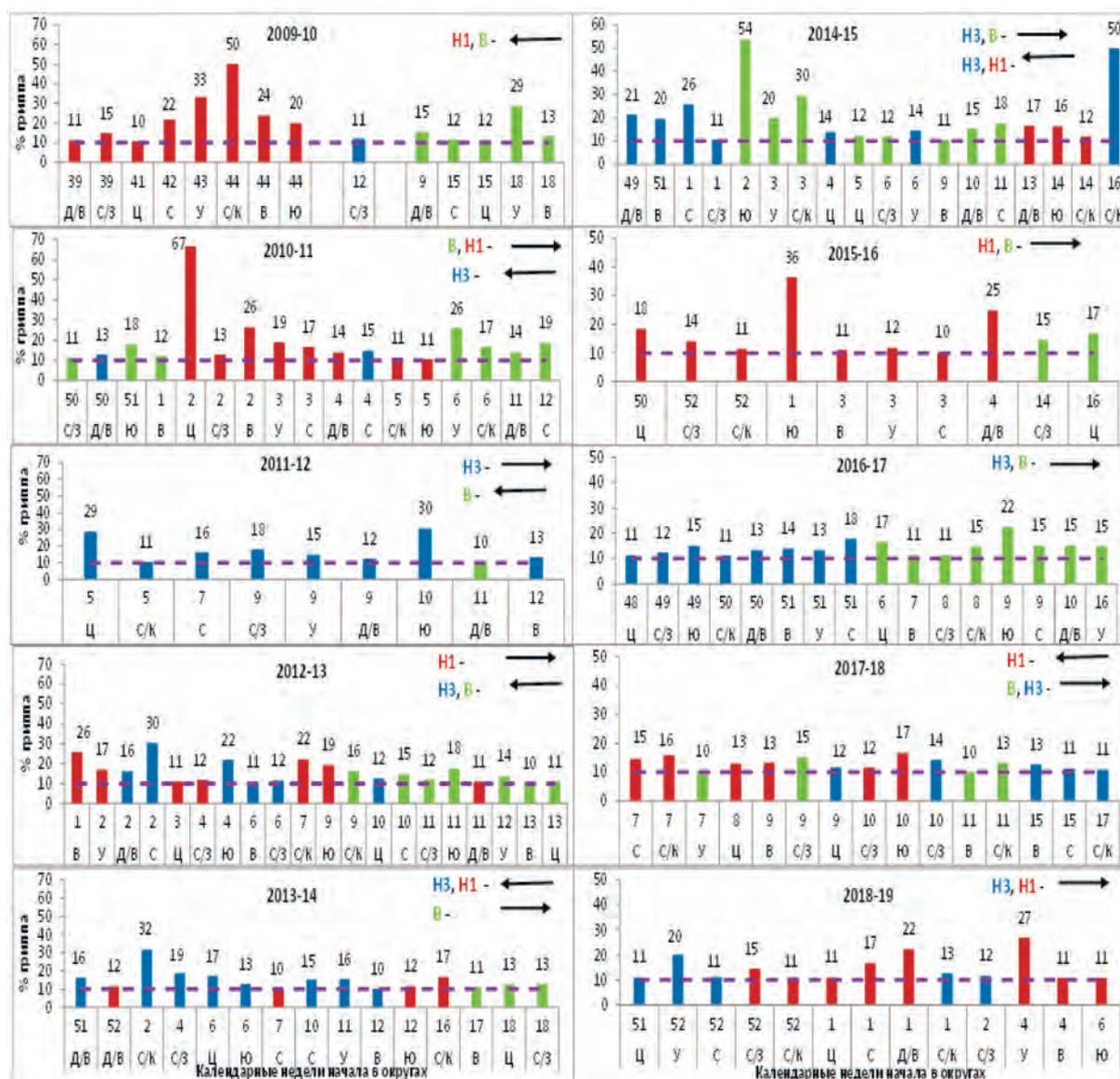


Рис. 2. Начало эпидемической активности вирусов гриппа Н1, Н3 и В в округах по первым неделям с положительными пробами более 10% от обследованных больных; федеральные округа: Ц – Центральный, С/З – Северо-Западный, В – Приволжский, Ю – Южный, С/К – Северо-Кавказский, У – Уральский, С – Сибирский, Д/В – Дальневосточный

В сезон 2013 – 2014 гг. с 51-й недели циркуляция А(Н3N2) распространилась с Дальневосточного федерального округа на запад во всех округах, а на 52-й неделе и вирус гриппа А(Н1N1) тоже начался в Дальневосточном федеральном округе, но распространение его отмечено всего в 4 округах с перерывами в 4 и 6 недель. В конце сезона отмечена циркуляция гриппа В только в 3 округах европейской части России.

Сезон 2014 – 2015 гг. начался с гриппа А(Н3N2), который циркулировал в виде 2 штаммов – штамм А/Швейцария/9715293/13 (Н3N2), впервые выделенный в Швейцарии в 2013 г., в этом сезоне шел с востока, а штамм А/Гонконг/4801/14 (Н3N2) – с запада. Уровень эпидемической актив-

ности гриппа А(Н3N2) отмечен во всех округах, кроме Южного. Затем грипп В распространился с запада во всех округах, а грипп А(Н1N1) – только в 3.

В сезон 2015 – 2016 гг. началась эпидемия гриппа А(Н1N1) в Центральном федеральном округе и последовательно распространилась на все округа, последним был вовлечен Дальневосточный федеральный округ. В конце сезона зарегистрирована эпидемическая активность гриппа В только в Северо-Западном и Центральном федеральных округах.

Сезон 2016 – 2017 гг. начался с гриппа А(Н3N2), который, распространяясь с запада на восток, охватил все округа. В конце сезона грипп В распространился в том же направлении и во всех округах.

В сезон 2017–2018 гг. грипп А(Н1N1) распространился с востока на запад и охватил 6 округов. Одновременно грипп В шел в другом направлении с запада на восток, достигнув уровня эпидемической активности в 4 округах, а грипп А(Н3N2), который шел в том же направлении, распространился в 5 округах.

Сезон 2018–2019 гг. начался с 51-й недели гриппом А(Н3N2), который шел с запада на восток и охватил 5 округов, а с 52-й недели началась циркуляция гриппа А(Н1N1) в том же направлении во всех округах.

За 10 сезонов с 2009 по 2019 г. вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 был основным возбудителем 2 эпидемий моноэтиологии в сезоны 2009–2010 гг. и 2015–2016 гг. и 5 — смешанной этиологии: в 2010–2011 гг. — с гриппом В, в 2013–2014 гг. и 2018–2019 гг. — с гриппом А(Н3N2) и в 2012–2013 гг. и 2017–2018 гг. — с гриппом А(Н3N2) и В (рис. 3).

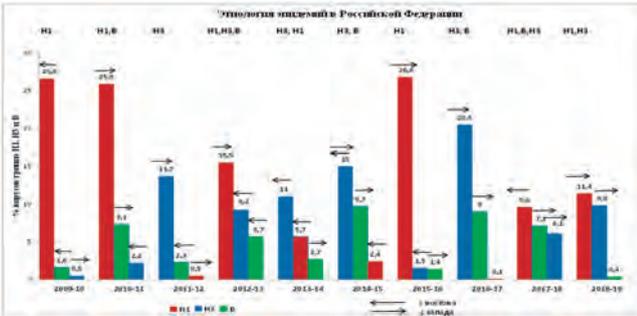


Рис. 3. Этиология эпидемий и направление распространения вирусов гриппа по территории России с 2009 по 2019 г. (по % гриппа Н1, Н3 и В от обследованных больных за эпидемии методом ПЦР)

Вирус гриппа А(Н3N2) был основным возбудителем моноэпидемии в сезон 2011–2012 гг. и 6 эпидемий смешанной этиологии: в 2013–2014 гг. и в 2018–2019 гг. с гриппом А(Н1N1), в 2014–2015 гг. и 2015–2016 гг. — с гриппом В и в 2012–2013 гг. и 2017–2018 гг. — с гриппом А(Н1N1) и В. Вирус В был одним из основных возбудителей 5-и смешанных эпидемий: в 2010–2011 гг. — с гриппом А(Н1N1), в 2014–2015 гг. и 2016–2017 гг. — с гриппом А(Н3N2), в 2012–2013 гг. и 2017–2018 гг. — с гриппом А(Н1N1) и А(Н3N2). Если вирусов гриппа за эпидемию было выявлено методом ПЦР менее 5,0%, то их считали сопутствующими возбудителями.

Вирусы гриппа разных типов А и В распространялись по территории России и в одном направлении, и в разных (один — с запада на восток, другой — с востока на запад). При этом они расходились во времени, как это было во все сезоны, когда циркуляция гриппа В в округах дости-

гала уровня эпидемической активности. Вирусы гриппа одного типа А, но разных подтипов Н3N2 и Н1N1, распространялись по территории России в разных направлениях (в сезоны 2009–2010 гг., 2010–2011 гг., 2012–2013 гг., 2015–2016 гг. и 2017–2018 гг.) и в одном направлении (2013–2014 гг. и 2018–2019 гг.). При этом один из них имел ограниченное распространение по округам. Например, в сезон 2013–2014 гг. оба вируса шли с востока, при этом вирус гриппа А(Н3N2) достиг уровня эпидемической активности во всех округах, а вирус гриппа А(Н1N1) — только в 4 округах, а в 2018–2019 гг. оба вируса шли с запада, при этом вирус гриппа А(Н1N1) распространился во всех округах, а вирус гриппа А(Н3N2) — только в 5 округах. Даже если они расходились в разных направлениях, то один из них имел ограниченное распространение в округах: грипп А(Н3N2) — в 2009–2010 гг., 2010–2011 гг., 2012–2013 гг. и 2017–2018 гг. Вирусы гриппа А одного подтипа Н3N2 в сезон 2014–2015 гг. циркулировали в виде 2 штаммов и распространялись в разных направлениях: штамм А/Гонконг/4801/14 (Н3N2) — с запада, а штамм А/Швейцария/9715293/13 (Н3N2) — с востока. По-видимому, это объясняется наличием эпидемиологической конкуренции между вирусами гриппа А разных подтипов, связанной с выработкой среди населения более близкого иммунитета, чем к вирусам типа А и В.

Доли (%) заболевших за эпидемию гриппом А(Н1N1), А(Н3N2) и В в округах представлены в порядке их вовлечения в эпидемию с первых календарных недель достижения уровня эпидемической активности. Выявлена тенденция снижения процентов выявления больных гриппом в округах, вовлеченных в эпидемию последними. Коэффициенты линии тренда гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В представлены на рисунке 4.

Также выявлены тенденции снижения продолжительности (в неделях) эпидемической активности вирусов гриппа и заболеваемости населения гриппом А(Н1N1), А(Н3N2) и В в округах, вовлеченных в эпидемию последними, по сравнению с первыми. Представлены по эпидемическим сезонам показатели эпидемической активности вирусов гриппа, коэффициенты линий трендов и их корреляции в округах в порядке их вовлечения в эпидемию (табл. 1).

В округах, вовлеченных в эпидемию первыми, интенсивность эпидемического процесса была выше и снижалась в округах, вовлеченных в эпидемию последними. Показателями эпидемической активности вирусов гриппа были доля (%) выявления больных гриппом, заболеваемость на 100 человек населения и продолжительность эпидемической активности вирусов гриппа. Коэффициенты линий трендов этих показателей, соответствен-

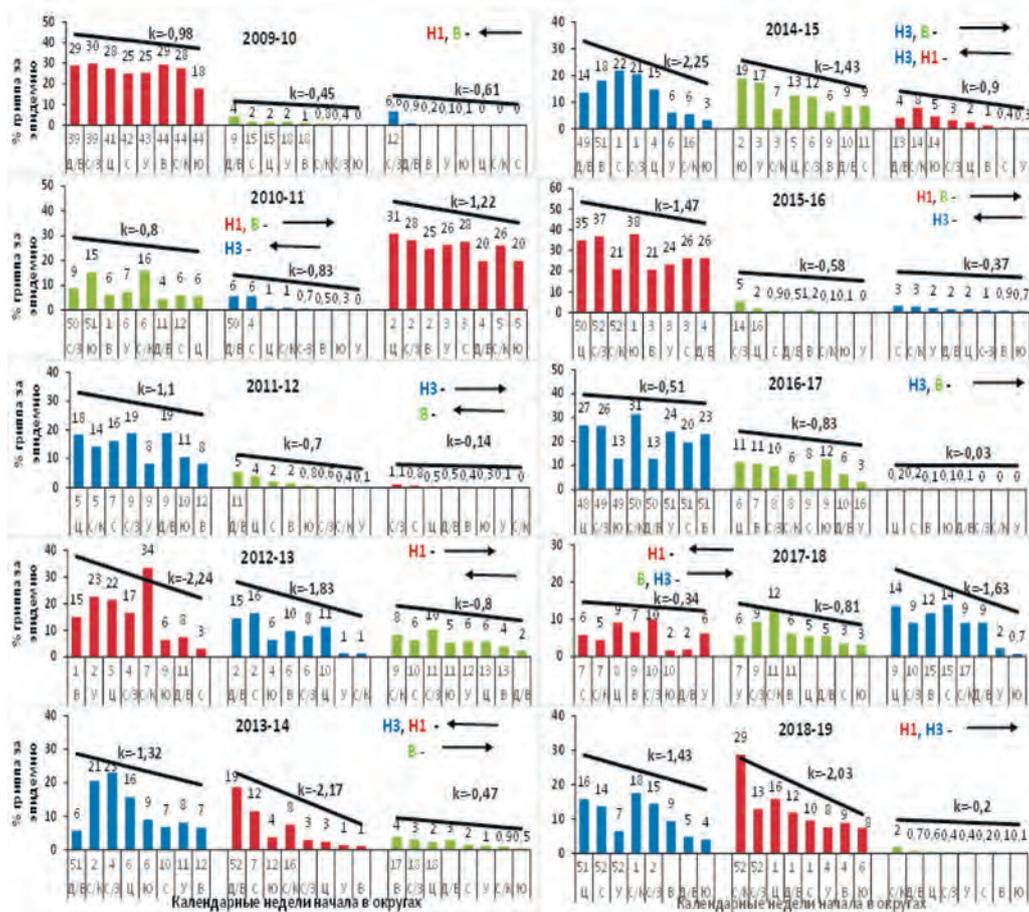


Рис. 4. Доля (%) заболевших гриппом Н1, Н3 и В за эпидемии в округах в порядке их вовлечения по неделям (с 2009 по 2019 г.); федеральные округа: Ц – Центральный, С/З – Северо-Западный, В – Приволжский, Ю – Южный, С/К – Северо-Кавказский, У – Уральский, С – Сибирский, Д/В – Дальневосточный

Таблица 1

Показатели эпидемической активности вирусов гриппа в округах, вовлеченных в эпидемии первыми (1) и последними (2)

Вирусы	Сезоны, годы	Период развития недели	Доля заболевших (%)				Заболеваемость на 100,0				Продолжительность в неделях			
			1		2		1		2		1		2	
			к	r ²	к	r ²	к	r ²	к	r ²	к	r ²		
A(H1N1)	2009–2010	6	28,8	21,4	-0,98	0,38	7,1	3,0	-0,46	0,57	17,3	11,8	-1,1	0,77
	2010–2011	4	27,6	23,3	-1,22	0,58	4,6	2,7	-0,35	0,65	12,2	9,6	-0,6	0,44
	2012–2013	10	19,0	12,6	-2,24	0,29	3,8	1,7	-0,54	0,55	13	5,6	-1,6	0,58
	2013–2014	17	15,2	5,7	-2,17	0,74	2,0	0,4	-0,26	0,70	11,5	5,0	-3,3	0,99
	2015–2016	7	32,8	24,3	-1,47	0,26	5,1	3,5	-0,27	0,17	17,0	13,5	-0,7	0,27
	2017–2018	4	6,5	5,0	-0,34	0,08	1,8	0,3	-0,28	0,58	11,0	8,7	-0,9	0,83
	2018–2019	7	15,8	10,0	-2,03	0,66	2,5	1,2	-0,4	0,80	11,6	6,6	-1,1	0,75
	Средние	7,8	20,8	14,6	-1,49	0,43	3,8	1,8	-0,37	0,57	13,4	8,7	-1,29	0,66

Вирусы	Сезоны, годы	Период развития недели	Доля заболевших (%)				Заболеемость на 100,0				Продолжительность в неделях			
			1	2	коэффициенты		1	2	коэффициенты		1	2	коэффициенты	
					k	r^2			k	r^2			k	r^2
A(H3N2)	2011 – 2012	8	16,8	11,4	-1,1	0,34	2,6	1,5	-0,2	0,33	13,6	9,6	-1,04	0,6
	2012 – 2013	9	12,4	9,6	-1,83	0,66	1,9	0,8	-0,27	0,45	11,0	8,3	-1,3	0,34
	2013 – 2014	14	16,3	7,7	-1,32	0,23	2,0	1,2	-0,14	0,09	12,0	8,2	-0,9	0,31
	2014 – 2015	20	18,6	7,4	-2,25	0,59	3,4	1,1	-0,4	0,43	14,0	8,5	-1,6	0,73
	2016 – 2017	4	24,2	19,8	-0,51	0,04	4,2	4,1	-0,03	0,0	12,0	12,6	-0,04	0,0
	2017 – 2018	9	12,0	5,2	-1,63	0,67	1,5	0,5	-0,23	0,76	10,0	4	-1,7	0,64
	2018 – 2019	4	13,4	8,2	-1,43	0,45	2,3	0,8	-0,24	0,37	12,3	13,0	0	0
	Средние	9,7	16,2	9,9	-1,44	0,47	2,55	1,43	-0,21	0,4	12,1	9,1	-1,1	0,57
B	2009 – 2010	10	2,4	1,2	-0,45	0,81	1,0	0,3	-0,17	0,65	8,0	4,0	-1,3	0,74
	2010 – 2011	15	9,5	8,0	-0,8	0,19	1,6	0,6	-0,13	0,38	9,0	4,0	-1,32	0,64
	2012 – 2013	5	7,5	4,5	-0,8	0,65	1,5	1,0	-0,04	0,03	7,5	5,7	-0,21	0,05
	2014 – 2015	10	14,0	8,8	-1,43	0,56	2,0	1,3	-0,09	0,22	10,4	7,0	-0,75	0,53
	2016 – 2017	11	9,3	7,3	-0,83	0,41	1,8	0,9	-0,2	0,43	11,0	3,0	-0,79	0,39
	2017 – 2018	5	8,3	4,3	-0,81	0,43	1,5	0,6	-0,2	0,71	8,5	6,5	-1,6	0,44
	Средние	9,3	8,5	5,6	-0,85	0,51	1,6	0,8	-0,12	0,4	9,1	5,0	-1,0	0,47

Коэффициенты: k – линии тренда, r^2 – корреляции.

но, были равны в среднем при гриппе A(H1N1) $k = -1,49$ (95% ДИ -1,58 – -1,39); $k = -0,37$ (95% ДИ -0,38 – -0,35); $k = -1,29$ (95% ДИ -1,41 – -1,16), гриппе A(H3N2) $k = -1,44$ (95% ДИ -1,51 – -1,36); $k = -0,21$ (95% ДИ -0,22 – -0,19); $k = -1,1$ (95% ДИ -1,19 – -1,0) и гриппе B $k = -0,85$ (95% ДИ -0,90 – -0,79); $k = -0,12$ (95% ДИ -0,13 – -0,11); $k = -1,0$ (95% ДИ -1,08 – -0,91). Выявлены прямые корреляционные связи, в основном, средней силы между показателями эпидемической активности вирусов гриппа и линиями трендов. В некоторые сезоны с коротким периодом развития эпидемической активности вируса не выявлено снижения показателей, например, продолжительности эпидемической активности вируса гриппа A(H3N2) в сезоны 2016 – 2017 гг. и 2018 – 2019 гг.

Сравнение суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ за эпидемии по ФО показало, что средняя заболеваемость по РФ за 10 лет составила 11,1%, при этом самая высокая заболеваемость была в пандемию гриппа A(H1N1)pdm в сезон

2009 – 2010 гг. (13,4%), а самая низкая – в сезон 2018 – 2019 гг. (8,5%) (табл. 2).

Заболеемость выше средней по РФ за 10 лет (11,1%) в Уральском ФО и Северо-Западном ФО была во все 10 эпидемий, в Приволжском ФО – в 7, в Сибирском ФО – в 6, а в Дальневосточном и Северо-Кавказском ФО – только в эпидемию 2009 – 2010 гг. Средняя заболеваемость по ФО выше средней по РФ за 10 лет (11,1%) была в Уральском (14,0%), Северо-Западном (13,7%), Сибирском (12,0%) и Приволжском ФО (11,7%) и ниже средней по РФ – в Центральном (10,3%), Дальневосточном (9,0%), Северо-Кавказском (8,5%) и Южном федеральных округах (7,3%). Заболеваемость выше средней для данного ФО во всех 8 округах была в сезоны 2009 – 2010 гг., 2012 – 2013 гг. и 2016 – 2017 гг., в 2010 – 2011 гг. – в Сибирском, Приволжском, Центральном, Северо-Кавказском и Южном, в 2014 – 2015 гг. – во всех, кроме Южного, в 2017 – 2018 гг. – только в Северо-Западном федеральном округе и в 2018 – 2019 гг. – в Северо-

Сравнение заболеваемости гриппом и ОРВИ в федеральных округах за эпидемию со средними показателями по Российской Федерации за 10 лет

Эпидемиологические сезоны	Заболеваемость гриппом и ОРВИ по федеральным округам (на 10.000)								Средняя по РФ
	Уральский Северо-Западный	Сибирский	Приволжский	Центральный	Дальневосточный	Северо-Кавказский	Южный		
2009–2010	15,2	14,7	14,9	13,2	12,8	13,5	11,4	9,9	13,4
2010–2011	13,2	12,9	12,2	12,5	11,0	8,6	9,2	9,8	11,6
2011–2012	12,3	12,4	10,6	9,0	10,2	8,7	7,3	5,9	10,0
2012–2013	16,6	15,5	13,3	13,6	11,4	9,2	8,8	7,9	12,5
2013–2014	13,5	12,8	11,2	11,4	9,9	8,7	7,1	6,4	10,6
2014–2015	16,2	15,1	13,3	13,5	10,8	9,4	8,5	7,0	12,1
2015–2016	11,7	12,2	10,8	9,6	8,1	7,8	6,1	6,4	9,3
2016–2017	17,5	16,3	14,3	14,0	12,3	9,8	10,4	8,6	13,2
2017–2018	13,1	14,0	10,4	11,2	9,2	6,9	6,6	5,6	10,1
2018–2019	11,3	11,3	9,4	8,7	7,3	7,6	9,2	5,6	8,5
Средняя за 10 лет	14,0	13,7	12,0	11,7	10,3	9,0	8,5	7,3	11,1

Кавказском федеральном округе. И наоборот, заболеваемость ниже средней для данного федерального округа в тех же 8 округах была в другие сезоны: 2011–2012 гг., 2013–2014 гг. и 2015–2016 гг., 2010–2011 гг. – в Уральском, Северо-Западном и Дальневосточном; в 2014–2015 гг. – в Южном федеральном округе, в 2017–2018 гг. – во всех округах, кроме Северо-Западного и в 2018–2019 гг. – во всех, кроме Северо-Кавказского федерального округа. Таким образом, заболеваемость в Уральском, Северо-Западном, Сибирском и Приволжском федеральных округах была выше, чем в Центральном, Дальневосточном, Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, несмотря на значительные колебания показателей заболеваемости в разные эпидемии.

Вирус гриппа быстрее принимает эпидемическое распространение на той территории, где доля (%) неиммунного населения выше. Поэтому штамм вируса гриппа, циркулировавший в предыдущем сезоне, в следующем сезоне распространяется с территории, где доля заболевших была меньше, т.е. вовлеченных в эпидемию в прошлом сезоне последними. Таким образом, после сезона циркуляции вируса гриппа в следующем сезоне происходит смена основного возбудителя на новый штамм, к которому у населения нет иммунитета, а штамм, циркулировавший в предыдущем сезоне в одном направлении, циркулировал по территории России в обратном направлении.

За последние 10 лет показано преобладание западного пути распространения вирусов гриппа по территории России, который был связан, прежде всего, с миграционными процессами. В Северо-Западном и Уральском федеральных округах европейской части России чаще выявляли раннее на-

чало эпидемической активности вирусов гриппа, и интенсивность эпидемического процесса была больше (по продолжительности эпидемической активности вирусов, проценту заболевших гриппом и заболеваемости населения), чем в округах, вовлеченных в эпидемию последними. Нельзя исключить и влияние климатических факторов в этих округах на восприимчивость населения к инфекциям.

Мы не изучали влияние на эпидемический процесс таких важных факторов, как урбанизация, плотность населения, климатические и социальные. Надзор за гриппом и ОРВИ в федеральном центре охватывает только городское население. В последние десятилетия получены данные о сближении заболеваемости в городах с различной инфраструктурой населения. Показана более низкая заболеваемость населения в Москве, чем по РФ в целом, что, возможно, связано с охватом населения вакцинацией [15, 16]. С другой стороны, плотность населения и другие социальные факторы в округах остаются такими же и в следующие сезоны, при этом в одном и том же округе наблюдаются значительные колебания заболеваемости в разные эпидемические сезоны. Это, прежде всего, зависит от этиологии заболеваний гриппом и от направления распространения вирусов гриппа по территории России.

Выявление путей распространения эпидемий гриппа необходимо для своевременного перераспределения медикаментозных препаратов, развертывания дополнительных коек в стационарах и т.д. Выявление штаммов вирусов гриппа позволит своевременно определить этиологию заболеваний гриппом в разных регионах, соответствие циркулирующих штаммов штаммам, входящим в

состав вакцин, оценить эффективность вакцинации в целом и по каждому компоненту вакцины, уточнить рекомендации по составу вакцинных штаммов на следующий сезон, которые, возможно, будут уточняться не только для разных полушарий земного шара, но и для каждого континента и страны.

Выводы

1. При ретроспективном анализе эпидемий гриппа за многолетний период (1968 по 2019 г.) показано отсутствие межэпидемических сезонов после 1986 г., в то время как за первые 17 лет эпидемий гриппа не было в течение 3 сезонов; учащение эпидемий смешанной этиологии (1968–1989 гг. – 3, 1989–2009 гг. – 10, 2009–2019 гг. – 7) и разных путей в одном сезоне поступления и распространения вирусов гриппа на территории России (с 1989 г. – 7 сезонов).

2. В период циркуляции вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (2009–2019 гг.) эпидемии гриппа, в основном, были смешанной этиологии (7 эпидемий). Основные возбудители эпидемий поступали на территорию России чаще с запада (5 эпидемий) или обоими путями (3), и с запада, и с востока, и распространялись в разных направлениях.

3. В следующем сезоне происходила смена основного возбудителя, при этом изменялся и путь распространения вируса, циркулировавшего в предыдущем сезоне.

4. Вирусы гриппа разных типов А и В обычно расходились во времени. Вирусы гриппа одного типа А, но разных подтипов H1N1 и H3N2 или 2 штаммов вируса гриппа одного подтипа А(H3N2) обычно распространялись в разных направлениях, при этом один из них имел ограниченное распространение по округам. Это, по-видимому, объясняется наличием интерференции между вирусами гриппа.

5. Показана тенденция большей интенсивности эпидемического процесса в округах, вовлеченных в эпидемию первыми, и тенденция снижения ее в округах, вовлеченных в эпидемию последними (по доле (%) больных гриппом, заболеваемости на 100 человек и продолжительности активности вирусов гриппа). Коэффициенты линий трендов по этим показателям были, соответственно, равны в среднем при гриппе А(H1N1) $k = -1,49$; $k = -0,37$; $k = -1,29$; при гриппе А(H3N2) $k = -1,44$; $k = -0,21$; $k = -1,1$; при гриппе В $k = -0,85$; $k = -0,12$; $k = -1,0$, при $R = 95\%$.

6. Отмечены значительные колебания заболеваемости гриппом в округах в разные эпидемические сезоны, что определялось этиологией эпидемии и направлением ее распространения по территории России. С 2009 по 2019 г. заболеваемость в среднем была больше в Северо-Западном и Уральском округах. Одной из причин этого является преобладание западного пути поступления

вирусов гриппа на территорию России и большая интенсивность эпидемического процесса в округах, вовлеченных в эпидемию первыми.

Литература

1. Аншелес, И.М. Некоторые итоги эпидемиологических, иммунологических и вирусологических сопоставлений по материалам эпидемических волн гриппа типа А2 1957 и 1959 гг. в Ленинграде. Этиология, иммунология и клиника азиатского гриппа / И.М. Аншелес [и др.] // Труды института экспериментальной медицины АМН СССР. – Л., 1961. – С.138–147.

2. Смородинцев, А.А. Итоги изучения этиологии и иммунологии азиатского гриппа типа А2 в Ленинграде. Этиология, иммунология и клиника азиатского гриппа / А.А. Смородинцев // Труды института экспериментальной медицины АМН СССР. – Л., 1961. – С.127–137.

3. Карпунин, Г.И. Особенности распространения гриппа А1 в мире и СССР // Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний: Сб.науч.тр. ВНИИ гриппа. – Л., 1979. – Т.2. – С. 5–17.

4. Маринич, И.Г. Краткий очерк истории пандемий и эпидемий гриппа / И.Г. Маринич [и др.] // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. – СПб., 2003. – С.10–20.

5. Карпова, Л.С. Особенности современных эпидемий гриппа в России / Л.С. Карпова // Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – С. 171–187.

6. Karpova L.S. The influenza epidemic in Russia during the 2014–2015 season / L.S. Karpova, N.M. Popovtseva, T.P. Stolyarova [et al.] // Microbiology Independent Research Journal Received July 10, 2015.- P. 56-64.

7. Львов, Д.К. Особенности эпидемического сезона 2014/2015 гг. по гриппу в разных регионах России / Д.К. Львов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015. – № 4. – С. 59–67.

8. Еропкин, М.Ю. Грипп в сезоне 2014–2015 в России: эпидемиология и свойства вирусов / М.Ю. Еропкин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 6. – С. 4–11.

9. Львов, Д.К. Эволюция пандемического вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в 2009–2016 гг.: динамика рецепторной специфичности первой субъединицы гемагглютинаина (HA1) / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2019. – Т. 64, № 2. – С. 63–72.

10. Львов, Д.К. Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин. / Д.К. Львов [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18, №3. – С. 13–21.

11. Львов Д.К. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 35–39.

12. Святченко, С.В. Тяжелые случаи заболевания гриппом на территории Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2017–2018 / С.В. Святченко [и др.] // Журнал микробиологии. – 2019. – № 4. – С. 58–64.

13. Карпова, Л.С. Особенности эпидемического процесса при гриппе А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) в России с 2009 по 2017 годы / Л.С. Карпова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С.177–184.

14. «Последние новости о гриппе в Европе». Совместный бюллетень ECDC и ЕРБ ВОЗ. Обзор сезона 2019–2020 гг. <http://www.flunewseurope.org/>

15. Салтыкова, Т.С. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы / Т.С. Салтыкова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11, № 2. – С. 124–132.

16. Жигарловский, Б.А. Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ : автореф. канд. дис. / Б.А. Жигарловский. – М., 2019. – С. 24.

References

1. Ansheles IM. Some results of epidemiological, immunological and virological comparisons based on the materials of the epidemic waves of influenza type A2 in 1957 and 1959 in Leningrad. Etiology, immunology, and clinic of the Asian influenza. / IM Ansheles, EA Fridman, ES Stenina [et.al.] // Proceedings of the Institute of experimental medicine of the USSR Academy of medical Sciences. L., 1961. P.138-147. (In Russ).

2. Smorodintsev AA. Results of studying the etiology and immunology of Asian influenza type A2 in Leningrad. Etiology, immunology and clinic of Asian influenza Proceedings of the Institute of experimental medicine of the USSR Academy of medical Sciences. L., 1961. P.127-137. (In Russ).

3. Karpukhin GI. Features of the spread of influenza A1 in the world and the USSR Problems of influenza and acute respiratory diseases: Collection of scientific papers of the Institute of influenza. L., 1979, Vol.2:5-17. (In Russ).

4. Marinich IG., Smorodintseva EA., Morozov IV., Kiselev OI. Brief outline of the history of pandemics and influenza epidemics. In: Kiselev OI., Marinich IG., Sominina A. A., editors. Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy. St. Petersburg, 2003. P.10-20. (In Russ).

5. Karpova LS. The features of the modern epidemics of influenza in Russia. Influenza: epidemiology, diagnostics, treatment, prevention. Kiselev OI., Tsybalova LM, Pokrovsky VI., editors. M: LLC «Publishing the «Medical Informational Agency», 2012. P.171 – 187. (In Russ).

6. Karpova LS. The influenza epidemic in Russia during the 2014–2015 season/ LS Karpova, NM Popovtseva, TP Stolyarova [et.al.] // Microbiology Independent Research Journal Received July 10, 2015. P. 56-64. (In Russ). doi: 10.18527/2500-2236-2015-2-1-56-64.

7. L'vov DK Features of the epidemic season 2014/2015 on influenza in different regions of Russia. / DK L'vov, EI Burtseva, LV Kolobukhina [et.al.] // Infectious Pain. 2015; No. 4: 59-67. (In Russ).

8. Erokin MYu. Influenza in the 2014-2015 season in Russia: epidemiology and properties of viruses. / MYu. Erokin, LS Karpova, NI Konovalova [et.al.] // Epidemiology and infectious diseases. 2015; 20(6): 4-11. (In Russ).

9. L'vov DK Evolution of pandemic influenza virus A(H1N1)pdm09 in 2009-2016: dynamics of receptor specificity of the first hemagglutinin subunit (HA1). / D.K. L'vov, VS Bogdanova, IM Kirillov [et.al.] // Voprosy virusologii. 2019; 64(2):63-72 (In Russ.). doi: 10.18821/0507-4088-2019-64-2-63-72.

10. L'vov DK The Activity of Influenza Viruses during 2017–2018 Season in Russia and Countries of the Northern Hemisphere: Conflict by the B-virus Vaccine Component. / DK L'vov, EI Burtseva, EA Mukasheva [et.al.] // Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (3): 13–21 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21

11. L'vov DK Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. / DK L'vov, EI Burtseva, LV Kolobukhina. [et.al.] // Journal of Virology Issues 2020; 65(6):335-349. (In Russ).

12. Svyatchenko SV Severe cfses of seasonal influenza in Russia in 2018-2018. / SV Svyatchenko, AG Durymanov, NP Kolosova [et.al.] // Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019; (4): 58-64. (In Russ).

13. Karpova LS. Features of epidemic process of influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) in Russia from 2009 to 2017. / LS Karpova, KM Volik, KA Stolyarov [et.al.] // Problems of Virology. 2018; 63(4):177-184. (In Russ). doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-177-184.

14. "Flu News Europe". Joint ECDC – WHO/Europe weekly influenza update. 2019–2020 season overview. <http://www.flunewseurope.org/>

15. Saltykova TS Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow. / TS Saltykova, B Zhigarlovsky, AV Ivanenko. [et. al.] // Zurnal Infectologii. 2019; 11(2): 124-132. (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132.

16. Zhigarlovsky BA Epidemiological characteristics and optimization of epidemiological surveillance of influenza and ARVI. Abstract of thesis. Cand. dis. M. 2019.S. 24. (In Russ).

Авторский коллектив:

Карпова Людмила Серафимовна – старший научный сотрудник, заведующая лабораторией эпидемиологии гриппа и острых респираторных заболеваний Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н.; тел. (812)499-15-33, e-mail: epidlab@influenza.spb.ru

Поповцева Нина Михайловна – техник лаборатории эпидемиологии гриппа и острых респираторных заболеваний Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-32, e-mail: epidlab@influenza.spb.ru

Столярова Татьяна Петровна – техник лаборатории эпидемиологии гриппа и острых респираторных заболеваний Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-32, e-mail: epidlab@influenza.spb.ru

Даниленко Дарья Михайловна – старший научный сотрудник, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: +7-921-996-20-34, e-mail: daria.baibus@gmail.com

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ВОЕННЫХ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

А.Е. Зобов¹, А.А. Кузин¹, Р.Г. Макиев¹, А.А. Зобова²

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

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Methodological approaches to morbidity forecasting in military educational organizations

A.E. Zobov¹, A.A. Kuzin¹, R.G. Makiev¹, A.A. Zobova²

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье рассмотрены аспекты применения экстраполяционного и факторного подходов к эпидемиологическому прогнозированию, изложены ограничения и особенности их применения относительно прогнозирования заболеваемости.

Показано, что при использовании экстраполяционного подхода становится возможным предсказание наиболее вероятных числовых характеристик заболеваемости в определённой временной перспективе. При этом точность получаемого прогноза зависит от длины временного ряда и типа многолетней динамики заболеваемости. В свою очередь, формируемые по результатам прогнозирования тренды искусственно нивелируют критические уровни состояния заболеваемости, характеризующие отдельные периоды времени и принципиально важные для понимания реальной картины.

Факторный подход базируется на прогнозировании уровней заболеваемости с использованием определённого набора факторов. Отмечена трудность использования факторного подхода в связи со стохастичностью эпидемического процесса.

На основе результатов ретроспективного эпидемиологического анализа персонафицированной заболеваемости курсантов Военно-медицинской академии показана неоднородность воинских контингентов по восприимчивости к острым респираторным инфекциям верхних дыхательных путей.

С позиции теории саморегуляции паразитарных систем академик В.Д. Белякова и соавторов сделан вывод о целесообразности применения факторного подхода для эпидемиологического прогнозирования заболеваемости в организованных коллективах. Предложено использовать состояние индивидуальной резистентности в качестве одного из основных факторов, определяющих эпидемическое благополучие организованных коллективов.

Представлены результаты разработки и апробации электронной базы данных, позволяющей проводить эпидемиологическое наблюдение за заболеваемостью обучаемых и её линейное прогнозирование.

Abstract

The article discusses aspects of the application of extrapolation and factor approaches to epidemiological forecasting, outlines the limitations and features of their application in relation to the prediction of morbidity.

It is shown that when using an extrapolation approach, it becomes possible to predict the most likely numerical characteristics of morbidity in a certain time perspective. At the same time, the accuracy of the obtained forecast depends on the length of the time series and the type of long-term dynamics of morbidity. In turn, the trends formed by the results of forecasting artificially level the critical levels of morbidity that characterize individual periods of time and are fundamentally important for understanding the real picture.

The factor approach is based on the prediction of morbidity levels using a certain set of factors. The difficulty of using the factor approach is noted due to the stochasticity of the epidemic process.

Based on the results of a retrospective epidemiological analysis of the personalized morbidity of cadets of the Military Medical Academy, the heterogeneity of military contingents in susceptibility to acute respiratory infections of the upper respiratory tract is shown.

From the standpoint of the academician V.D. Belyakov's et al. theory of the parasitic systems self-regulation, the conclusion is made about the expediency of using a factor approach for epidemiological forecasting of morbidity in organized collectives. It is proposed to use the state of individual resistance as one of the main factors determining the epidemic well-being of organized collectives.

The results of the development and testing of an electronic database that allows epidemiological surveillance of the morbidity of trainees and its linear prediction are presented.

Ключевые слова: *военнослужащие, организованный коллектив, эпидемический процесс, эпидемиологический прогноз, экстраполяционный подход, факторный подход, восприимчивость, военная образовательная организация.*

Введение

Эпидемиологический прогноз представляет собой научно обоснованное суждение о формах проявлений эпидемического процесса, их выраженности, а также путях и сроках достижения прогнозируемого эпидемического состояния. При этом механизм развития эпидемического процесса связан со сложными комбинациями реальных условий, которые практически никогда не удается выделить и изучить в чистом виде. Поэтому выбор адекватного методического подхода к прогнозированию заболеваемости, в целом, представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования — обоснование выбора оптимального методического подхода к прогнозированию заболеваемости в военных образовательных организациях на основе анализа литературных данных и результатов апробации способа эпидемиологического наблюдения за заболеваемостью с использованием электронной базы данных.

Материалы исследования — данные эпидемиологического наблюдения за заболеваемостью обучаемых лиц в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за 2011 — 2017 гг.

Результаты и обсуждение

Проведённый анализ литературных данных показывает, что как в научной, так и в практической деятельности (при организации мероприятий по противоэпидемическому обеспечению) чаще всего используются экстраполяционный и факторный подходы к эпидемиологическому прогнозированию [1].

Первый методический подход (экстраполяционный) в эпидемиологическом прогнозировании основан на сохранении, устойчивости и повторяемости необходимых для формирования заболеваемости причинно-следственных связей. Его использование позволяет в известной мере формализовать процедуру разработки эпидемиологических прогнозов [2, 3]. Поскольку он базируется на определённой совокупности уже свершившихся фактов заболеваний, подвергшихся математико-статистической обработке в ходе использования соответствующих методик эпидемиологического анализа, то его применение делает возможным предсказание наиболее вероятных числовых характеристик заболеваемости в определённой временной перспективе.

Key words: *military personnel, organized team, epidemic process, epidemiological forecast, extrapolation approach, factorial approach, susceptibility, military educational organization.*

В то же время необходимо отметить, что на сегодняшний день имеется достаточное количество публикаций, показывающих на моделях различных инфекционных заболеваний наличие как минимум 3 ограничений для использования экстраполяционного подхода в эпидемиологическом прогнозировании [1, 4–6].

Первое из них связано с функциональной детерминацией результатов экстраполяционного прогнозирования длиной исследуемого временного ряда и зависимостью от типа многолетней динамики заболеваемости (рост, стабилизация или снижение), которая в реальности может существенно менять свой характер в разные периоды времени [1, 4, 5].

Суть второго ограничения составляет то, что результаты прогнозирования, осуществляемого с использованием экстраполяционного подхода, имеют вероятностный характер и по существу искусственно ограничиваются доверительными интервалами [1, 6]. При этом их диапазон может быть весьма широким, что способно приводить к размыванию полученных результатов и, соответственно, к ограничениям прогностических возможностей.

Третье ограничение прогнозов, получаемых при экстраполяционном подходе к эпидемиологическому прогнозированию, основывается на том, что исследуются усредненные параметры заболеваемости, в некотором смысле не встречающиеся в реальности. При этом такие результаты отражают только тренд развития заболеваемости, то есть по существу кинетическую или пространственную зависимость информативных признаков (параметров) эпидемиологической ситуации, аппроксимируемую известными математическими функциями [1, 7]. Такой тренд как результат прогноза искусственно сглаживается и нивелирует принципиально важные для прогнозирования критические уровни состояния заболеваемости, характеризующей отдельные временные отрезки.

Второй методический подход (факторный) базируется на прогнозировании уровней заболеваемости с использованием определенного набора факторов. Данные факторы, с одной стороны, считаются априори имеющими причинно-следственные связи с заболеваемостью, а с другой стороны, фактически представляют собой реальные многолетние репрезентативные ряды наблюдений, которые могут быть сопоставимы с заболеваемостью, прогнозирование которой осуществляется исследователями [1, 8, 9].

В данном аспекте трудность использования факторного подхода связана с тем, что эпидемический процесс, как и все реальные процессы в природе, является нелинейным динамическим процессом [10, 11]. Этим обусловлена чрезвычайная сложность технического решения задач по прогнозированию эпидемической заболеваемости, которую можно рассматривать в качестве нелинейной системы, одновременно сочетающей в себе и детерминированность, и стохастичность [12, 13, 14].

Необходимо отметить, что при реализации задачи по прогнозированию уровней заболеваемости целесообразна привязка к некоторой ординарной линии, рассчитываемой заранее или задаваемой при планировании эпидемиологического исследования. Такая постановка является принципиально важной и по содержанию, и методически, поскольку в этом случае с высокой долей успеха снимается проблема «нелинейности» прогнозируемых явлений и обеспечивается универсальность способа реализации [1]. Это позволяет использовать данный подход, как в научных эпидемиологических исследованиях, так и в практической деятельности заинтересованных медицинских специалистов, включая специалистов медицинской службы военных образовательных организаций.

В рамках проведённого ранее исследования [15] была разработана электронная база данных, позволяющая проводить эпидемиологическое наблюдение за заболеваемостью обучаемых и её линейное прогнозирование. Апробация проводилась в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) и медицинской службе ряда военных образовательных организаций.

База разработана с использованием стандартной операционной системы Windows 7 и пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Она представлена в виде книги Microsoft Excel для каждого факультета в отдельности. На рабочем листе № 1 содержатся сведения об обучаемых (воинское звание, фамилия, имя, отчество), сгруппированных по учебным взводам и курсам факультета. Кроме того, на данном листе напротив фамилии каждого обучаемого рассчитывается его индивидуальная среднемесячная частота заболеваний по разработанной формуле (1):

$$p = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (1)$$

где p — среднемесячная частота появления заболеваний,

y_i — суммарное количество случаев заболевания за i месяц, n — число календарных месяцев года (12).

Диапазон столбцов таблиц, сгруппированных по календарным неделям и месяцам, охватывает один учебный год (с 1 сентября текущего года по

31 августа следующего года). Каждая ячейка таблицы содержит выпадающий список нозологий с кодировкой согласно МКБ-10 (рис. 1).

Ф.И.О. обучающегося	индивидуальная частота заболеваний	Сентябрь												
		1 неделя					2 неделя							
		ср	чт	пт	сб	вс	пн	вт	ср	чт	пт			
Ф.И.О. военнослужащего	0.06													
Ф.И.О. военнослужащего	0													
Ф.И.О. военнослужащего	0.12													
Ф.И.О. военнослужащего	0													
Ф.И.О. военнослужащего	0													
Ф.И.О. военнослужащего	0.05													
Ф.И.О. военнослужащего														

Рис. 1. Рабочий лист № 1 с примерами внесения первичных сведений о заболеваниях обучаемых 1 взвода 1 курса 2 факультета

При регистрации случая обращения обучаемого за медицинской помощью в связи с заболеванием специалист медицинской службы (врач факультета) выбирает ячейку, соответствующую календарной дате обращения и фамилии обучаемого, и вносит в базу данных запись о зарегистрированном диагнозе путём автозаполнения ячейки из выпадающего списка.

Далее в автоматическом режиме, с использованием набора логических, математических и статистических функций Microsoft Excel на вспомогательных рабочих листах базы данных последовательно формируется ежедневный пул суммарных результатов персонифицированного учёта случаев заболеваний по каждой зарегистрированной нозологической форме в разрезе подразделений — учебных взводов и курсов факультета (рис. 2).

факультет	курс	взвод	Сентябрь				
			1 неделя				
			J.01	J.03	J.00, 02 04-06	J.12- J.18	J.20- J.21
II факультет	1 курс	1 взвод	1	0	2	0	0
		2 взвод	0	0	0	2	0
		3 взвод	0	1	0	0	0
		4 взвод	1	0	0	0	0
		итого	2	1	2	2	0
	2 курс	1 взвод	0	0	0	0	0
		2 взвод	0	0	0	1	0
		3 взвод	0	0	0	0	0
		4 взвод	0	0	0	0	0
		итого	0	0	0	1	0

Рис. 2. Пример вспомогательного листа базы данных с результатами суммирования еженедельных сведений о заболеваниях обучаемых в разрезе учебных взводов факультета

При этом вспомогательные листы базы данных закрыты паролями от редактирования пользова-

телем. Доступной для редактирования является лишь область внесения паспортных данных.

На основе получаемых сведений еженедельно производится автоматический расчёт контрольных уровней заболеваемости зарегистрированными нозологиями в разрезе курсов факультета. При изменении численности обучающихся в конкретном учебном взводе курса (отчисление, перевод и др.) соответствующие показатели заболеваемости автоматически изменяются в дальнейших расчётах. При этом показатели заболеваемости, рассчитанные до момента изменения численности, остаются неизменными. В случае необходимости в ячейку, содержащую паспортные данные о вышедшем обучаемом, пользователем могут быть внесены сведения о причине выбытия.

Таким образом, результаты ежедневного эпидемиологического наблюдения за динамикой заболеваемости по каждой нозологии (в обобщённом виде нарастающим итогом за каждую истекшую неделю) отражаются на отдельных графиках, расположенных на рабочем листе № 2 базы данных (рис. 3).



Рис. 3. Рабочий лист № 2 с примером визуализации превышения эпидемического порога заболеваемости обучаемых 1 курса острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей множественной и неуточнённой локализации во 2, 4 и 6 календарные недели учебного года

Поскольку данные о зарегистрированных случаях заболевания в течение каждой календарной недели накапливаются и анализируются нарастающим итогом, в случае быстрого увеличения числа заболевших возможно превышение эпидемического порога до окончания соответствующей недели. Для повышения наглядности этой ситуации на графике используется функция Microsoft Excel «Полосы повышения/понижения» (на рисунке 3 — соответственно красные и зелёные полосы), которая позволяет дополнительно показать ухудшение эпидемической обстановки на кон-

кретном курсе факультета. Эпидемический тренд, который можно использовать для прогноза развития эпидемической ситуации, показан на графике линией синего цвета.

Результаты внедрения разработки показали, что осуществление эпидемиологического наблюдения с использованием представленной базы данных позволяет заподозрить ухудшение эпидемической обстановки в конкретных подразделениях военной образовательной организации, что на практике может считаться достаточным для оперативного проведения отдельных санитарно-противоэпидемических мероприятий. Но в научном аспекте такой подход, являющийся по своей сути экстраполяционным, предпочтительнее использовать лишь для формирования краткосрочной гипотезы о линейной динамике эпидемической ситуации.

Здесь необходимо отметить, что условия развития эпидемического процесса практически всех болезней, актуальных для войск, обусловлены не только санитарно-эпидемическим состоянием объектов анклавной воинской среды, но и состоянием индивидуальной восприимчивости каждого военнослужащего, составляющего воинский контингент [16].

Данный вывод основан на постулатах теории саморегуляции паразитарных систем, сформулированной выдающимся ученым-эпидемиологом, академиком, генерал-майором медицинской службы Виталием Дмитриевичем Беляковым, столетний юбилей со дня рождения которого отмечался 10 ноября 2021 г., и соавторами [17].

С этих позиций в аспекте прогнозирования необходимо учитывать индивидуальную восприимчивость в качестве фундаментального свойства организма хозяина, прямо влияющего на функционирование паразитарной системы, то есть на состояние биологического фактора эпидемического процесса в принципе. При этом известны факты о генетически детерминированном различии в восприимчивости людей к возбудителям отдельных инфекционных заболеваний, в том числе и из такой актуальной для войск группы, как острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (ОРИ ВДП) [18–20]. Необходимо отметить, что величина доли таких высоковосприимчивых людей в составе организованного коллектива может оказывать значимое влияние на эпидемическую обстановку, проявляясь различной частотой заболеваний в динамике срока военной службы (периода обучения в военной образовательной организации).

Нами проведён анализ персонифицированной заболеваемости по показателю среднегодовой частоты возникновения заболеваний ОРИ ВДП у лиц из 3 воинских контингентов курсантов, обу-

чаемых в ВМедА. Сведения для анализа получены с использованием описанной ранее базы данных. Установлено, что в число лиц, у которых заболевания из этой группы возникают чаще, чем у других, могут входить до 30% воинского коллектива (рис. 4).

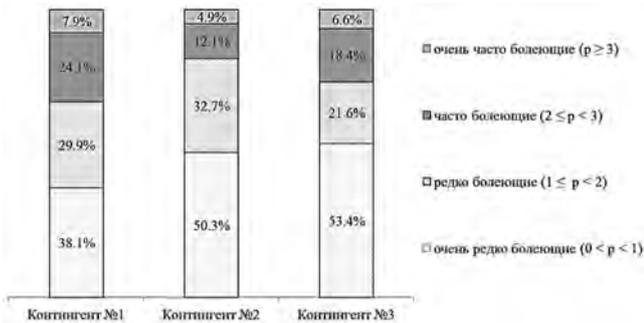


Рис. 4. Распределение курсантов внутри факультетов в соответствии с группами среднегодовой частоты возникновения заболеваний ОРИ ВДП (p)

Кроме того, необходимо отметить имеющиеся научные данные, которые показывают, во-первых, нецелесообразность прогнозирования уровней заболеваемости с использованием факторов, косвенно обеспечивающих биологическую природу заболеваний (например, климатических) в связи с неудовлетворительными результатами прогнозов, а во-вторых, принципиально иную прогнозную картину и достаточно высокую степень точности прогноза при использовании эпидемиологических параметров [1].

Заключение

Учитывая изложенное, целесообразным для разработки методики прогнозирования заболеваемости личного состава военной образовательной организации представляется применение факторного подхода с использованием состояния индивидуальной резистентности в качестве одного из основных факторов, влияющих на возникновение и поддержание эпидемиологического неблагополучия воинского контингента.

Данный вывод положен в основу разрабатываемой в настоящее время факторной модели прогнозирования заболеваемости в воинских коллективах.

Литература

- Болотин, Е.И. Факторное временное прогнозирование критических уровней инфекционной заболеваемости / Е.И. Болотин, Г.Ш. Цициашвили // Экология человека. — 2009. — № 10. — С. 23 — 29.
- Гвоздев В.Е., Колоденкова А.Е. Метод экстраполяции прогнозирование паводковой ситуации на основе ретроспективных и текущих данных (на примере Республики Башкортостан) / В.Е. Гвоздев, А.Е. Колоденкова // Вестник УГАТУ. — 2007. — Т. 9, № 2 (20). — С. 119 — 126.
- Колесников, М.А. Роль экстраполяции в познании / М.А. Колесников // Вестник Шадринского государственного педагогического университета. — 2015. — № 4 (28). — С. 80 — 85.
- Болотин, Е.И. Функциональная организация природных очагов зоонозных инфекций (на примере очагов клещевого энцефалита юга Российского Дальнего Востока) / Е.И. Болотин. — Владивосток : ДВГТУ, 2002. — 150 с.
- Гельцер [и др.]. — Владивосток: Дальнаука, 2005. — 182 с.
- Григорьев, М.А. Роль климатических факторов в краткосрочном прогнозировании заболеваемости населения клещевым энцефалитом (на примере Омской области) / М.А. Григорьев, А.И. Григорьев. — Омск: ОГПУ, 2005. — 196 с.
- Контаров, Н.А. Оценка и прогноз заболеваемости ОРВИ-гриппом с помощью математической модели SIR + A на территории Москвы в 2016 году / Н.А. Контаров [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2019. — Т. 9, № 3—4. — С. 583 — 588.
- Мищенко, В.А. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в ряде субъектов Уральского федерального округа с прогнозной оценкой эпидемиологической ситуации на краткосрочный период / В.А. Мищенко [и др.] // Анализ риска здоровью. — 2019. — №1. — С. 68 — 77.
- Котин, В.В. Прогнозирование заболеваемости: динамические модели и временные ряды / В.В. Котин // Биотехносфера. — 2014. — № 3(33). — С. 45 — 47.
- Дмитриев, А.Н. Моделирование временных рядов заболеваемости с использованием искусственных нейронных сетей / А.Н. Дмитриев, В.В. Котин // Медицинская техника. — 2013. — № 1. — С. 35 — 38.
- Котин, В.В. Разработка архитектуры экспертной системы для анализа эпидемиологической ситуации / В.В. Котин, В.В. Чиганашкин // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2013. — № 10. — С. 48 — 54.
- Borisov DN, Sevryukov VV, Eremin GB, Petryakhin DN. Approaches to management and assessment of the health of military services using information technologies. Gig Sanit [Internet]. 2021;100(8):812-7. Available from: www.scopus.com
- Kalachev OV, Pershin IV, Borisov DN, Korneenkov AA. Problematic issues and prospects of development of information and telecommunication technologies in the medical service of the armed forces. Voen Med Zh [Internet]. 2014;335(12):4-11. Available from: www.scopus.com
- Ivanov VV, Korneenkov AA, Bogomolov VD, Borisov DN, Rezvantsev MV. [Current problems of information technologies application for forces medical service]. Voen Med Zh [Internet]. 2013;334(6):8-13. Available from: www.scopus.com
- Зобов, А. Е. Эпидемиологические особенности заболеваемости в военной образовательной организации и разработка организационно-функциональной формы её контроля : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.02.02 / Зобов Андрей Евгеньевич. — СПб., 2018. — 26 с.
- Зобов, А.Е. Эпидемиологические особенности заболеваемости курсантов Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова и разработка организационно-функциональной формы её контроля / А.Е. Зобов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. — 2017. — № 1—2. — С. 189 — 192.
- Беляков, В.Д. Саморегуляция паразитарных систем / В.Д. Беляков [и др.]. — М.: Медицина, 1987. — 240 с.
- Зобов, А.Е. Особенности формирования заболеваемости военнослужащих острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей / А.Е. Зобов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 4. — С. 87 — 92.
- Микроэкология слизистой носоглотки и оценка состояния факторов мукозального и лимфоцитарного иммунитета у новобранцев в период формирования организ-

ванного коллектива / В.А. Никифоров, Е.И. Ефимов, Ю.Г. Пискарев [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 235–240.

20. Фургал, С.М. Диагностика состояния восприимчивости военнослужащих к актуальным аэрозольным инфекциям / С.М. Фургал. // Воен.-мед. журн. — 1997. — Т. 3, № 8. — С. 38–46.

References

1. Bolotin E.I., Ciciashvili G.S.H., Fedorova S.YU. Faktornoe vremennoe prognozirovanie kriticheskikh urovnej infekcionnoj zaboлеваemosti // *Ekologiya cheloveka*. 2009. №10. S.23 – 29.

2. Gvozdev V.E., Kolodenkova A.E. Metod ekstrapolyacionnogo prognozirovaniya pavodkovoј situacii na osnove retrospektivnyh i tekushchih dannyh (na primere Respubliki Bashkortostan) // *Vestnik UGATU*. 2007. Т.9, №2 (20). S.119 – 126.

3. Kolesnikov M.A. Rol' ekstrapolyacii v poznanii // *Vestnik SHadrinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2015. №4 (28). S.80 – 85.

4. Bolotin E.I. Funkcional'naya organizaciya prirodnyh ochagov zoonoznyh infekcij (na primere ochagov kleshchevogo encefalita yuga Rossijskogo Dal'nego Vostoka) / E. I. Bolotin. — Vladivostok : DVGТУ, 2002. — 150 s.

5. Gel'cer B. I. Prognozirovanie v pul'monologii / B. I. Gel'cer, L. V. Kukol', A. V. Pupyshv, V. P. Kolosov. — Vladivostok: Dal'nauka, 2005. — 182 s.

6. Grigor'ev M.A. Rol' klimaticheskikh faktorov v kratkosrochnom prognozirovanii zaboлеваemosti naseleniya kleshchevym encefalitom (na primere Omskoј oblasti) / M. A. Grigor'ev, A. I. Grigor'ev. — Omsk: OGPU, 2005. — 196 s.

7. Kontarov N.A., Arharova G.V., Grishunina YU.B., Grishunina S.A., YUminova N.V. Ocenka i prognoz zaboлеваemosti ORVI-grippom s pomoshch'yu matematicheskoi modeli SIR + A na territorii Moskvy v 2016 godu // *Infekciya i иммунитет*. 2019, Т. 9, № 3–4, s. 583–588.

8. Mishchenko V.A., Ladygin O.V., Bykov I.P., Zaharova YU.A., Sergeev A.G., Kshnyasev I.A. Zaboлеваemost' kleshchevym virusnym encefalitom v ryade sub'ektov Ural'skogo federal'nogo okruga s prognoznoj ocenкой epidemicheskoi situacii na kratkosrochnyj period // *Analiz riska zdorov'yu*. 2019. №1. S.68 – 77.

9. Kotin V. V. Prognozirovanie zaboлеваemosti: dinamicheskie modeli i vremennye ryady // *Biotekhnosfera*. 2014. № 3(33). S. 45 – 47.

10. Dmitriev A. N., Kotin V. V. Modelirovanie vremennyh ryadov zaboлеваemosti s ispol'zovaniem iskusstvennyh nejronnyh setej // *Medicinskaya tekhnika*. 2013. № 1. S. 35–38.

11. Kotin V. V., CHiganashkin V. V. Razrabotka arhitektury ekspertnoј sistemy dlya analiza epidemiologicheskoi situacii // *Biomedicinskie tekhnologii i radioelektronika*. 2013. № 10. S. 48–54.

12. Borisov DN, Sevryukov VV, Eremin GB, Petryakhin DN. Approaches to management and assessment of the health of military services using information technologies. *Gig Sanit [Internet]*. 2021;100(8):812-7. Available from: www.scopus.com

13. Kalachev OV, Pershin IV, Borisov DN, Korneenkov AA. Problematic issues and prospects of development of information and telecommunication technologies in the medical service of the armed forces. *Voen Med Zh [Internet]*. 2014;335(12):4-11. Available from: www.scopus.com

14. Ivanov VV, Korneenkov AA, Bogomolov VD, Borisov DN, Rezvantsev MV. [Current problems of information technologies application for forces medical service]. *Voen Med Zh [Internet]*. 2013;334(6):8-13. Available from: www.scopus.com

15. Zobov, A. E. Epidemiologicheskie osobennosti zaboлеваemosti v voennoј obrazovatel'noј organizacii i razrabotka organizacionno-funkcional'noј formy ee kontrolya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk : 14.02.02 / Zobov Andrej Evgen'evich. — Sankt-Peterburg, 2018. — 26 s.

16. Zobov, A.E. Epidemiologicheskie osobennosti zaboлеваemosti kursantov Voенно-medicinskoј akademii im. S.M.Kirova i razrabotka organizacionno-funkcional'noј formy eyo kontrolya / A.E. Zobov, D.D. Smirnova, M.YU. Il'ina, I.A. Burunchanova // *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2017. № 1-2. S. 189-192.

17. Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskij G.D., Tec V.V. Samoregulyaciya parazitarnyh sistem. — M.: Medicina; 1987. — 240 s.

18. Zobov, A.E. Osobennosti formirovaniya zaboлеваemosti voennosluzhashchih ostrymi respiratornymi infekciyami verhnih dyhatel'nyh putej / Zobov A.E., Panov A.A., Kuzin A.A., Kucherov A.A., Nikishov S.N., Kolosovskaya E.N., Artebyakin S.V. // *ZHurnal infektologii*. 2020. Т. 12. № 4. S. 87-92.

19. Mikroekologiya slizistoj nosoglotki i ocenka sostoyaniya faktorov mukozal'nogo i limfocitarnogo immuniteta u novobrancev v period formirovaniya organizovannogo kollektiva / V.A. Nikiforov, E.I. Efimov, YU.G. Piskarev [i dr.] // *Infekciya i иммунитет*. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 235 – 240.

20. Furgal, S.M. Diagnostika sostoyaniya vospriimchivosti voennosluzhashchih k aktual'nym aerazol'nym infekciyam / S.M. Furgal. // *Voен.-med. zhurn.* — 1997. — Т. 3, № 8. — С. 38 – 46.

Авторский коллектив:

Зобов Андрей Евгеньевич — преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-950-031-84-26, e-mail: dr.andrey98@yandex.ru

Кузин Александр Александрович — начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-77

Макиев Руслан Гайозович — заместитель начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по учебной работе, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: paster-spb@mail.ru

Зобова Анна Андреевна — студент 2 курса Института машиностроения, материалов и транспорта Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; тел.: +7-996-780-28-79, e-mail: zobova.2019@mail.ru

КОРЬ И КРАСНУХА НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ НА ЭТАПЕ ИХ ЭЛИМИНАЦИИ

М.А. Бичурина, Н.В. Железнова, А.А. Шарова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Measles and rubella in the North-West of Russia in period of elimination

M.A. Bichurina, N.V. Zheleznova, A.A. Sharova

Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Изучение эпидемиологии кори и краснухи на Северо-Западе России на этапе их элиминации.

Материалы и методы. В 2016–2019 гг. были исследованы 534 сыворотки крови от больных с диагнозом «Корь», 210 сывороток крови от больных с диагнозом «Краснуха», 1251 сыворотка крови от больных с экзантемными заболеваниями в ИФА с помощью тест-систем «ВектоКорь IgM» и «ИФА-Краснуха-IgM».

Результаты. Заболеваемость корью на Северо-Западе России колебалась от 0 в 2017 г. до 0,96 на 100 000 населения в 2019 г. В 2018–2019 гг. изменилось соотношение детей и взрослых среди больных, на долю взрослых приходилось 65,9%. Эпидемический процесс поддерживали непривитые лица и лица с неизвестным анамнезом (85,0%). В 2018 г. отмечен высокий процент больных, имевших ревакцинацию (18,4%). У этой группы больных на 4–7-й дни был выявлен высокий уровень антител класса IgG к вирусу кори (более 3,0 МЕ/мл), а также высокий процент авидности IgG-корь антител (более 94,3%), что свидетельствует о вторичном иммунном ответе. Молекулярно-биологический мониторинг циркуляции диких штаммов вируса кори показал, что на Северо-Западе России в этот период циркулировали вирусы кори двух генотипов: D8 и B3. Штаммы, относящиеся к генотипу D8, были представлены 3 вариантами, к генотипу B3 – 4 вариантами. Заболеваемость краснухой носила спорадический характер и не превышала 0,13 на 100 000 населения. При молекулярно-генетическом исследовании биологического материала были идентифицированы штаммы вируса краснухи генотипа 1E.

Заключение. Данные по ежегодной заболеваемости корью и результаты генотипирования циркулирующих диких штаммов вируса кори свидетельствуют о том, что территории находятся в процессе элиминации кори. В отношении краснухи все показатели подтверждают, что на территориях Северо-Запада России сохраняется устойчивая фаза элиминации краснухи.

Ключевые слова: корь, краснуха, эпидемический процесс, иммунный ответ, лабораторная диагностика.

Abstract

Aim: To evaluate the epidemic situation on measles and rubella and to carry out the laboratory diagnostics of these infections in the North-West of Russia in the period of elimination.

Materials and Methods. In 2016-2019 a total of 534 blood serum samples from patients with measles diagnosis, 210 – from patients with rubella diagnosis and 1251 – from patients with exanthema were studied by ELISA using "Vecto-Measles-IgM" and "EIA-Rubella-IgM" test-systems.

Results. Measles incidence in NWR varied from 0 to 0.96 per 100,000 in 2016 and 2019, respectively. Among measles patients the proportion of children and adults changed in 2018-2019, adults constituted 65.9%. Patients not vaccinated against measles and those with the unknown vaccination status were mainly involved in epidemic process (85%). High level of patients with revaccination status was revealed in 2018 (18.4%). These patients demonstrated high levels of IgG (>3.0 IU/ml) as well as high percentage of IgG avidity (>94.3%) on 4-7th day of rash onset thus evidencing secondary immune response. Molecular studies of the samples from patients revealed the circulation of D8 and B3 genotypes of measles virus. Strains of D8 and B3 genotypes were represented by 3 and 4 variants, respectively. Rubella incidence did not exceed 0.13 per 100,000. Strains of rubella virus of genotype 1E were detected.

Conclusion. The data of annual measles incidence and molecular studies of circulating wild type measles viruses prove the on-going measles elimination process in the North-West of Russia. For rubella, the persistent phase of elimination was demonstrated in the region.

Key words: measles, rubella, epidemic process, immune response, laboratory diagnostics.

Введение

Несмотря на наличие доступных высокоиммуногенных вакцин, до настоящего времени возникают крупные вспышки кори не только в развивающихся, но и в индустриально развитых странах [1–3]. В Европейском регионе ВОЗ после снижения числа случаев кори в 2007–2009 гг. [4–6] заболеваемость корью резко возросла, и это было обусловлено вспышками в отдельных странах в 2010–2015 гг.: в Болгарии, Франции, Киргизии, Украине [7–9]. Особо высокая заболеваемость корью была документирована в 2018–2019 гг. (82 599 и 104 420 случаев соответственно). Наиболее пораженными странами в 2018 г. оказались Украина (53 218 случаев) и Сербия (5076 случаев) [10]. В 5 странах Европейского региона ВОЗ (Украина, Сербия, Израиль, Франция и Италия) был выявлен 81% случаев кори от всего числа случаев, документированных в регионе [3, 4, 11]. В 2018 г. было зарегистрировано 72 случая смерти от кори: в Румынии (22 случая), на Украине (15 случаев), в Сербии (15 случаев) и в ряде других стран.

В 2019 г. распространение кори продолжалось [11]. Наибольшее число случаев было выявлено на Украине ($n = 57\,332$), в Казахстане ($n = 13\,326$), России ($n = 4161$), Греции ($n = 3920$), Турции ($n = 2890$).

В отношении краснухи в последние годы в Европейском регионе ВОЗ ситуация была относительно благополучной. В 2019 г. было зарегистрировано всего 634 случая, в том числе в Польше — 292 случая, на Украине — 142 случая [10]. Снижение заболеваемости краснухой было связано с предыдущими дополнительными кампаниями вакцинации против краснухи в Российской Федерации и странах СНГ.

Цель исследования — изучение эпидемиологии кори и краснухи на Северо-Западе России на этапе их элиминации.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости корью и краснухой на 11 территориях Северо-Западного федерального округа (СЗФО) проводили на основании данных формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

Лабораторная диагностика кори и краснухи в рамках программы элиминации этих инфекций в Российской Федерации проводится только в вирусологических лабораториях региональных центров по эпидемиологическому надзору за корью и краснухой с помощью тест-систем, рекомендованных ВОЗ [12].

В вирусологическую лабораторию СПбРЦ поступали сыворотки от больных корью, краснухой и экзантемными заболеваниями с 11 территорий

СЗФО с общей численностью населения более 13 млн человек.

За период 2016–2019 гг. в лаборатории исследованы 534 сыворотки крови от больных с диагнозом «Корь» и «Корь?», 210 сывороток крови от больных с диагнозом «Краснуха» и «Краснуха?», 1251 сыворотка крови от больных с экзантемными заболеваниями.

В соответствии с динамикой формирования антител на коревую и краснушную инфекции разработаны требования ВОЗ по забору, доставке материала и проведению исследования [13, 14]. Поскольку для определения специфических IgM-антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) диагностические тесты ИФА-IgM являются максимально чувствительными в промежутке между 4-м и 28-м днями от момента появления сыпи, то 1 образец крови, полученный в эти сроки, считается адекватным для серологической диагностики кори и краснухи [4, 2, 15, 16].

Специфическую активность противокоревых и противокраснушных антител класса IgM в образцах сывороток определяли ИФА по величине оптической плотности (ОП) в о.е. с использованием тест-системы «ВектоКорь IgM» (АО Вектор Бест, Россия) и «ИФА-Краснуха-IgM» (ЗАО ЭКО-лаб, Россия). Оценку специфической активности образцов сыворотки по IgG выражали количественно в международных единицах (МЕ/мл) согласно нормативно-технической документации на используемую тест-систему «ВектоКорь IgG» (АО Вектор Бест, Россия). Степень avidности IgG-корь антител определяли с использованием тест-системы «Avidity:Anti-Measles Virus ELISA/IgG» (Euroimmun, Германия), показатель низкой степени avidности — менее 40%, для высокой степени avidности — более 60%.

Для молекулярно-биологических методов исследований проводили забор биологического материала (назофарингеальные смывы и моча) в первые 3 дня с момента появления сыпи. Материал обрабатывали в соответствии с протоколом (МУ 3.1.2.2356-08) и замораживали при температуре -20°C до получения ответа на наличие антител класса IgM к вирусу кори или IgM к вирусу краснухи. Биологический материал после получения положительного результата отправляли в вирусологическую лабораторию Национального научно-методического центра (Москва) для дальнейшего исследования.

Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За период 2016–2019 гг. заболеваемость корью, по данным официальной статистики, колеба-

лась от 0,02 в 2017 г. до 0,96 на 100 000 населения в 2019 г. (рис. 1). В 2016 г. корь на территориях Северо-Запада России не регистрировалась.

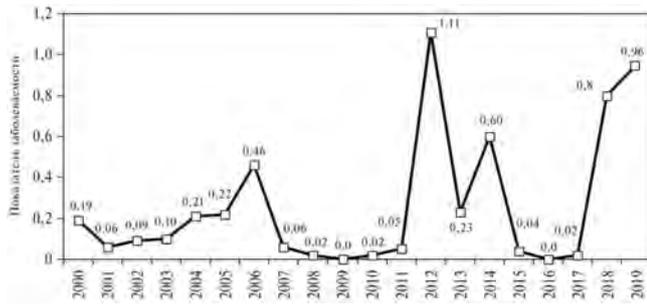


Рис. 1. Заболеваемость корью на территориях Северо-Запада России в 2000 – 2019 г. (на 100 000 населения)

В 2017 г. зарегистрировано 3 случая кори, все они были в Санкт-Петербурге, 2 из них были импортированы из Италии. При молекулярно-генетическом исследовании материала от этих больных выявлен вирус кори генотипа D8 генетической линии MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11, который широко циркулировал в странах Европы в этот период.

В 2018 г. заболеваемость корью возросла, было зарегистрировано 109 случаев кори на 6 территориях СЗФО, показатель заболеваемости составил 0,8 на 100 тыс. населения. Взрослые болели чаще ($64,2 \pm 4,59\%$), чем дети и подростки до 18 лет ($35,8 \pm 4,59\%$) ($p < 0,05$).

По прививочному статусу наибольший процент составили непривитые и лица с неизвестным анамнезом ($74,3 \pm 4,18\%$), в $6,4 \pm 2,34\%$ случаев болели вакцинированные и в $18,4 \pm 3,71\%$ случаев – ревакцинированные ($p < 0,05$) (рис. 2).

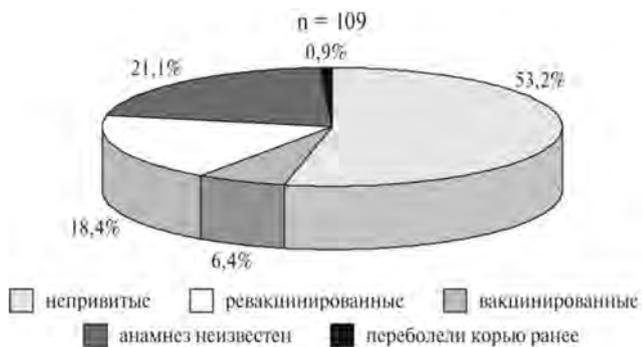


Рис. 2. Распределение больных корью в зависимости от прививочного статуса на Северо-Западе России в 2018 г.

В Санкт-Петербурге был зарегистрирован очаг заболевания кори в больнице (5 случаев, генотип D8 Gir Somnath.IND/42.16, который впервые был выделен в Индии в 2016 г.). Кроме того, были зарегистрированы несколько семейных очагов, которые были вызваны вирусом кори разных

генотипов: B3 Kabul.AFG/20.2014/3, B3 Dublin.IRL/8.16, D8 Cambridge.GBR/5.16 и D8 Gir Somnath.IND/42.16.

В Ленинградской области имели место 3 групповых заболевания среди прибывших из Республики Дагестан и Ингушетия, которые были обусловлены 2 генотипами вируса кори: D8 Frankfurt Main.DEU/17.11 и D8 Gir Somnath.IND/42.16.

Всего в 2018 г. на территориях СЗФО было зарегистрировано 5 импортированных случаев кори (Италия, Франция, Турция, Украина) и 25 завозных случаев с других территорий РФ (Республика Дагестан, Чеченская и Ингушская Республики, Москва и другие субъекты РФ).

В Республике Карелия в 2018 г. произошла вспышка кори (29 случаев). Первый случай (17.06.2018 г.) с диагнозом «Энтеровирусная инфекция», температурой тела выше 38°C и сыпью был пропущен, массовые заболевания начались в конце июня – начале июля, последний случай был зарегистрирован 01.08.2018 г. Заболели 5 сотрудников Центральной районной больницы, ещё 5 случаев кори были связаны с посещением поликлиники. При молекулярно-генетическом исследовании биологического материала от больных был идентифицирован вирус кори генотипа D8 Gir Somnath.IND/42.16.

При анализе прививочного статуса больных был выявлен высокий процент лиц, ранее ревакцинированных против кори ($41,4 \pm 9,14\%$), тогда как в целом по СЗФО в 2018 г. он составил $18,4 \pm 3,71\%$ ($p < 0,05$).

Сведения о возможности заболеть корью у ранее привитых имеются в литературе. Так, в Японии в 2017 г. во время вспышки кори 26% случаев было зарегистрировано у привитых [17], в Нидерландах – у 16% [18]. Глобальная классификация случаев кори за 2013–2017 гг. показала, что 9% заболевших получили две дозы вакцины [19]. В работе Салдан И.П. и др. [20] сообщают, что у привитых взрослых в 23,9% случаев регистрировали корь, в основном, это лица старше 30 лет. Среди причин угасания постпрививочного иммунитета, полученного в детстве, может быть отсутствие бустирования диким вирусом кори из-за снижения интенсивности циркуляции вируса на этапе элиминации. Поэтому, возможно, будет необходимо проведение иммунизации против кори в зрелом возрасте, когда срок после вакцинации превышает 15–20 лет. Данные Мамаевой Т.А. и др. свидетельствуют о том, что заболеваемость корью, в основном, поддерживалась детьми 1–2 лет (39,9% от общего числа больных корью детей) и взрослыми 18–40 лет (80,1% от общего числа больных в возрасте 15–60 лет). Среди заболевших взрослых 26,3% имели документальное подтверждение о вакцинации [21]. Результаты других авторов [22,

23] также свидетельствуют об активном вовлечении возрастной группы 18–40 лет в эпидемический процесс, поскольку вирус кори обладает способностью к распространению среди недостаточно защищенных групп населения.

Дополнительные лабораторные исследования (определение IgM, IgG и avidности IgG-антител) материала от больных корью (привитых и непривитых) во время вспышки в Карелии показали, что все ранее ревакцинированные заболевшие (12 человек) уже на 4–7-й день после начала болезни имели высокий уровень IgG-антител (более 3,0 МЕ/мл) и высокий процент avidности IgG-антител (более 94,3%), то есть они отвечали по вторичному типу. Срок после ревакцинации составил от 15 до 32 лет. Эти результаты свидетельствуют о том, что заболевшие действительно ранее были вакцинированы, но по какой-то причине защитный уровень антител был утрачен, но сохранилась иммунологическая память [24]. На этот факт указывают и другие авторы [25, 26].

Возрастная структура заболевших в период вспышки в Республике Карелия не отличалась от таковой в целом по региону и составила 71,4% и 64,2% соответственно среди взрослых.

Степень тяжести клинических проявлений у ранее привитых и непривитых больных была разной. Легкая форма течения инфекции отмечена среди ранее привитых в $67,0 \pm 13,57\%$ и у $35,0 \pm 12,7\%$ непривитых ($p < 0,05$), осложнения (пневмонии, бронхиты, отиты) были зафиксированы в 30% случаев только у непривитых. Эти данные согласуются с результатами, полученными другими авторами [27].

В 2019 г. на территориях СЗФО зарегистрировано 132 случая кори на 6 территориях, показатель заболеваемости составил 0,96 на 100 000 населения. Больше всего случаев кори было зарегистрировано в Санкт-Петербурге (100 случаев). Среди заболевших в СЗФО взрослые составили $65,9 \pm 4,12\%$, дети и подростки до 18 лет – $34,1 \pm 4,12\%$ ($p < 0,05$). По прививочному статусу $85,0 \pm 3,10\%$ среди заболевших составили непривитые и лица с неизвестным анамнезом, $5,3 \pm 1,94\%$ – вакцинированные и $9,1 \pm 2,50\%$ больных были ревакцинированы ранее.

В Санкт-Петербурге имели место групповые заболевания: очаг в многоквартирном доме (9 случаев), генотип вируса кори D8 Gir Somnath. IND/42.16, 3 семейных очага (от 2 до 5 случаев), этиологическим фактором которых явился тот же генотип вируса кори, и 1 семейный очаг (2 случая) обусловлен вирусом кори генотипа B3 Marlikina MeaNS-5306.

От больных корью в Калининградской области был изолирован вирус кори генотипа B3 Gombak MYS/40.15, который впервые был выделен в Малайзии в 2015 г. В России указанный генетический вариант вируса циркулировал в 2019 г.

В 2019 г. было зафиксировано 23 импортных случая из Украины, Вьетнама, Казахстана, Италии, Киргизии, Таиланда, Узбекистана, Китая, Грузии, Египта, Бали, Турции. В 17 случаях был завоз вируса из субъектов Российской Федерации.

Заболеваемость краснухой на территориях СЗФО в 2016–2019 гг. носила спорадический характер (рис. 3).

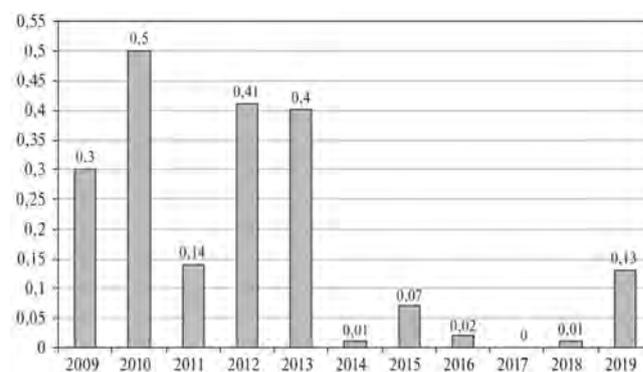


Рис. 3. Заболеваемость краснухой на территории Северо-Запада России в 2009–2019 гг.

В 2017 г. случаи краснухи не были зарегистрированы. В 2016 г. было 2 случая краснухи у непривитых, показатель составил 0,02 на 100 000 населения. Это был семейный очаг (брат, сестра), выявленный активно при обследовании больного (брата) с экзантемным заболеванием (обнаружены IgM-краснуха антитела). При обследовании по контакту сестры у нее также были выявлены IgM-антитела к вирусу краснухи. При эпидемиологическом расследовании было установлено, что она ранее перенесла экзантемное заболевание, но не была обследована на наличие антител класса IgM к вирусу краснухи.

В 2019 г. заболеваемость краснухой повысилась. Было зарегистрировано 18 случаев, показатель составил 0,13 на 100 000 населения. Всего с подозрением на краснуху в лабораторию поступил материал от 69 больных с 6 территорий СЗФО. Доля исключенных случаев составила 73,9%. Все случаи краснухи были зарегистрированы в Санкт-Петербурге среди взрослого населения.

Доля заболевших, не привитых против краснухи и не имеющих сведений о вакцинации, составила $94,4 \pm 5,41\%$.

Было выявлено 2 групповых очага заболевания: один в студенческом общежитии, где заболели 2 иностранных студента из Алжира, и второй очаг (4 случая) был зарегистрирован в организованном коллективе взрослых по месту работы. У заболевших в последнем очаге были идентифицированы вирусы краснухи генотипа 1E [28].

Результаты серологической диагностики кори и краснухи методом иммуноферментного анали-

за (ИФА) на территориях СЗФО в 2016–2019 гг. представлены в таблице.

Как было изложено ранее, в 2016–2017 гг. на территориях СЗФО выявляли лишь спорадические случаи кори. При исследовании 16 сывороток больных с предварительным диагнозом «Корь» 90 сывороток больных с предварительным диагнозом «Краснуха» и 606 сывороток больных с экзантемными заболеваниями антитела класса IgM к вирусу кори были обнаружены в 4 сыворотках, взятых от 3 больных с диагнозом «Корь».

В 2018–2019 гг. эпидемическая ситуация по кори изменилась, увеличилось число исследованных сывороток с предварительным диагнозом «Корь» и существенно вырос процент сывороток, положительных в отношении вируса кори. Он составил в 2018 г. 72,7%, в 2019 г. – 41,0%. В единичных случаях антитела класса IgM к вирусу кори были обнаружены у больных с предварительным диагнозом «Краснуха» и в 3,9–4,5% были выявлены у больных с экзантемными заболеваниями.

В отношении обнаружения антител класса IgM к вирусу краснухи в сыворотках всех категорий больных в 2016–2017 гг. выявлена та же тенденция, что и в отношении антител класса IgM к вирусу кори. Увеличился процент детекции антител класса IgM к вирусу краснухи в 2019 г., особенно в группе больных с предварительным диагнозом «Краснуха».

В соответствии с данными молекулярно-биологического мониторинга на территориях СЗФО в 2018 г. циркулировали 2 генотипа вируса кори (V3 и D8) и их варианты. Среди вирусов кори генотипа V3 выявлены V3 Kabul и V3 Dublin. Обе линии африканского происхождения, широко циркулируют в мире, Европе и России. Эти варианты обнаружены в Санкт-Петербурге и Вологодской области. На остальных территориях были идентифицированы разные варианты вируса кори ге-

нотипа D8. В Калининградской и Ленинградской областях определен вариант D8 Frankfurt, в Санкт-Петербурге – D8 Cambridge и D8 Gir Somnath. Эти варианты генотипа D8 индийского происхождения и в настоящее время широко распространены в Европе и России.

В 2019 г. на территориях СЗФО (Санкт-Петербург, Калининградская и Ленинградская области) продолжали выявлять вирусы кори генотипов: D8 Gir Somnath и V3 Dublin.

Полученные данные о циркуляции этих генотипов вируса кори в течение более 12 месяцев свидетельствуют о том, что эти генотипы являлись эндемичными для наших территорий.

В отношении краснухи следует отметить, что в 2019 г. в Санкт-Петербурге были определены вирусы краснухи генотипа 1E, циркулирующие на одной территории СЗФО (Санкт-Петербург). Этот генотип широко циркулирует в Европе и в единичных случаях выявляется в России [28].

Заключение

В рамках программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации к 2020 году» основной задачей было поддержание устойчивой спорадической заболеваемости корью и краснухой во всех регионах Российской Федерации, в том числе и на территориях Северо-Запада России. Заболеваемость корью на этих территориях колебалась от 0 в 2017 г. до 0,96 на 100 000 населения в 2019 г. В основном, корь регистрировалась в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Калининградской областях, Республике Карелия. На последней из перечисленных территорий имела место вспышка кори (29 случаев), в которой заболели 5 работников районной больницы, 5 случаев были связаны с посещением поликлиники.

Особенность эпидемического процесса кори в рассматриваемый период – изменение соот-

Таблица

Объем исследований в ИФА в 2016–2019 гг.

Год	Корь (рутинный надзор)			Краснуха (рутинный надзор)			Надзор за экзантемными заболеваниями		
	Количество исследованных сывороток	Из них с позитивным результатом		Количество исследованных сывороток	Из них с позитивным результатом		Количество исследованных сывороток	Из них с позитивным результатом	
		Корь абс./% M±m	Краснуха абс./% M±m		Корь абс./% M±m	Краснуха абс./% M±m		Корь абс./% M±m	Краснуха абс./% M±m
2016	9	0	0	45	0	1	290	0	1
2017	7	4	0	45	0	0	316	0	0
2018	186	112/72,7 ±3,26	1/0,6±0,56	48	2/4,6±3,02	8/18,6±5,61	344	13/3,9±1,04	8/2,4 ±0,82
2019	332	136/41,0 ±2,69	15/2,8±0,90	72	1/1 ±1,38	16/22,2±4,89	331	15/4,5±1,13	7/2,1 ±0,78
Всего	534	252/47,2 ±2,16	16/3,0±0,73	210	3/1,4±0,81	25/11,9±2,23	1281	28/2,2±0,40	16/1,2 ±0,30

ношения заболевших корью детей и взрослых; на долю заболевших взрослых пришлось 64,2% и 65,9% в 2018 и 2019 гг. соответственно.

В 2018 г. был отмечен достаточно высокий процент заболевших среди ранее ревакцинированных против кори лиц (18,4%). Особенно много больных, ранее ревакцинированных, было выявлено во время вспышки кори в Республике Карелия. Дополнительно проведенные лабораторные исследования сывороток крови от больных из этой группы свидетельствовали о том, что они отвечали по вторичному типу иммунного ответа. Вероятно, они были ранее привиты и имели иммунологическую память к вирусу кори. Заболевания были документированы на сроках более 15–20 лет после ревакцинации, и защитный уровень антител к вирусу кори по какой-то причине был утрачен.

При молекулярно-биологическом мониторинге циркуляции диких штаммов вируса кори на территориях Северо-Запада России в 2016–2019 гг. была определена принадлежность генома вируса кори к 2 генотипам: D8 и В3. Штаммы, относящиеся к генотипу D8, были представлены 3 вариантами: D8 Frankfurt, D8 Gir Somnath и D8 Cambridge. Штаммы, относящиеся к генотипу В3, были представлены 4 вариантами: В3 Kabul, В3 Dublin, В3 Marlikina и В3 Gombak. Эти данные свидетельствуют о том, что в 2018–2019 гг. имела место циркуляция эндемичных штаммов вируса кори 2 генотипов.

Данные по заболеваемости краснухой в 2016–2019 гг. свидетельствуют о спорадической заболеваемости и сохранении устойчивой фазы элиминации этой инфекции. Это подтверждается и результатами молекулярно-генетического исследования биологического материала от больных из одного группового очага — были определены вирусы краснухи генотипа 1Е.

Литература

- Бичурина, М.А. Вспышка кори в детской больнице Санкт-Петербурга в 2012 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 96–102.
- CDC. Increased transmission and outbreaks of measles. *MMWR*. 2011; 60(47):1605-1610.
- Andrianou XD, Del Manso M, Bella A, et al. Spatiotemporal distribution and determinants of measles incidence during a large outbreak, Italy, September 2016 to July 2018. *Eurosurveillance*. 2019; 24(17).
- WHO. *Epidemiological Brief*. 2011 May; 14.
- WHO. *Epidemiological Brief*. 2011 Jun; 15.
- WHO. *Epidemiological Brief*. 2012 Mar; 22.
- Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015 Февраль. — № 286. <http://www.who.int>.
- Информационный бюллетень ВОЗ. — 2015 Ноябрь. — № 366. <http://www.who.int>.
- ECDC. Measles notification rate. 2015 Jan — 2016 Dec. URL: <http://ecdc.europa.eu/en/measles-notification-rate-january-2015-december-2016>.
- Стоилькович, В. Подъем заболеваемости корью в Республике Сербия и на Северо-Западе России в 2017-2018 годах / В. Стоилькович [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. — Т.10, № 4. — С. 729–734.
- WHO. Data, statistics and graphics. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.
- Мамаева, Т.А. Национальная лабораторная сеть Российской Федерации по диагностике кори и ее роль в выполнении программы ВОЗ по ликвидации кори / Т.А. Мамаева [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2007. — № 11. — С. 4–7.
- Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. WHO. Geneva, Switzerland. 2006; 2nd ed.
- Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome. WHO. Geneva, Switzerland. 2018; 3rd ed.
- Мамаева, Т.А. Оценка коммерческих тест-систем ИФА разного формата для определения уровня специфических IgM и IgG в сыворотках больных корью / Т.А. Мамаева [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2013. — № 5. — С. 43–48.
- Мамаева, Т.А. Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации / Т.А. Мамаева [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2015. — Т.5, № 1. — С. 55–62.
- Komabayashi K, Seto J, Tanaka S, et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination Era in Yamagata. *J. Infect. Dis*. 2018; 71: 413–418.
- Hahne SJM, Nic Lochlainn LM, Van Bugel ND. Measles outbreak among previously immunized health care workers, The Netherlands, 2014. *J. Infect. Dis*. 2016; 214(12): 1980–1986.
- Patel MK, Orenstein WA. Classification of global measles cases in 2013–2017 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. *Lancet Glob. Health*. 2019; 7: e313-e320.
- Салдан, И.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика кори у взрослых жителей Алтайского края / И.П. Салдан [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11, № 8. — С. 77–82.
- Мамаева, Т.А. Оценка возрастной структуры больных корью с первичным и вторичным иммунным ответом за период 2010-2016 гг. в Российской Федерации / Т.А. Мамаева [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2020. — Т.10, № 4. — С. 717–728.
- Durrhem DN. Measles virus is unforgiving where immunity gaps exist. *J. Infect. Dis*. 2017; 216(10): 1183–1184.
- Durrhem DN, Crowcroft NS. The price of delaying measles eradication. *The Lancet Public Health*. 2017; 2(3): e130-e131.
- Мамаева, Т.А. Особенности лабораторной диагностики кори у больных с разным прививочным анамнезом / Т.А. Мамаева [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2012. — № 5. — С. 21–26.
- Hickman CJ, Hyde TB, Sovers SB, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. *J. Infect. Dis*. 2011; 204(1): 549–558.
- Hubschen JM, Bork SM, Brown KE, et al. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. *Clin. Microbiol. Infect*. 2017; 23(8): 511–515.
- Cherry JD, Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. *Clin. Infect. Dis*. 2018; 67: 1315–1319.
- Чехляева, Т.С. Генетическое разнообразие вируса краснухи на современном этапе реализации программы элиминации краснухи и предупреждение врожденной краснухи / Т.С. Чехляева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2019. — № 5. — С. 95–102.

References

1. Bichurina MA, Timofeeva EV, Zheleznova NV, et al. Zhurnal infectologii. 2013; 5(2): 96-102. (In Russian)
2. CDC. Increased transmission and outbreaks of measles. MMWR. 2011; 60(47): 1605-1610.
3. Andrianou XD, Del Manso M, Bella A, et al. Spatiotemporal distribution and determinants of measles incidence during a large outbreak, Italy, September 2016 to July 2018. Eurosurveillance. 2019; 24(17).
4. WHO. Epidemiological Brief. 2011 May; 14.
5. WHO. Epidemiological Brief. 2011 Jun; 15.
6. WHO. Epidemiological Brief. 2012 Mar; 22.
7. Informational bulletin WHO. 2015 Feb; 286. — <http://www.who.int>
8. Informational bulletin WHO. 2015 Nov; 366. — <http://www.who.int>.
9. ECDC. Measles notification rate, 2015 Jan. — 2016 Dec. — URL: <http://ecdc.europa.eu/en/measles-notification-rate-january-2015-desember-2016>.
10. Stoilkovich V, Bichurina MA, Lavrenteva IN, et al. Infektsia i immunitet. 2020; 10(4): 729 — 734. (In Russian)
11. WHO. Data, statistics and graphics — http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/.
12. Mamaeva TA, Tikhonova NT, Naumova MA, Shulga SV. Zdorovye naseleniya i sreda obitaniya. 2007; 11 (176): 4–7. (In Russian)
13. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. WHO. Geneva, Switzerland. 2006; 2nd ed.
14. Manual for the laboratory-based surveillance of measles, rubella, and congenital rubella syndrome. WHO. Geneva, Switzerland. 2018; 3rd ed.
15. Mamaeva TA, Naumova MA, Zheleznova NV, et al. Voprosy virusologii. 2013; 5: 43–48. (In Russian)
16. Mamaeva TA, Zheleznova NV, Naumova MA, et al. Infektsia i immunitet. 2015; 5(1): 55–62. (In Russian)
17. Komabayashi K, Seto J, Tanaka S, et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination Era in Yamagata, Japan, 2017. Jpn. J. Infect. Dis. 2018; 71: 413–418.
18. Hahne SJM, Nic Lochlainn LM, Van Bugel ND. Measles outbreak among previously immunized health care workers, The Netherlands, 2014. J. Infect. Dis. 2016; 214(12): 1980–1986.
19. Patel MK, Orenstein WA. Classification of global measles cases in 2013–2017 as due to policy or vaccination failure: a retrospective review of global surveillance data. Lancet Glob. Health. 2019; 7: e313-e320.
20. Saldan IP, Karbysheva NV, Bobrovsky EA, et al. Zhurnal infectologii. 2019; 11(8): 77–82. (In Russian)
21. Mamaeva TA, Zheleznova NV, Bichurina MA, et al. Infektsia i immunitet. 2020; 10(4): 717–728. (In Russian)
22. Durrhem DN. Measles virus is unforgiving where immunity gaps exist. J. Infect. Dis. 2017; 216 (10): 1183–1184.
23. Durrhem DN, Crowcroft NS. The price of delaying measles eradication. The Lancet Public Health. 2017; 2 (3): e130-e131.
24. Mamaeva TA, Lipskaya GU, Naumova MA, et al. Voprosy virusologii. 2012; 5: 21–26. (In Russian)
25. Hickman CJ, Hyde TB, Sovers SB, et al. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. J. Infect. Dis. 2011; 204(1): 549–558.
26. Hubschen J.M, Bork S.M, Brown K.E, et al. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. Clin. Microbiol. Infect. 2017; 23(8): 511–515.
27. Cherry JD, Zahn M. Clinical characteristics of measles in previously vaccinated and unvaccinated patients in California. Clin. Infect. Dis. 2018; 67: 1315–1319.
28. Chekhlyayeva TS, Shulga SV, Erokhov DV, et al. Zhurnal microbiologii. 2019; 5: 95–102. (In Russian)

Авторский коллектив:

Бичурина Маина Александровна — старший научный сотрудник, заведующая вирусологической лабораторией центра по элиминации кори и краснухи Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Железнова Нина Всеволодовна — старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: nzhel@mail.ru

Шарова Алена Александровна — младший научный сотрудник группы эпидемиологического мониторинга и прогнозирования Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: alenasharova21@gmail.com

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РФ

А.В. Рудакова, А.А. Вильниц, С.М. Харит, Ю.В. Лобзин

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

Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation

A.V. Rudakova, A.A. Vilnits, S.M. Kharit, Yu.V. Lobzin

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

Резюме

Генерализованные формы менингококковой инфекции представляют собой серьезную угрозу здоровью, поскольку характеризуются высокой летальностью.

Цель: анализ эффективности затрат на рутинную вакцинацию против менингококковой инфекции 4-валентной конъюгированной вакциной MenACWY-D детей первого года жизни в РФ.

Материалы и методы. Анализ осуществляли методом моделирования с позиции системы здравоохранения и общества в целом на основе эпидемиологических данных по РФ. Временной горизонт исследования в базовом варианте – 80 лет. Затраты на вакцинацию рассчитывались на основе зарегистрированной цены вакцины с учетом налога на добавленную стоимость, затраты на терапию генерализованных форм менингококковой инфекции и реабилитацию пациентов – на основе тарифов обязательного медицинского страхования по г. Санкт-Петербургу на 2021 г. Непрямые затраты вследствие временной нетрудоспособности родителей пациентов, инвалидизации и преждевременной смерти оценивались по недополученному валовому внутреннему продукту. В базовом варианте затраты дисконтировали на 3,5 % в год, продолжительность жизни – на 1,5 % в год.

Результаты. Средняя величина ущерба от заболевания ребенка генерализованными формами менингококковой инфекции на период дожития составляет, с учетом сделанных допущений, 17,556 млн руб. (без дисконтирования).

В базовом варианте дополнительные затраты на год жизни составляют при анализе с позиции системы здравоохранения 7,821 млн руб., а при анализе с позиции общества в целом – 3,328 млн руб. Затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составляют 5,350 млн руб. и 2,277 млн руб. соответственно.

Важнейшие факторы, оказывающие существенное влияние на фармакоэкономическую эффективность вакцинации, – заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции, цена вакцины и величина дисконтирования затрат и продолжительности жизни.

Выводы. С учетом сделанных допущений, вакцинация детей первого года жизни 4-валентной вакциной против менингококковой инфекции может рассматриваться как экономически приемлемое вмешательство.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, 4-валентная вакцина, дети, эффективность затрат.

Abstract

Generalized forms of invasive meningococcal disease (IMD) are very dangerous because they have a high mortality rate.

The aim of the work was to assess the cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants with the 4-valent MenACWY-D conjugate vaccine in the Russian Federation.

Material and methods. Cost-effectiveness analysis based on epidemiological data for the Russian Federation was carried out by a modeling method with a horizon of 80 years from the position of the healthcare system and taking into account the social perspective. Vaccination costs were calculated on the basis of the registered price of the vaccine, including VAT, the costs of GFMI therapy and patient rehabilitation – based on the compulsory medical insurance tariffs in St. Petersburg for 2021. Indirect costs due to temporary disability of patients' parents, disability of patients and premature death were estimated by the lost GDP. In the base case, costs were discounted by 3,5 % per year, life expectancy – by 1,5 % per year.

Results. Given the assumptions made, the average lifetime burden of a child's illness is 17,556 million rubles. (no discounting). In the base case, the incremental cost per LYG from the payer perspective – 7,821 million rubles, and from the social perspective – 3,328 million rubles. Incremental cost per QALY – 5,350 million rubles and 2,277 million rubles, respectively. The most important factors that have a significant impact on the cost-effectiveness of vaccination are the incidence of IMD, the price of the vaccine, and the value of the discounting of costs and life expectancy.

Conclusions. Given the assumptions made, meningococcal vaccination of infants with 4-valent meningococcal vaccine can be considered as a viable option.

Key words: meningococcal disease, 4-valent vaccine, infants, cost-effectiveness.

Введение

Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) представляют собой серьезную угрозу здоровью, поскольку характеризуются высокой летальностью.

В настоящее время в РФ зарегистрированы отечественные полисахаридные менингококковые вакцины против менингококков групп А и А+С. Кроме того, зарегистрированы 2 4-валентные конъюгированные полисахаридные вакцины серогрупп А, С, W-135 и Y, причем одна из них, конъюгированная с дифтерийным анатоксином (MenACWY-D), имеет зарегистрированную цену.

Вакцинация против менингококковой инфекции входит в РФ в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, причем вакцинации подлежат дети и взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С. Кроме того, должны быть вакцинированы лица, подлежащие призыву на военную службу. Таким образом, рутинная вакцинация детей в РФ в настоящее время не рекомендована.

Рутинная вакцинация детей конъюгированными 4-валентными вакцинами в настоящее время осуществляется в Аргентине, Чили, Ливии, Швейцарии, Саудовской Аравии, Австралии, Мальте. В ряде других стран (Израиль, Португалия, Сербия, Словения, Новая Зеландия) 4-валентными вакцинами вакцинируются только дети из групп риска. В США, Австрии, Греции, Ирландии, Испании, Италии, Великобритании, Бразилии и ряде других стран 4-валентные конъюгированные вакцины включены в календарь вакцинации подростков в возрасте 11–14 лет [1, 2].

Цель исследования — анализ эффективности затрат на рутинную вакцинацию 4-валентной конъюгированной вакциной MenACWY-D детей первого года жизни против менингококковой инфекции в РФ.

Материалы и методы

Анализ проводили с горизонтом 80 лет с позиции системы здравоохранения и общества в целом. В рамках анализа чувствительности оценивали также варианты с горизонтом 5 и 10 лет.

Заболеемость

Заболеемость ГФМИ в Российской Федерации в настоящее время составляет 0,6/100 тыс. населения и максимальна у детей и подростков: 3,71/100 тыс. у детей до 4 лет и 0,84/100 тыс. у детей в возрасте 5–9 лет.

С учетом данных экспертной оценки, предполагали, что в 50% случаев заболевание характеризуется средней степенью тяжести, в 50% — тяжелым течением. Предполагали, что 50% пациентов нуждаются в курсе реабилитации.

Частота осложнений ГФМИ

При моделировании предполагали, что ГФМИ в 2% случаев приводит к нейросенсорной тугоухости, а в 15% случаев — к тяжелым неврологическим осложнениям [6, 7, 17, 18].

Летальность

В 2019 г. показатель летальности при менингококковой инфекции составил у детей до 1 года 24%, у детей в возрасте 1 года — 17%, у детей в возрасте 2–4 лет — 15%, 5–9 лет — 8%, а в популяции в целом 14%.

Охват серогрупп менингококка MenACWY-D

Общее число отгруппированных штаммов менингококка составило в 2019 г. 504, из них штаммы, входящие в состав 4-валентной вакцины против менингококковой инфекции (ACWY), — 375 (74,4%). Штаммы серогруппы В выявлены в 129 случаях (25,6%). Аналогичное соотношение повторяется из года в год.

Эффективность MenACWY-D

В связи с низкой заболеваемостью ГФМИ и связанной с этим невозможностью проведения клинических испытаний с жесткими конечными точками эффективность вакцин против менингококковой инфекции оценивается по комплемент-зависимой бактерицидной активности (SBA). При этом титр бактерицидных антител в сыворотке крови чаще всего оценивается с использованием тест-системы на основе комплемента человека (hSBA) [3].

В клинических испытаниях у младенцев, получавших MenACWY-D в виде серии из 2 доз в возрасте 9 и 12 месяцев, достигается 89–96% титр hSBA ≥ 1 : 8 против серогруппы А, $\geq 98\%$ против серогруппы С, 81–92% против серогруппы W и 95–97% против серогруппы Y через 1 месяц после завершения вакцинации. Таким образом, с учетом охвата серогрупп, прогнозируемая эффективность MenACWY-D в РФ составляет около 73%.

Продолжительность эффекта вакцины

При моделировании предполагали, что длительность эффекта — 5 лет, причем на протяжении этого периода эффективность достаточно стабильна [4].

Смертность от других причин

Смертность от других причин соответствовала данным по РФ (www.who.int).

Качество жизни пациентов

При расчете предполагали, что исходный показатель качества жизни — 0,9, заболевание ГФМИ влечет за собой снижение продолжительности жизни с учетом качества на 0,023 QALY, при тяжелых неврологических осложнениях качество жизни пациентов падает на 0,4, при нейросенсорной тугоухости — на 0,2 [8].

Затраты на терапию ГФМИ и реабилитацию

Затраты на терапию ГФМИ соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования (ОМС) по г. Санкт-Петербургу на 2021 г. (ГФМИ у детей средней степени тяжести — 76 528,50 руб., тяжелой степени тяжести — 325 914 руб., ГФМИ у взрослых — 89 538,8 руб.). Затраты на реабилитацию — 109 555 руб. у детей и 100 110,5 руб. у взрослых (www.spboms.ru).

Затраты на вакцинацию

У детей в возрасте от 9 до 23 мес. курс вакцинации вакциной MenACWY-D состоит из 2 инъекций по одной дозе вакцины (0,5 мл) с интервалом не менее 3 мес. Предполагали, что вакцинация осуществляется при плановых визитах в возрасте 9 и 12 мес., вследствие чего затраты на осмотр перед вакцинацией не учитывались. С учетом того, что зарегистрированная цена 1 дозы вакцины — 3057,9 руб. (без НДС), затраты на вакцинацию — 6727,38 руб.

Поскольку большая часть зарегистрированных местных и общих реакций, наблюдавшихся в течение 7 дней после вакцинации, были легкими и продолжались менее 3 суток, затраты на коррекцию побочных эффектов не учитывались.

Прямые немедицинские и косвенные затраты

При проведении анализа с позиции общества в целом, помимо прямых медицинских затрат, учитывали также косвенные затраты, связанные с преждевременной смертностью в детском и трудоспособном возрасте, инвалидизацией пациентов, а также с временной нетрудоспособностью самих пациентов или родителей пациентов при заболевании в детском возрасте. Кроме того, учитывали выплаты по инвалидности (11503,88 руб./мес.), причем было сделано допущение, что инвалидизируются 80% пациентов с тяжелыми неврологическими осложнениями ГФМИ.

В соответствии с Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов [15] косвенные затраты рассчитывались на основе Приказа Министерства экономического развития РФ, Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Министерства финансов РФ и Федеральной службы

государственной статистики от 10 апреля 2012 г. № 192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения», в котором расчет косвенных затрат вследствие смерти основан на упущенной выгоде в производстве ВВП за период возможного дожития умершего до окончания возраста экономической активности с учетом вероятности дожития до соответствующего возраста. Предлагаемый в указанном выше приказе метод расчета косвенных затрат вследствие инвалидизации также основан на расчете недополученного ВВП. При расчете предполагали, что все пациенты, ставшие инвалидами вследствие заболевания, нетрудоспособны.

Ранее неоднократно отмечалось, что оценка косвенных затрат на основе недополученного ВВП приводит к их завышению [16]. В связи с этим в рамках анализа чувствительности оценивали также вариант расчета косвенных затрат с учетом данных о том, что стоимость года жизни составляет в РФ и странах Евросоюза около 65% ВВП [10, 11].

Дисконтирование

Величина дисконтирования затрат и продолжительности жизни при проведении клинико-экономических исследований в настоящее время активно обсуждается. При этом отмечается, что результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию крайне чувствительны к величине дисконтирования [24].

В большинстве руководств по проведению клинико-экономического анализа, в том числе в руководстве ВОЗ, рекомендовано применять одинаковую величину дисконтирования затрат и продолжительности жизни [19, 20]. В то же время в ряде стран (Польша, Бельгия, Нидерланды) рекомендовано дисконтировать затраты и продолжительность жизни в разной степени [21]. При этом и в руководстве ВОЗ говорится о целесообразности проведения оценки с разной ставкой дисконтирования в рамках анализа чувствительности [19]. В ряде случаев при проведении исследований может быть использована изменяющаяся со временем ставка дисконтирования [22]. Таким образом, на сегодняшний день однозначного подхода к дисконтированию при проведении клинико-экономических исследований нет [23].

В представленном исследовании выбор метода дисконтирования (различающаяся величина дисконтирования для затрат и продолжительности жизни — 3,5% в год и 1,5% в год соответственно) обусловлен тем, что менингококковая инфекция относится к крайне опасным в связи с высокой летальностью [9], и поэтому клинические преимущества более ценны, чем затраты [24]. Использо-

ванная величина дисконтирования затрат, равная 3,5% в год, соответствует уровню развития экономики РФ [23].

При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с равным дисконтированием затрат и продолжительности жизни (3,5% в год).

Результаты и обсуждение

Затраты, обусловленные 1 случаем заболевания ГФМИ в детском возрасте, представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, средняя величина экономического ущерба от 1 случая заболевания ГФМИ при анализе на период дожития пациента без дисконтирования – 17,556 млн руб. При этом на долю прямых медицинских затрат приходится 1,5% от их общего объема. В случае использования поправочного коэффициента, учитывающего, что стоимость 1 года жизни граждан РФ составляет в среднем 0,65 от величины ВВП, затраты, обусловленные 1 случаем заболевания, составляют 11,996 млн руб.

Количество предотвращенных случаев заболевания при вакцинации детей первого года жизни 4-валентной вакциной и без вакцинации представлено в таблице 2.

Результаты клинико-экономического анализа представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что дополнительные затраты на год жизни составляют при анализе с позиции системы здравоохранения 7,821 млн руб., а при анализе с позиции общества в целом – 3,328 млн руб. Дополнительные затраты на 1 QALY составляют 5,350 млн руб. и 2,277 млн руб. соответственно.

В настоящее время в РФ нет утвержденного порога готовности платить за 1 QALY. В систематическом обзоре, опубликованном в 2018 г., были выявлены 13 стран, для которых есть опубликованные данные по использованию данного порога при принятии решения о возмещении затрат на те или иные вмешательства [12]. В странах Восточной Европы, таких как Чехия и Польша, данный порог в соответствии с рекомендациями ВОЗ соответствует утроенной величине ВВП на душу населения [13, 14]. Вероятно, в Российской Федерации в настоящее время возможно использовать аналогичный подход.

По данным за 2020 г., в РФ ВВП на душу населения – 731,8 тыс. руб., т.е. ориентировочный порог готовности платить за 1 QALY в настоящее время составляет около 2,2 млн руб. В связи с этим рутинная вакцинация детей первого года жизни MenACWY-D с учетом сделанных допущений мо-

Таблица 1

Затраты, обусловленные 1 случаем заболевания ребенка ГФМИ, руб. (на период дожития, дисконтирование – 0% в год)

Вид затрат	Базовый вариант	Анализ чувствительности
		Анализ с учетом поправочного коэффициента 0,65 при расчете недополученного ВВП [10, 11]
Прямые медицинские	255 999	255 999
Непрямые, обусловленные временной нетрудоспособностью родителей пациента	134 217	87 241
Непрямые, обусловленные инвалидизацией пациента	6 518 199	4 236 829
Выплаты по инвалидности	1 413 597	1 413 597
Непрямые, обусловленные летальным исходом заболевания	9 234 115	6 002 175
Общие затраты	17 556 127	11 995 841

Таблица 2

Количество предотвращенных случаев ГФМИ и обусловленных ею летальных исходов в расчете на 100 тыс. чел.

Параметры	Без вакцинации	С вакцинацией	Различие (с вакцинацией vs без вакцинации)
Количество случаев ГФМИ в когорте за 80 лет	51	38	-13
Количество летальных исходов ГФМИ в когорте за 80 лет	7	5	-2

Таблица 3

Клинико-экономическая эффективность вакцинации детей первого года жизни 4-валентной вакциной против менингококковой инфекции (базовый вариант)

Параметры	Без вакцинации	С вакцинацией	Различие (с вакцинацией vs без вакцинации)
Продолжительность жизни, лет	41,81336	41,81421	0,00086
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	37,63084	37,63209	0,00125
Затраты на вакцинацию, руб.	0	6727,38	6727,38
Затраты на терапию ГФМИ и реабилитацию, руб.	55,57	34,70	-20,87
Непрямые затраты, обусловленные временной нетрудоспособностью, руб.	34,43	17,28	-17,15
Непрямые затраты, обусловленные инвалидизацией пациента, руб.	617,63	361,31	-256,31
Выплаты по инвалидности, руб.	4122,24	1595,73	-2 526,51
Непрямые затраты, обусловленные летальным исходом заболевания, руб.	2231,67	1179,26	-1 052,41
Общие затраты, обусловленные заболеванием ГФМИ, руб.	10834	4984,37	-5849,62
Все затраты, руб.	10834	11711,75	877,76
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни (анализ с позиции системы здравоохранения)			7 821,134
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)			5 349,690
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни (анализ с позиции общества в целом)			3 328,479
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции общества в целом)			2 276,694

жет рассматриваться как экономически приемлемое вмешательство.

Надежность результатов моделирующих фармакоэкономических исследований оценивается в рамках анализа их чувствительности к изменению

параметров модели. Результаты анализа чувствительности представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, учет поправочного коэффициента при расчете недополученного ВВП вследствие летального исхода, инвалидизации и

Таблица 4

Клинико-экономическая эффективность вакцинации детей первого года жизни 4-валентной вакциной против менингококковой инфекции (анализ чувствительности)

Вариант	Анализ с позиции системы здравоохранения		Анализ с позиции общества в целом	
	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY
Базовый	7 821,134	5 349,690	3 328,479	2 276,694
Оценка недополученного ВВП с учетом поправочного коэффициента 0,65	7 821,134	5 349,690	3 440 100	2 353 044
Увеличение заболеваемости на 10% по сравнению с базовым вариантом	7 107,909	4 861, 848	2 615,265	1 788,855
Охват серогрупп MenACWY-D – 85%	7 821,126	5 349, 685	3 328,471	2 276,689
Временной горизонт – 10 лет	48 787,513	22 271, 486	33 743,541	
Временной горизонт – 5 лет	130 629,442	35 830,900	100 403,394	7 540,070

Вариант	Анализ с позиции системы здравоохранения		Анализ с позиции общества в целом	
	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY
Цена вакцины на 15% ниже зарегистрированной	6 644,313	4 544,740	2 151,658	1 471,744
Дисконтирование -3,5% в год для затрат и продолжительности жизни	13 550,889	8 685,376	5 766,919	3 696,279

временной нетрудоспособности влечет за собой некоторое увеличение коэффициента «Затраты/эффективность» по сравнению с базовым вариантом.

Снижение временного горизонта (т.е. времени, в течение которого администраторы здравоохранения готовы ожидать возвращения средств) приводит к существенному увеличению коэффициента «затраты/эффективность».

Важнейшие факторы, оказывающие существенное влияние на фармакоэкономическую эффективность вакцинации, – заболеваемость ГФМИ, цена вакцины и параметры дисконтирования. В частности, при увеличении заболеваемости на 10% или снижении на 15% цены вакцины коэффициент «Затраты/эффективность» при анализе с позиции общества в целом снижается до 1,789 млн руб./QALY и 1,472 млн руб./QALY соответственно. В то же время при одинаковом дисконтировании затрат и продолжительности жизни, равном 3,5% в год, затраты на 1 дополнительный год жизни и 1 QALY при анализе с позиции системы здравоохранения возрастают до 5,767 млн руб. и 3,696 млн руб. соответственно.

Таким образом, в настоящее время рутинная вакцинация детей 4-валентной вакциной против менингококковой инфекции в возрасте 9 и 12 мес. при принятых допущениях может рассматриваться как экономически приемлемое вмешательство.

В то же время необходимо отметить, что вакцинация детей первого года жизни против менингококковой инфекции 4-валентной вакциной характеризуется более низкой фармакоэкономической эффективностью, чем вакцинация взрослых граждан против пневмококковой инфекции, девочек-подростков против папилломавирусной инфекции и детей против ротавирусной инфекции и ветряной оспы [25 – 28].

С учетом того, что в РФ в 2020 г. родились 1 435 750 детей, нагрузка на бюджет системы здравоохранения при включении вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в Национальный календарь профилактических прививок при 90% охвате увеличится на 8,693 млрд руб. ежегодно. При этом доля инвестированных средств, которые могут вернуться в бюджет системы здравоохранения за 5 лет, составляет менее 1%. Вследствие этого

в случае включения рутинной вакцинации детей первого года жизни в Национальный календарь профилактических прививок представляется целесообразным обсуждение с производителями вакцины вопроса о снижении ее цены с учетом осуществляемой в настоящее время локализации производства на территории РФ.

Литература

1. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. Электронный ресурс https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (по состоянию на 15.07.2020)
2. Martín-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karahagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Overview and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2021 Sep 27;1-14. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663. Epub ahead of print. PMID: 34569453.
3. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, MacNeil JR. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Sep 25;69(9):1-41. doi: 10.15585/mmwr.nr6909a1. PMID: 33417592; PMCID: PMC7527029.
4. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther*. 2016 Jun;5(2):89-112. doi: 10.1007/s40121-016-0107-0. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27086142; PMCID: PMC4929086.
5. Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 May 3;12(5):1300-10. doi: 10.1080/21645515.2015.1136040. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26829877; PMCID: PMC4963074.
6. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarski E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11:774-83; PMID:22863608; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70180-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70180-1)
7. Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal serogroup A, C, W₁₃₅ and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *PLoS One*. 2013 May 31;8(5):e65036. doi: 10.1371/journal.pone.0065036. PMID: 23741448; PMCID: PMC3669019.
8. Stella-Silva N, Oliveira SA, Marzochi KB. [Meningococcal disease: comparison between clinical forms]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40: 304 – 10.
9. Особо опасная инфекция: прививка от менингита должна войти в НКПП Ремедиум // Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2020. – № 4 – 6. – С. 60 – 61.

10. Прохоров, Б.Б. Оценка стоимости статистической жизни и экономического ущерба от потерь здоровья / Б.Б. Прохоров, Д.И. Шамаков // Проблемы прогнозирования. — 2002. — № 3. — С. 125–135.
11. Wladysiuk M, Bebrysz M, Fedyna M, Haldas M, Rutkowski J, Jahnz-Rozyk K. Calculating indirect cost-differences caused by various approaches to unit costs. Results of move to work study (M2W) // ISPOR 6th Asia-Pacific Conference Beijing, China, September 6-9, 2014. PMS11
12. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1447828. doi: 10.1080/16549716.2018.1447828. PMID: 29564962; PMCID: PMC5930346.
13. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001 Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>.
14. Gulácsi L, Rotar AM, Niewada M, et al. Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ*. 2014;15:S13–S25.
15. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. — Электронный ресурс <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-e%60konomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennyih-preparatov-2017.pdf>
16. Ивахненко, О.И. Методы учета не прямых затрат в оценке технологий здравоохранения / О.И. Ивахненко, М.В. Авксентьева, Л.В. Максимова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2013. — №1. — С. 29–35.
17. Svendsen MB, Ring Kofoed I, Nielsen H, Schønheyder HC, Bodilsen J. Neurological sequelae remain frequent after bacterial meningitis in children. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):361-367. doi: 10.1111/apa.14942. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31325195.
18. Lyczko K, Borger J. Meningococcal Prophylaxis. 2021 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan —. PMID: 30726023.
19. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organisation; 2003.
20. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Time preference. In: Gold M, Siegel J, Russel L, Weinstein M, editors. *Cost-effectiveness Heal. Med*. New York, NY: Oxford University Press; 1996, p. 214-46.
21. Mathes T, Jacobs E, Morfeld J-C, Pieper D. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations—a comparative analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:371, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-13-371>.
22. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 2010;28:2356–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.035>.
23. Haacker M, Hallett TB, Atun R. On discount rates for economic evaluations in global health. *Health Policy Plan*. 2020 Feb 1;35(1):107-114. doi: 10.1093/heapol/czz127. PMID: 31625564.
24. Jit M, Mibei W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3788-94. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.084. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144897.
25. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек-подростков в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2017. — Т. 14, № 6. — С. 494–500.
26. Рудакова, А.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2017. — Т. 14, № 6. — С. 501–508.
27. Рудакова, А.В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 3. — С. 11–22.
28. Рудакова, А.В. Эффективность затрат на вакцинацию детей против ветряной оспы в Российской Федерации / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, № 3. — С. 114–119.

References

1. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2019 global summary. *Elektron-nyj resurs* https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (po sostoyaniyu na 15.10.2021
2. Martínón-Torres F, Taha MK, Knuf M, Abbing-Karahagopian V, Pellegrini M, Bekkat-Berkani R, Abitbol V. Evolving strategies for meningococcal vaccination in Europe: Over-view and key determinants for current and future considerations. *Pathog Glob Health*. 2021 Sep 27:1-14. doi: 10.1080/20477724.2021.1972663. Epub ahead of print. PMID: 34569453.
3. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, MacNeil JR. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Sep 25;69(9):1-41. doi: 10.15585/mmwr.rr6909a1. PMID: 33417592; PMCID: PMC7527029.
4. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther*. 2016 Jun;5(2):89-112. doi: 10.1007/s40121-016-0107-0. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27086142; PMCID: PMC4929086.
5. Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 May 3;12(5):1300-10. doi: 10.1080/21645515.2015.1136040. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26829877; PMCID: PMC4963074.
6. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, Kaczmarek E, Rajput K, Ramsay M, Christie D. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol* 2012; 11:774-83; PMID:22863608; [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70180-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70180-1)
7. Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal serogroup A, C, W₁₃₅ and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands. *PLoS One*. 2013 May 31;8(5):e65036. doi: 10.1371/journal.pone.0065036. PMID: 23741448; PMCID: PMC3669019.
8. Stella-Silva N, Oliveira SA, Marzochi KB. [Meningococcal disease: comparison between clinical forms]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007;40: 304–10.
9. Osobo opasnaya infekciya: privivka ot meningita dolzhna voiti v NKPP Remedium. *ZHurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tekhniki*. 2020. № 4-6. S. 60-61.
10. Prohorov B.B., SHmakov D.I. Ocenka stoimosti statisticheskoj zhizni i ekonomicheskogo ushcherba ot poter' zdorov'ya // Problemy prognozirovaniya. 2002. № 3. S. 125-135.
11. Wladysiuk M, Bebrysz M, Fedyna M, Haldas M, Rutkowski J, Jahnz-Rozyk K. Calculating indirect cost-differences

caused by various approaches to unit costs. Results of move to work study (M2W) // ISPOR 6th Asia-Pacific Conference Beijing, China, September 6-9, 2014. PMS11

12. Cameron D, Ubels J, Norström F. On what basis are medical cost-effectiveness thresholds set? Clashing opinions and an absence of data: a systematic review. *Glob Health Action*. 2018;11(1):1447828. doi: 10.1080/16549716.2018.1447828. PMID: 29564962; PMCID: PMC5930346.

13. Macroeconomics and health: Investing in health for economic development. Report of the commission on macroeconomics and health to the WHO [Internet]. Geneva; 2001 Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>.

14. Gulácsi L, Rotar AM, Niewada M, et al. Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ*. 2014;15:S13–S25.

15. Metodicheskie rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. *Elektronnyy resurs* <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2018/02/Metodicheskie-rekomendatsii-po-raschetu-zatrat-pri-provedenii-kliniko-ekonomicheskikh-issledovaniy-lekarstvennykh-preparatov-2017.pdf>

16. Ivahnenko O.I., Avksent'eva M.V., Maksimova L.V. Metody ucheta nepryamykh zatrat v ocenke tekhnologij zdravoohraneniya // *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2013. - №1. - S. 29-35.

17. Svendsen MB, Ring Kofoed I, Nielsen H, Schønheyder HC, Bodilsen J. Neurological sequelae remain frequent after bacterial meningitis in children. *Acta Paediatr*. 2020 Feb;109(2):361-367. doi: 10.1111/apa.14942. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31325195.

18. Lyczko K, Borger J. Meningococcal Prophylaxis. 2021 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan –. PMID: 30726023.

19. Tan-Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, et al. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organisation; 2003.

20. Lipscomb J, Weinstein MC, Torrance GW. Time preference. In: Gold M, Siegel J, Russel L, Weinstein M, editors. *Cost-effectiveness Heal. Med*. New York, NY:Oxford University Press; 1996, p. 214-46.

21. Mathes T, Jacobs E, Morfeld J-C, Pieper D. Methods of international health technology assessment agencies for economic evaluations—a comparative analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:371, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-13-371>.

22. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine* 2010;28:2356–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.035>.

23. Haacker M, Hallett TB, Atun R. On discount rates for economic evaluations in global health. *Health Policy Plan*. 2020 Feb 1;35(1):107-114. doi: 10.1093/heapol/czz127. PMID: 31625564.

24. Jit M, Mibe W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3788-94. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.084. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144897.

25. Rudakova A.V., Harit S.M., Lyalina L.V., Lisyanskaya A.S., Prochenko S.A., Miheeva I.V., Uskov A.N., Lobzin YU.V. Farmakoeconomicheskie aspekty vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii devochek-podrostkov v Rossijskoj Federacii // *Pediatricheskaya farmakologiya*. - 2017. - T. 14. № 6. S. 494-500.

26. Rudakova A.V., Harit S.M., Podkolzin A.T., Uskov A.N., Lobzin YU.V. Ocenka effektivnosti zatrat na vakcinaciyu detej 5-valentnoj vakcinoy protiv rotavirusnoj infekcii v Rossijskoj Federacii // *Pediatricheskaya farmakologiya*. - 2017. - T. 14. № 6. S. 501-508.

27. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin YU.V., Namazova-Baranova L.S., Avdeev S.N., Ignatova G.L., Kostinov M.P., Koroleva I.S., Polibin R.V., Fomin I.V.. Vakcinaciya vzroslykh protiv pnevmokokkovoj infekcii v Rossijskoj Federacii: social'nye i farmakoeconomicheskie aspekty // *Zhurnal infektologii*. - 2018. - T. 10. № 3. S. 11-22.

28. Rudakova A.V., Harit S.M., Babachenko I.V., Konovalova L.N., Rychkova S.V., Uskov A.N., Lobzin YU.V. Effektivnost' zatrat na vakcinaciyu detej protiv vetryanoj ospy v Rossijskoj Federacii // *Zhurnal infektologii*. 2021. T. 13. № 3. S. 114-119.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.фарм.н., профессор; e-mail: rudakova_a@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; e-mail: vilnitz@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; e-mail: kharit-s@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМ ПАЦИЕНТАМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ЦЕНТРЕ СПИД: ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

О.В. Кольцова

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

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

Psychological care for HIV-infected patients at the St. Petersburg AIDS Center: history and the present time

O.V. Koltsova

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

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

Резюме

Психологическое состояние людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, подвергается испытаниям от момента восприятия диагноза ВИЧ-инфекция до наступления ремиссии на фоне лечения. Для достижения реальной эффективности лечения ВИЧ-инфекции важно использовать не только потенциал современной фармакотерапии, не менее важно, чтобы все люди, живущие с вирусом иммунодефицита человека, получали психологическую помощь в преодолении трудностей, возникающих при ежедневном регулярном приеме лекарственных средств на протяжении всей жизни. Психологи, работающие в Центре СПИД, готовы и проводят кризисное консультирование, расширенное консультирование по вопросам приверженности лечению, психологическую диагностику для выявления нарушений, препятствующих началу и продолжению лекарственной терапии, психологическую коррекцию при срывах лечения. Применение традиционных психологических методов должно быть основано на знании особенностей заболевания и специфического лечения ВИЧ-инфицированных, которое в настоящее время приобретает в реальных клинических условиях. В статье обобщен многолетний опыт работы коллектива психологов Санкт-Петербургского Центра СПИД и представлена модель современной психологической помощи ВИЧ-инфицированным, основанной на знании особенностей заболевания, его профилактики и специфического лечения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, психологическая помощь, антиретровирусная терапия, приверженность медицинскому наблюдению и лечению.

Введение

Специалисты каждого российского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центра СПИД), отвечая на вызовы эпидемии, ежедневно осуществляют консультативно-диагностическую и лечебную де-

Abstract

The psychological state of people living with HIV is suffering from the moment when the diagnosis of HIV infection is perceived to the onset of remission during treatment. To achieve real effectiveness of HIV treatment, it is important to use not only the potential of modern pharmacotherapy, it is equally important that all people living with HIV receive psychological support in overcoming the difficulties arising from daily regular intake of drugs throughout their lives. Psychologists who are working at the AIDS Center are ready and conduct crisis counseling, extended counseling on adherence to treatment, psychological diagnostics to identify disorders which prevent the initiation and continuation of drug therapy, psychological correction in case of treatment interruptions. The use of traditional psychological methods should be based on knowledge of the characteristics of the disease and the specific treatment of HIV-infected people, which is currently being acquired in real clinical conditions. The article summarizes the many years of experience of the team of psychologists at the St. Petersburg AIDS Center and presents a model of modern psychological care for HIV-infected people based on knowledge of the characteristics of the disease, its prevention and specific treatment.

Key words: HIV infection, psychological counseling, antiretroviral therapy, adherence to medical supervision and treatment.

ятельность, обслуживают возрастающий поток пациентов, осваивают новую технику и технологии, назначают и корректируют обновляемые схемы антиретровирусной терапии (АРТ), контролируя их безопасность и эффективность. На фоне развития лечения ВИЧ-инфекции изменяются и задачи

психологической службы, которая, будучи вспомогательным звеном, в разных Центрах СПИД может быть представлена отдельными специалистами или целыми коллективами.

В 2021 г. отделу медицинской и социальной психологии Санкт-Петербургского Центра СПИД исполнилось 15 лет. Эта юбилейная дата обязывает проследить практическую и научную деятельность психологов на фоне эволюции профилактики и лечения ВИЧ-инфекции. О значении психологической адаптации ВИЧ-инфицированных медики заговорили почти сразу, как только заболевание «ВИЧ-инфекция» было выделено в отдельную нозологическую форму. Подходы к оказанию специализированной медико-психосоциальной помощи людям, живущим с ВИЧ (ЛЖВ), изменялись в процессе развития антиретровирусной терапии и расширения к ней доступа больных ВИЧ-инфекцией.

Объединение психологов в единую службу сделало возможным создание и внедрение в практику Центра СПИД психологических вмешательств на разных этапах диспансерного наблюдения и для различных категорий больных. В 2006 г. приказом главного врача Санкт-Петербургского Центра СПИД Е.Н. Виноградовой было создано отделение, первоначально названное отделением медико-психолого-социальной реабилитации и правовой помощи, как предлагалось в Приказе Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2005 г. № 757, позже оно было преобразовано в отдел медицинской и социальной психологии. Последнее название лучше отражает функции, выполняемые сотрудниками отдела, так как специалисты отдела оказывают психосоциальную помощь всем ВИЧ-инфицированным пациентам на разных этапах диспансерного наблюдения в Центре СПИД.

В клинике соматических заболеваний медицинская и социальная психология развиты в меньшей мере, чем в психиатрии и неврологии, что обусловлено недостаточной научной разработкой вопросов, связанных с влиянием соматических заболеваний на психику. В настоящее время для развития медицинской психологии как профессионального вида деятельности в соматической клинике наиболее важным является взаимообмен между врачами и психологами специфическими знаниями о заболеваниях, об особенностях их лечения. Использование теорий и методов социальной психологии в работе с ВИЧ-инфицированными имеет большое значение для изучения поведенческих особенностей, связанных с заболеванием, их влияния на снижение рисков инфицирования и противодействия дальнейшему распространению инфекции [1].

Цель исследования — обобщить и представить развитие подходов к оказанию психологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам

в Санкт-Петербургском Центре СПИД с учетом динамики развития современных возможностей медицины.

Этап до появления АРТ

Клинико-лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции, которая стремительно распространялась еще до появления АРТ, позволила увидеть, что ВИЧ-инфекция у разных людей прогрессирует с разной скоростью и величиной ущерба для здоровья. Также и психологические реакции у пациентов, получивших диагноз ВИЧ-инфекция, бывают разными. У многих из них развиваются чувства беспомощности, гнева, вины. Они нуждаются в кризисном консультировании и создании стимулов для дальнейшего обследования и медицинского наблюдения. Стигматизация ВИЧ-инфицированных, обусловленная страхом и низкой осведомленностью о заболевании окружающих и самих заболевших, может быть поводом к отвержению ЛЖВ со стороны сексуальных партнеров, близких родственников и друзей, что заставляет заболевших скрывать свой ВИЧ-статус и препятствует их обращению за медицинской помощью. Нераскрытый диагноз, неиспользование презерватива, неосведомленность о преимуществах медицинского наблюдения приводят к дальнейшему распространению ВИЧ/СПИДа. ВИЧ-инфицированные пациенты или не могут, или не умеют контролировать свое поведение, часто не понимают, что им необходимо изменить в привычном образе жизни, межличностных отношениях, чтобы не представлять опасности для передачи ВИЧ-инфекции своим партнерам [2]. Психологи вместе с врачами-эпидемиологами учат пациентов благоприятному раскрытию своего ВИЧ-статуса и с разрешения ЛЖВ предлагают консультирование их партнерам и родственникам.

Сотрудники Центра СПИД изо дня в день решают этические дилеммы в процессе консультирования, воспитывая в себе толерантность к наркозависимым, мужчинами и женщинами с нетрадиционной сексуальной ориентацией, лицам, оказывающими сексуальные услуги за деньги, чье поведение осуждается большей частью общества [3]. Совместно с юрисконсультами врачи и психологи включаются в защиту прав ВИЧ-инфицированных пациентов на получение социальной помощи [4, 5].

Помогая психологически адаптироваться к жизни с неизлечимым хроническим заболеванием, психологи консультируют по вопросам выработки навыков медицинского наблюдения, профилактики поведенческих рисков, использования презерватива в сексуальных контактах, в некоторых случаях — по вопросам профориентации или изменения профессиональной деятельности, если она несовместима с заболеванием.

На фоне отсутствия АРТ болезнь прогрессирует, возникают осложнения и снижение работоспособности, социальная дезадаптация. Для установления инвалидности медицинские психологи проводят экспериментально-психологическое обследование ВИЧ-инфицированных, которое необходимо для медико-социальной экспертизы (МСЭ). Результаты психодиагностики пациентов еще на этапе отсутствия АРТ помогли неврологу диагностировать у них степень энцефалопатии, выявлять и отслеживать динамику когнитивных нарушений на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции [6].

Психологическая помощь в кризисе и консультирование по вопросам здорового образа жизни и профилактики передачи ВИЧ-инфекции, этически обоснованное консультирование партнеров ВИЧ-инфицированных пациентов, помощь в раскрытии диагноза — все, что появилось в практике психологической работы с ВИЧ-инфицированными, пригодилось на следующих этапах, когда больные получили доступ к АРТ.

Этап ограниченной доступности АРТ

Осенью 2005 г. в Санкт-Петербурге появилась программа ГЛОБУС («Глобальное объединение усилий»), которая действовала в регионах, где выявлено много случаев инфицирования ВИЧ, и которая была направлена на распределение эффективной АРТ, в доступе к которой, однако, еще были ограничения.

Задачей врачей было предоставить лечение пациентам, в первую очередь с продвинутыми стадиями заболевания. Именно у таких ослабленных больных в самом начале АРТ часто развивались неблагоприятные явления (НЯ). Не имея представления о временном характере НЯ, не понимая, почему и сколько времени следует их терпеть, пациенты испытывали страх и сомнения в безопасности лечения для здоровья и жизни, что приводило к отказу от терапии и дальнейшему прогрессированию заболевания. Побочные эффекты от лекарств, необходимость выработки новых навыков (режима приема препаратов, визитов к врачу, регулярному обследованию), принятие изменений в укладе жизни (режим работы и отдыха, питание и сон) создавали у пациентов дискомфорт и тревогу. Чтобы больные соблюдали правила лечения (были приверженными АРТ), недостаточно наставлений о строгом соблюдении схемы АРТ. Многие исследования указывают на то, что пациенты усваивают необходимость соблюдения всех рекомендаций врача, если их знания основываются на внутренней мотивации, если их внимание фокусируется на понимании смысла соблюдения правил лечения, а во главу угла ставится полезность терапии для сохранения здоровья и жизни [7]. В беседе с психологом зачастую выявляются явные или скры-

тые причины несогласия с лечением, что связано с отрицанием факта необходимости АРТ и даже с неприятием самого диагноза «ВИЧ-инфекция». Первичное несогласие, возникающее до начала АРТ, чаще наблюдается у пациентов, у которых отсутствует критическое отношение к своему заболеванию. Ведущим методологическим подходом при подготовке к лечению является образовательная модель, целью которой является повышение уровня знаний больного о ВИЧ-инфекции, что, в свою очередь, улучшает взаимопонимание между пациентом и лечащим врачом. Для создания у пациентов внутренней мотивации соблюдения рекомендаций врача психологи дополнительно используют такие техники, как побуждающее расспрашивание, активное выслушивание, использование открытых вопросов, избегание обвинений, доводы за и против альтернативного образа действий и др. Некоторые пациенты после консультаций врача и психолога все же откладывают начало терапии, занимая позицию «осознанного нон-комплаенса», т.е. осознанного отказа пациента от рекомендуемого врачом лечения, основанного на взвешивании альтернатив за и против, ориентируясь на динамику показателей анализов крови. Консультирование по вопросам приверженности АРТ при срыве начатого лечения (вторичное несогласие), причинами которого является возникновение негативной симптоматики либо социальные проблемы, проводится индивидуально.

К категории больных, кому АРТ настоятельно рекомендуется и предоставляется в первую очередь, входят беременные женщины, так как применение противовирусных препаратов является эффективной профилактической мерой передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Психологический кризис женщин, получивших диагноз «ВИЧ-инфекция» во время беременности, чаще всего связан с тревогой в отношении влияния ВИЧ-инфекции и антиретровирусных препаратов на здоровье будущего ребенка, страхом раскрытия своего диагноза мужу/партнеру, близким родственникам. На фоне ограниченного доступа к терапии 95% беременных женщин начинали АРТ в связи с беременностью. Проблема заключалась в том, что многие пациентки не удерживались на терапии после родов, так как воспринимали терапию только как профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, после рождения которого фокусировали все внимание на выполнении своих социальных функций, игнорируя проблемы со здоровьем [8]. Групповое консультирование ВИЧ-инфицированных пациентов («Школа здоровья») психологи первоначально проводили для беременных женщин, начиная с 2010 г. На занятиях «Школы здоровья» для ВИЧ-инфицированных беременных психологи обращают внимание не

только на принятие женщинами всех аспектов заболевания и трехэтапной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, но также на их ожидания от собственного длительного наблюдения и лечения в Центре СПИД после родов.

В связи с возрастающим потоком ВИЧ-инфицированных в Центре СПИД и необходимостью большего охвата психологическим консультированием всех пациентов, начинающих АРТ, наряду с индивидуальными консультациями, было организовано групповое психологическое консультирование «Школа Приверженности АРТ», которое, по сравнению с врачебными консультациями, имело расширенный характер, так как включало поведенческие, межличностные и социальные аспекты приверженности лечению. Помимо информационного компонента, групповое обсуждение включает обмен опытом и мнениями пациентов между собой, что дает возможность его участникам убедиться в индивидуализированном подходе врачей к каждому пациенту при назначении АРТ.

Этап доступности АРТ всем ЛЖВ

Наступило время, когда АРТ может получить каждый человек, живущий с ВИЧ. Врачи рекомендуют начинать ее сразу, как только у человека выявляется ВИЧ-инфекция. Чем раньше человек начинает лечение, тем легче проходит период адаптации к лечению, реже или с меньшей интенсивностью проявляются НЯ. Кроме того, подавленная вирусная нагрузка снижает риски передачи ВИЧ-инфекции сексуальному партнеру и ребенку практически до нуля.

Для эффективной терапии врач и пациент должны придерживаться следующих принципов [9]:

- добровольность – осознанное участие пациента в принятии решения о начале лечения и его проведении, основанное на понимании преимуществ АРТ и связанных с ней проблем, выраженное информированным согласием;

- своевременность – как можно более раннее начало АРТ, особенно при неотложных показаниях к ней;

- адекватность – тщательный выбор лекарственных препаратов с подбором оптимального для данного конкретного пациента их сочетания на основании существующих рекомендаций;

- непрерывность – постоянный прием АРТ.

Важнейшим компонентом успеха АРТ является психологическая подготовка пациента, неотъемлемая часть которой – консультирование по вопросам приверженности к лечению и рисков ее снижения, противопоказаний и осложнений планируемой терапии [9].

Проблема доступа ВИЧ-инфицированных к лечению – обеспечить терапией всех нуждающихся

в ней – на современном этапе решена. Мониторинг приверженности лечению показал, что интервенции по развитию информированности и осознанности у пациентов с ВИЧ для своевременного начала АРТ и поддержания ее непрерывности должны быть направлены не только на формирование мотивации к лечению ВИЧ-инфекции, но и на лечение сопутствующих соматических и психических расстройств, не ограничиваясь только их выявлением [10]. Если среди причин отказа от терапии пациенты называют необходимость госпитализации для лечения сопутствующего заболевания, зависимость от наркотиков или алкоголя, проблемы проживания и другие жизненные трудности, ему предлагают социально-психологическое сопровождение. Эта форма координированной помощи, так называемый «кейс-менеджмент», ориентирована на индивидуальные потребности пациента, основана на совмещении одновременного обслуживания больного в медицинских, социальных и других учреждениях. Такая форма используется для сложных случаев, так как способствует адаптивному выживанию пациентов с сочетанием двух и более хронических заболеваний и находящихся в сложной жизненной ситуации [11, 12]. Роль координатора комплексной помощи (кейс-менеджера) зачастую берет на себя психолог или специалист по социальной работе. В настоящее время работу, связанную с индивидуальным сопровождением ВИЧ-инфицированных, обеспечивают специалисты социальных районных служб и общественных организаций.

Работа команды психологов позволяет распределять силы каждого сотрудника путем переключения с одного вида деятельности на другой. В настоящее время психологи Санкт-Петербургского Центра СПИД ежедневно проводят индивидуальные и групповые консультации. Групповые консультации закреплены по конкретным дням недели: по понедельникам – групповое консультирование «Школа приверженности АРТ» в формате онлайн, по вторникам – «Тренинг жизнестойкости и оптимизма» для взрослых, направленный на преодоление последствий стигматизации [13], по средам – «Школа для ВИЧ+ беременных» онлайн [14], по четвергам – расширенная «Школа приверженности АРТ» в Центре СПИД (офлайн), по пятницам – группа для подростков. Психодиагностический скрининг позволяет адекватно и своевременно предложить психологическую коррекцию с учетом специфики нарушений при ВИЧ-инфекции. В процессе диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных психодиагностика, направленная на выявление нейрокогнитивных нарушений или проблем эмоционального состояния (тревоги, депрессии, соматизации), может быть использована как для оптимизации медицин-

ских вмешательств (адекватного подбора схемы лечения), так и для задач дифференцированной психологической помощи (как мишени для психокоррекции). На фоне лечения ВИЧ-инфекции многие проблемы со здоровьем разрешаются, поэтому комплексная психодиагностика с целью медико-социальной экспертизы при установлении инвалидности назначается только в случаях, когда на фоне АРТ не удалось достичь восстановления здоровья и трудоспособности.

На рисунке представлена модель оказания психологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам при динамическом диспансерном наблюдении в Центре СПИД.

Заключение

Психологические вмешательства формируются вслед за развитием клинико-диагностической и лечебной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией. Каждый этап, связанный с расширением доступа и внедрением новых схем АРТ, улучшением качества терапии, давал стимулы для развития подходов к оказанию психологической помощи ВИЧ-инфицированным пациентам. ВИЧ-инфекция является хроническим заболеванием, а ее лечение — пожизненным. Психологи прошли вместе с врачами все исторические этапы развития АРТ, и все

наработанные формы психологической помощи остаются актуальными для ВИЧ-инфицированных пациентов в процессе динамического многолетнего диспансерного наблюдения.

Надеемся, что описание практического опыта психологов Санкт-Петербургского Центра СПИД вдохновит врачей-инфекционистов чаще направлять ВИЧ-инфицированных пациентов к психологу. Возможно, психологи, работающие в других Центрах СПИД, найдут наш опыт полезным для себя и представят собственную модель психологической помощи.

Литература

1. Кольцова, О.В. Психосоциальное консультирование при тестировании на вирус иммунодефицита человека: на что обратить внимание? / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова, О.С. Кутукова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — 2020. — № 27 (3). — С. 65–71.
2. Шаболтас, А.В. Базовые принципы и компоненты эффективных технологий превенции ВИЧ-инфекции / А.В. Шаболтас [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2018. — Т. 10, № 1. — С. 92–102.
3. Незнанов, Н.Г. Психологические установки и толерантность медицинского персонала в работе с ВИЧ-инфицированными людьми / Н.Г. Незнанов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 28–40.
4. Кольцова, О.В. Роль социального работника в оказании паллиативной помощи при ВИЧ/СПИДе / О.В. Кольцова. — М.: РОО «СПИД-инфосвязь», 2007. — 96 с.



Рис. Психологическая помощь пациентам с ВИЧ на современном этапе

5. Кольцова, О.В. Социальная поддержка ВИЧ-инфицированных детей — опыт Санкт-Петербургского центра СПИД / О.В. Кольцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 84—87.
6. Пархоменко, С.И. Диагностика ВИЧ-индуцированных неврологических расстройств в диспансерных условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Пархоменко. — СПб., 2004.
7. Общие и частные вопросы медицинской профилактики / под ред. К.Р. Амлаева, В.Н. Муравьевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 512 с.
8. Кольцова, О.В. Беременные ВИЧ-инфицированные женщины: что изменилось за десятилетие / О.В. Кольцова, А.Г. Ханевская // Дети. Общество. Будущее : Сборник научных статей по материалам III Конгресса «Психическое здоровье человека XXI века». — М., 2020. — С. 254—256.
9. ВИЧ-инфекция и СПИД : клинические рекомендации / под ред. В.В. Покровского. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 160 с.
10. Кольцова, О.В. Психологические трудности пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, при подготовке к антиретровирусной терапии / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова, В.Ю. Рыбников // Журнал инфектологии. — 2019. — Т.11, № 4. — С. 85—91.
11. Шаболтас, А.В. Вопросы эпидемиологии и организации службы индивидуализированный кейс-менеджмент для потребителей инъекционных наркотиков, нуждающихся в ВААРТ / А.В. Шаболтас // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 87—94.
12. Кольцова, О.В. Потребность в психологическом сопровождении у пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека и вирусом гепатита С, в процессе противовирусной терапии гепатита / О.В. Кольцова, Ю.В. Сухарева, Д.А. Гусев // Вестн. психотерапии. — 2018. — № 67 (72). — С. 118—130.
13. Савченко, Г.Н. Тренинг жизнестойкости для ВИЧ-инфицированных женщин / Г.Н. Савченко, О.В. Кольцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 111—119.
14. Кольцова, О.В. Психологическое интернет-консультирование ВИЧ-инфицированных беременных женщин / О.В. Кольцова, Ю.В. Сухарева // Вестн. психотерапии. — 2021. — № 77 (82). — С. 70—83.
2. Schaboltas A.V., Pybnikov V.Yu., Granovskaya R.M., Rassokhin V.V. Basovye principy i komponenty effektivnykh tekhnologii prevencii // VIČ-infekciâ i immunosupressii. 2018;10(1): 92-102. (In Russ.)
3. Neznanov N.G., Khalesova N.B., Koltsova O.V., Selyutina E.V., Pogodina S.A., Linec Yu.P., Emel'yanova O.V., Lipskaya E.V., Belyakov N.A. Psikhologicheskie ustanovki i tolerantnost' medicinskogo personala v rabote s VIČ-inficirovannymi lyud'mi // VIČ-infekciâ i immunosupressii. 2015;7(4):28-40. (In Russ.)
4. Koltsova O.V. Rol' sozial'nogo rabotnika vokasanii palliativnoy pomoschi pri VIČ /SPID. ROO "SPID-infosvyas". 2007, 96 s. (In Russ.)
5. Koltsova O.V. Social'naya podderzhka VIČ-inficirovannykh detey — opyt Sankt-Peterburgskogo centra SPID // VIČ-infekciâ i immunosupressii. 2011; 3(2):84-87. (In Russ.)
6. Parkhomenko S.I. Diagnostika VIČ-inducirovannykh nevrologicheskikh rasstroivstv v dispansernykh usloviyakh. — Avtoref. dis.... kand.med.nauk. — SPb.- 2004. (In Russ.)
7. Obschie i chastnye voprosy medicinskoj profilaktiki / pod red. K.P. Amlaeva, V.N. Muravyovoy. — M.:GEOTAR-Media, 2008. 520 s. (In Russ.)
8. Koltsova O.V., Khanevskaya A.G. Beremennye VI-inficirovannye zhenschiny: chto izmenilos' za desyatiletie / Deti. Obschestvo. Budushee. Sbornik nauchnykh statey po materialam III Kongressa "Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka". Moskva, 2020. S. 254-256. (In Russ.)
9. VIČ-inficiya i SPID: klinicheskie rekomendacii / pod red. V.V. Pokrovskogo. — 4-e izd., pererab. i dop. — M.: GEOTAR-Media, 2019. 160 s. (In Russ.)
10. Koltsova O.V., Safonova P.V., Rybnikov V.Yu. Psikhologicheskie trudnosti pacientov, inficirovannykh virusom immunodeficitâ cheloveka, pri podgotovke k antiretrovirusnoy terapii // Zhurnal infektologii. 2019;11(4):85-91. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-85-91 (In Russ.)
11. Shaboltas A.V. Voprosy epidemiologii i organisacii sluzhby individualizirovanniy keis-menedzhment dlia potrebitelei in'ekcionnykh narkotikov, nuzhdayasichsya v VAART // VIČ-infekciâ i immunosupressii. 2014; 6(2):87-94. (In Russ.)
12. Koltsova O.V., Suchareva Yu.V., Gusev D.A. Potrebnost' v psikhologicheskom soprovozhdenii u pacientov, koinficirovannykh virusom immunodeficitâ cheloveka i virusom gepatita C, v processe protivovirusnoy terapii gepatita // Vestn. psikhoterapii. 2018; 67(72). S.118-130. (In Russ.)
13. Savchenko G.N., Koltsova O.V. Trening zhiznesteikosti dlya VIČ-inficirovannykh zhenshhin // VIČ-infekciâ i immunosupressii. 2020;12(3):111-119. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-3-111-119>
14. Koltsova O.V., Sukhareva Yu.V. Psihologicheskoe internetkonsultirovanie VICh-inficirovannykh beremennykh zhenshhin. Vestnik psikhoterapii. 2021. N 77. Pp. 70—83. (In Russ.)

References

1. Koltsova O.V., Safonova P.V., Kutukova O.S. Psikhosocial'noe konsul'tirovanie pri testirovanii na virus immunodeficitâ cheloveka: na chto obratit' vnimanie? // Uchyonye zapiski SpbGMU im. akad. I.P. Pavlova. 2020;27(3):65—71. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-3-65-71. (In Russ.)

Автор:

Кольцова Ольга Владимировна — заведующая отделом медицинской и социальной психологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, доцент кафедры общей и клинической психологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к. психол. н.; e-mail: ovkoltsova@yandex.ru

ДЕБЮТ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МИАСТЕНИИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Т.М. Алексеева¹, П.Ш. Исабекова¹, М.П. Топузова¹, Н.В. Скрипченко^{2,3}

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

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19)

T.M. Alekseeva¹, P.Sh. Isabekova¹, M.P. Topuzova¹, N.V. Skripchenko^{2,3}

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

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особое внимание исследователей и врачей привлекает факт развития различных иммуноопосредованных неврологических осложнений после перенесенной вирусной инфекции. Было обнаружено, что SARS-CoV-2 обладает способностью вызывать гиперстимуляцию иммунной системы, тем самым инициируя развитие аутоиммунных заболеваний. В статье описан клинический случай дебюта генерализованной миастении с тимомой у пациента после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ключевые слова: миастения, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тимома, аутоиммунные заболевания.

Введение

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) все чаще появляются сообщения о развитии различных аутоиммунных заболеваний у пациентов после перенесенной инфекции. В настоящее время накопленные данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 обладает способностью вызывать гиперстимуляцию иммунной системы, что приводит к синтезу различных аутоантител [1]. Существует несколько механизмов, посредством которых вирусные патогены могут инициировать аутоиммунные заболевания. Наиболее часто упоминаются и являются общепризнанными следующие механизмы: молекулярная мимикрия, распространение и доступность криптических эпитопов, активация в присутствии «свидетеля».

Молекулярная мимикрия представляет собой структурное сходство между собственными

Abstract

Development of various immune-mediated neurological complications after a viral infection is of particular interest to medical society during a pandemic of COVID-19. It was found that SARS-CoV-2 has the ability to cause hyperstimulation of the immune system, thereby initiating developing of autoimmune diseases. The article describes a clinical case of new onset of generalized myasthenia gravis with thymoma in a patient after previous COVID-19.

Key words: myasthenia gravis, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, thymoma, autoimmune diseases.

тканями организма и чужеродными белковыми патогенами, которые вызывают активацию перекрестно реактивных Т- и/или В-клеток [2]. Моноклональные антитела против шипового белка и нуклеопротеина SARS-CoV-2 могут перекрестно реагировать с различными тканевыми белками [3]. Таким образом, молекулярное сходство между вирусными и человеческими белками существует, но клиническое значение этого феномена требует дальнейшего изучения. Распространение эпитопов является еще одним механизмом возникновения аутоиммунного ответа, который развивается после высвобождения новых собственных антигенов, образующихся при воспалении. Убедительные доказательства патологической роли распространения эпитопов имеются при экспериментальной аутоиммунной миастении. [4] Иммунный ответ на патоген или сам патоген может вызвать лизис ткани, и высвободившиеся новые антигены

поглощаются антиген-презентирующими клетками, которые обеспечивают вторичный иммунный ответ [5]. Также аутоиммунный ответ может распространиться на криптоэпитоп, который становится доступным иммунной системе только в результате протеолиза антигенов, или на другой антиген той же ткани-мишени. Активация в присутствии «свидетеля» — это механизм, который включается, когда вирус инфицирует клетки потенциальной ткани-мишени аутоиммунного процесса или соседней ткани. В месте локализации патогена возникает очаг воспаления, в котором находится множество иммунокомпетентных клеток. Среди них могут оказаться предшествующие Т- и В-лимфоциты, специфичные к аутоантигенам потенциальной ткани-мишени аутоиммунного процесса [6]. Аутореактивные Т- и В-клетки подвергаются активации антиген-независимым образом, влияя на развитие аутоиммунной реакции [5].

Коронавирусы содержат самую длинную одноцепочечную РНК из существующих в природе, а геном SARS-CoV-2 состоит примерно из 30 000 нуклеотидов. Сложный транскриптом вируса SARS-CoV-2 из-за его прерывистой транскрипционной и рекомбинационной активности может еще больше усиливать его способность взаимодействовать с иммунной системой и вызывать аутоиммунные реакции [7].

Следует отметить, что недавно проведенные исследования в Италии выявили связь между аллелями HLA-DRB1 * 15: 01, HLA-DQB1 * 06: 02 и HLAB * 27: 07 и развитием тяжелого течения COVID-19 [8], а каждый из этих аллелей, как известно, связан с развитием аутоиммунной патологии. Таким образом, возможно, экспрессия вышеуказанных аллелей главного комплекса гистосовместимости у пациентов с COVID-19 может определять повышенный риск развития иммуноопосредованных заболеваний после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В патогенезе аутоиммунных заболеваний, помимо В-клеточного ответа, рассматривается дисбаланс между Т-хелперами 17 (Th-17) и регуляторными Т-клетками (Treg) [9]. Известно, что Т-клетки играют ключевую роль в поддержании самотолерантности и регуляции иммунного ответа, преимущественно за счет подавления эффекторных Т-клеток. Интересно, что характерной иммунологической особенностью пациентов с аутоиммунными заболеваниями, включая миастению гравис, является снижение количества и дисфункция Treg клеток, что позволяет предположить, что аутоиммунное состояние может быть связано с дефектными Treg [10]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 также наблюдается значительное снижение уровня периферических Treg по сравнению с уровнем Treg пациентов с легкой степенью поражения [11].

На протяжении продолжающегося периода пандемии у пациентов с COVID-19 был описан широкий спектр иммуноопосредованных неврологических осложнений [12]. Как известно, синдром Гийена — Барре (СГБ) является типичным постинфекционным осложнением, при котором более 2/3 пациентов сообщают о симптомах инфекций дыхательных путей или пищеварительного тракта в течение 6 недель до начала заболевания [13].

В настоящее время в литературе описано 7 случаев аутоиммунной миастении, развившейся после перенесенной коронавирусной инфекции. У 5 пациентов развилась генерализованная форма миастении, у 2 пациентов — глазная. Симптомы миастении в среднем развивались в сроки от 5 дней до 8 недель от момента появления первых признаков инфекции. Клиническая симптоматика миастении у этих пациентов была представлена глазными симптомами (птоз, диплопия), бульбарными нарушениями (дисфония, дизартрия), патологической утомляемостью и слабостью мышц проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. Повышенный титр антител к ацетилхолиновым рецепторам (АХР) был выявлен у 5 пациентов, у остальных (2 человека) были обнаружены антитела к мышечной специфической тирозинкиназе (MuSK). Бульбарные симптомы преобладали у пациентов с MuSK-позитивной миастенией. Патологии вилочковой железы у этих пациентов авторами не было выявлено. Лечение включало антихолинэстеразные препараты (пиридостигмин), глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон), цитостатические средства (азатиоприн), а также плазмаферез (ПА) и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). На фоне проводимой терапии у всех пациентов наблюдалась положительная динамика [14–18].

Клиническое наблюдение

Мужчина, 52 лет, обратился Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. В.А. Алмазова с жалобами на птоз, слабость в руках и ногах, повышенную утомляемость. Данные жалобы беспокоят с октября 2020 г.

Из анамнеза известно, что за несколько месяцев до появления первых жалоб (в июне 2020 г.) он перенес новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) средней степени тяжести. Заболевание сопровождалось воспалительными изменениями в крови в виде лейкоцитоза — $15,68 \times 10^9/\text{л}$ ($4 - 10 \times 10^9/\text{л}$), СРБ — $380,7 \text{ мг/л}$ ($< 5 \text{ мг/л}$), ферритин — $819,8 \text{ нг/мл}$ ($30 - 300 \text{ нг/мл}$), ИЛ-6 — $14,82 \text{ пг/мл}$ ($< 7 \text{ пг/мл}$), а также изменениями показателей коагулограммы: Д-димер — $1,21 \text{ мкг/мл}$ ($< 0,5 \text{ мкг/мл}$), фибриноген — $9,87 \text{ г/л}$ ($2 - 4 \text{ г/л}$). По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки от 24.06.2020 г. — двусто-

ронная интерстициальная пневмония с поражением легочной ткани по типу «матового стекла» до 50%. Однако, по данным молекулярно-биологических исследований от 10, 15 и 20 июня, вирус не идентифицирован. Проводилась антибактериальная, противовирусная и симптоматическая терапия в соответствии с Временными методическими рекомендациями 7 версии (от 03.06.2020 г.) [19]. В респираторной поддержке пациент не нуждался и был выписан 25.06.2020 г. с положительной динамикой в удовлетворительном состоянии.

В октябре возникли повышенная утомляемость, птоз справа, слабость жевательной мускулатуры, слабость в мышцах плечевого пояса и в проксимальных отделах ног, затруднения при ходьбе. При первом обращении за медицинской помощью был выставлен диагноз — последствия перенесенной коронавирусной инфекции, неврастения, гиперстеническая форма, клинически выраженная тревога. Были назначены адаптол и пентоксифиллин, но должного эффекта от лечения отмечено не было.

Согласно рекомендациям после выписки, пациент повторно выполнил МСКТ органов грудной клетки в декабре 2020 г., по результатам которой было выявлено образование в области нижнего этажа переднего средостения, хронический бронхит, буллезная эмфизема, пневмофиброз. Пациенту было рекомендовано обратиться к торакальному хирургу.

В связи с тем, что слабость в мышцах конечностей постепенно нарастала, пациент в январе 2021 г. повторно обратился за медицинской помощью к неврологу, по данным клинико-неврологического обследования была заподозрена генерализованная миастения гравис, назначены серологическое исследование с определением антител к АХР и скелетным мышцам и электронейромиография. В качестве терапии был назначен пиридо-стигмина бромид 60 мг в сутки, на фоне которого пациент отмечал положительную динамику — повысилась толерантность к физическим нагрузкам, выросла сила в руках и ногах, сохранились лишь легкая слабость в жевательных мышцах, птоз, который возникал периодически в вечернее время.

По данным электронейромиографии при ритмической стимуляции лицевого нерва зарегистрирован декремент до 41%, положительный симптом постизометрического облегчения и истощения. По результатам серологического анализа от 08.02.2021 г. отмечался повышенный титр антител к АХР (15,63 нмоль/л; $N < 0,45$), а также к скелетным мышцам, IgG (320 нмоль/л; $N < 20$). На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, положительного ответа на ингибиторы холинэстеразы, в также данных лабораторной и инструментальной диагностики был установлен диагноз генера-

лизованной миастении, MGFA 3A. Рекомендовано продолжить прием пиридо-стигмина бромид в дозе 120 мг в сутки.

В связи с выявленным новообразованием в области переднего средостения 02.04.2021 г. была проведена видеоторакоскопическая тимэктомия. При гистологическом исследовании новообразования от 26.04.2021 г. определена высокодифференцированная тимома АВ типа (WHO) (Suster & Moran). Послеоперационное течение протекало без осложнений.

В послеоперационном периоде миастенические симптомы значительно регрессировали, сохранялась умеренная слабость в круговых мышцах глаза, легкая слабость в грудных и лопаточных мышцах до 4 баллов, уступчивость в проксимальных отделах нижних конечностей, сохранялась патологическая мышечная утомляемость в ногах. На основании жалоб, анамнеза и данных лабораторной и инструментальной диагностики выставлен диагноз генерализованной миастении, серопозитивной по АChR-Ab, класс IIA по MGFA. Было рекомендовано продолжать прием калимина, 60 мг по 1 таблетке 2 раза в день. При контрольном осмотре в динамике через 3 месяца отмечалась положительная динамика: сохранялась лишь умеренная слабость в круговых мышцах глаза, в остальных группах мышц сила полная. Рекомендовано продолжать текущую терапию и наблюдение в динамике.

Обсуждение

Несмотря на то, что в представленном клиническом наблюдении у пациента вирус SARS-CoV-2 не был идентифицирован, на основании Временных методических рекомендаций 7 версии (от 03.06.2020 г.), с учетом жалоб, анамнеза, клинических проявлений и данных инструментальных методов исследования данный случай классифицируется как вероятный (клинически подтвержденный) случай COVID-19.

Представленное клиническое наблюдение развития генерализованной миастении через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) может свидетельствовать о влиянии вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему с активацией механизмов аутоагрессии. На основании имеющихся наблюдений в период пандемии COVID-19 развитие посткоронавирусных иммуноопосредованных осложнений и заболеваний возникает, как правило, в первые 2 недели инфекционного процесса либо на поздней постинфекционной стадии [20]. Такое временное распределение развития иммуноопосредованных осложнений на разных стадиях инфекции SARS-CoV-2 предполагает участие различных патогенетических механизмов, запускаемых общим вирусным агентом.

В описываемом случае миастения дебютировала спустя 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19, что может свидетельствовать о способности вируса SARS-CoV-2 индуцировать патологический иммунный ответ не только в период острого инфекционного вирусного заболевания, но и в постковидном периоде. Развитие аутоиммунного заболевания (генерализованной миастении после перенесенной инфекции COVID-19) представляет собой скорее результат патологических реакций и нарушения регуляции деятельности иммунной системы вследствие развившегося воспалительного каскада и активации иммунной системы, вызванных вирусом, чем прямое воздействие вируса. Однако более детально механизмы влияния вируса SARS-CoV-2 на иммунную систему в разные периоды от момента острой вирусной инфекции еще предстоит изучить.

Заключение

В настоящее время в мире отмечается рост числа сообщений о новых случаях неврологических осложнений, связанных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которые развиваются как во время острой фазы инфекционного заболевания, так и в постинфекционном периоде. Но полный клинический спектр и частота неврологических проявлений, связанных с COVID-19, факторы риска и механизмы развития посткоронавирусных осложнений до сих пор остаются недостаточно изученными. Представленный клинический случай не исключает причинно-следственную связь между перенесенным инфекционным заболеванием (клинически подтвержденным) и развитием миастении через 3 месяца после острого заболевания. Известно, что после перенесенной COVID-19 может развиваться мультисистемный воспалительный синдром, в генезе которого рассматриваются и синдром активации макрофагов, и гипервоспалительная реакция, и иммуноопосредованный синдром, спровоцированный вирусом [21]. Однако сроки развития аутоиммунных состояний после COVID-19 чрезвычайно разнятся по данным различных авторов от 1 мес. до 6 мес. и более [22]. В этой связи развитие миастении через 3 и более месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) возможно, что и подтверждает данное клиническое наблюдение. Актуальным представляется вопрос о тактике диспансерного мониторинга реконвалесцентов COVID-19. Проблема профилактики, ранней диагностики и лечения посткоронавирусных неврологических осложнений требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Electronic resource] / Ruan Q. [et al.] // *Intensive Care Medicine*. — 2020. — Vol. 46, № 5. — P. 846-848.
2. Rojas M. Molecular mimicry and autoimmunity [Electronic resource] / M. Rojas [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. — 2018. — Vol. 95. — P. 100-123.
3. Vojdani A. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases [Electronic resource] / Vojdani A., Kharrazian D. // *Clinical Immunology*. — 2020. — Vol. 217. — P. 108480.
4. Vanderlugt C. L. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy [Electronic resource] / Vanderlugt C.L., Miller S.D. // *Nature Reviews Immunology*. — 2002. — Vol. 2, № 2. — P. 85-95.
5. Ercolini A. M. The role of infections in autoimmune disease [Electronic resource] / Ercolini A.M., Miller S.D. // *Clinical & Experimental Immunology*. — 2009. — Vol. 155, № 1. — P. 1-15.
6. Киселева, Е.П. Молекулярные механизмы иницирования и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами / Е.П. Киселева [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2021. — № 20 (1). — С. 99–113.
7. Kim D. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome [Electronic resource] / Kim D. [et al.] // *Cell*. — 2020. — Vol. 181, № 4. — P. 914-921.
8. Català A. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study [Electronic resource] / Català A. [et al.] // *Dermatologic Therapy*. — 2020. — Vol. 33, №6.
9. Cao Y. Autoreactive T Cells from Patients with Myasthenia Gravis Are Characterized by Elevated IL-17, IFN- γ , and GM-CSF and Diminished IL-10 Production [Electronic resource] / Cao Y. [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2016. — Vol. 196, № 5. — P. 2075-2084.
10. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia [Electronic resource] / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol*. — 2010. — Vol. 40, №6. P. 1577–1589.
11. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W. [et al.] // *Cell Mol Immunol*. — 2020. — Vol. 17. P. 650–652.
12. Romero-Sanchez C.M. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry / Romero-Sanchez C.M. [et al.] // *Neurology*. — 2020. — Vol. 95. P. 1060–1070.
13. Willison H.J. Guillain-Barré syndrome / Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. // *Lancet*. — 2016. — Vol. 13, №388. P. 717-727.
14. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S., Daimee M., Sultan S. // *J Neurol*. — 2021. — Vol. 268, №8. P. 2690-2696.

15. Huber M. Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient [Electronic resource] / Huber M. [et al.] // *Front Neurol.* — 2020. — Vol. 6, №11.

16. Restivo D.A. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection / Restivo D.A., Centonze D., Alesina A., Marchese-Ragona R. // *Ann Intern Med.* — 2020. — Vol. 15. P. 1027-1028.

17. Muhammed L. MuSK Antibody-Associated Myasthenia Gravis With SARS-CoV-2 Infection: A Case Report / Muhammed L., Baheerathan A., Cao M., Leite M.I., Viegas S. // *Ann Intern Med.* — 2021 — Vol. 12. P. 1298.

18. Assini A. Myasthenia gravis associated with anti-MuSK antibodies developed after SARS-CoV-2 infection / Assini A. [et al.] // *Eur J Neurol.* — 2021 — Vol. 28. P. 3537-3539.

19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (03.06.2020)

20. Diorio C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 / Diorio C. [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2020. Vol. 130. P. 5967–5975.

21. Consiglio C.R. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 / Consiglio C.R. [et al.] // *Cell.* — 2020. Vol. 183. P. 968-981.

22. Лобзин, Ю.В. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2021. — Т. 13, №1. — С. 13–21.

References

1. Ruan Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Electronic resource] / Ruan Q. [et al.] // *Intensive Care Medicine.* — 2020. — Vol. 46, № 5. — P. 846-848.

2. Rojas M. Molecular mimicry and autoimmunity [Electronic resource] / M. Rojas [et al.] // *Journal of Autoimmunity.* — 2018. — Vol. 95. — P. 100-123.

3. Vojdani A. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases [Electronic resource] / Vojdani A., Kharrazian D. // *Clinical Immunology.* — 2020. — Vol. 217. — P. 108480.

4. Vanderlugt C. L. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy [Electronic resource] / Vanderlugt C.L., Miller S.D. // *Nature Reviews Immunology.* — 2002. — Vol. 2, № 2. — P. 85-95.

5. Ercolini A. M. The role of infections in autoimmune disease [Electronic resource] / Ercolini A.M., Miller S.D. // *Clinical & Experimental Immunology.* — 2009. — Vol. 155, № 1. — P. 1-15.

6. Kiseleva E.P. Molekulyarny'e mexanizmy' iniciirovaniya i modulyacii autoimmunnoho processa mikroorganizmami / Kiseleva E.P., Mixajlopulo K.I., Novik G.I. // *Voprosy' gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii.* — 2021. — Т. 20, №1. — С. 99-113 (in Russian).

7. Kim D. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome [Electronic resource] / Kim D. [et al.] // *Cell.* — 2020. — Vol. 181, № 4. — P. 914-921.

8. Català A. Maculopapular eruptions associated to COVID-19: A subanalysis of the COVID-Piel study [Electronic resource] / Català A. [et al.] // *Dermatologic Therapy.* — 2020. — Vol. 33, № 6.

9. Cao Y. Autoreactive T Cells from Patients with Myasthenia Gravis Are Characterized by Elevated IL-17, IFN- γ , and GM-CSF and Diminished IL-10 Production [Electronic resource] / Cao Y. [et al.] // *The Journal of Immunology.* — 2016. — Vol. 196, № 5. — P. 2075-2084.

10. Liu R. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia [Electronic resource] / Liu R. [et al.] // *Eur J Immunol.* — 2010. — Vol. 40, №6. P. 1577–1589.

11. Wang W. High-dimensional immune profiling by mass cytometry revealed immunosuppression and dysfunction of immunity in COVID-19 patients / Wang W. [et al.] // *Cell Mol Immunol.* — 2020. — Vol. 17. P. 650–652.

12. Romero-Sanchez C.M. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry / Romero-Sanchez C.M. [et al.] // *Neurology.* — 2020. — Vol. 95. P. 1060–1070.

13. Willison H.J. Guillain-Barré syndrome / Willison H.J., Jacobs B.C., van Doorn P.A. // *Lancet.* — 2016. — Vol. 13, №388. P. 717-727.

14. Sriwastava S. New onset of ocular myasthenia gravis in a patient with COVID-19: a novel case report and literature review / Sriwastava S., Tandon M., Kataria S., Daimee M., Sultan S. // *J Neurol.* — 2021. — Vol. 268, №8. P. 2690-2696.

15. Huber M. Postinfectious Onset of Myasthenia Gravis in a COVID-19 Patient [Electronic resource] / Huber M. [et al.] // *Front Neurol.* — 2020. — Vol. 6, №11.

16. Restivo D.A. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection / Restivo D.A., Centonze D., Alesina A., Marchese-Ragona R. // *Ann Intern Med.* — 2020. — Vol. 15. P. 1027-1028.

17. Muhammed L. MuSK Antibody-Associated Myasthenia Gravis With SARS-CoV-2 Infection: A Case Report / Muhammed L., Baheerathan A., Cao M., Leite M.I., Viegas S. // *Ann Intern Med.* — 2021 — Vol. 12. P. 1298.

18. Assini A. Myasthenia gravis associated with anti-MuSK antibodies developed after SARS-CoV-2 infection / Assini A. [et al.] // *Eur J Neurol.* — 2021 — Vol. 28. P. 3537-3539.

19. Temporary methodological recommendations «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 7 (03.06.2020) (in Russian).

20. Diorio C. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 / Diorio C. [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2020. Vol. 130. P. 5967–5975.

21. Consiglio C.R. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 / Consiglio C.R. [et al.] // *Cell.* — 2020. Vol. 183. P. 968-981.

22. Lobzin Yu.V. Peditricheskij mul'tisistemny'j vospalitel'ny'j sindrom, associirovanny'j s novoj koronavirusnoj infekciej: nereshenny'e problemy' / Lobzin Yu.V. [i dr.] // *Zhurnal Infektologii.* — 2021. — Т. 13, №1. — С. 13-21 (in Russian).

Авторский коллектив:

Алексеева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001745), e-mail: alekseeva_tm@almazovcentre.ru

Исабекова Патимат Шамильевна — аспирант кафедры неврологии и психиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)670-30-03(001649), e-mail: isabekova_p@mail.ru

Топузова Мария Петровна — доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)670-30-03 (001649), e-mail: topuzova_mp@almazovcentre.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней по научной работе, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

ХРОНИКА

В 2021 г. отмечает двойной юбилей кафедра инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) имени И.И. Мечникова — десятилетие после слияния в октябре 2011 г. Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПб МАПО) и Санкт-Петербургской государственной медицинской академии (СПбГМА) им. И.И. Мечникова и 100-летний юбилей со дня образования в 1921 г.

Единым коллективом стали кафедры тропической медицины и инфекционных болезней, ведущих преподавание на додипломном уровне (СПбГМА) и кафедра инфекционных болезней СПбМАПО (последипломное образование). Возглавил объединенную кафедру инфекционных болезней академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, член правления Национального научного общества инфекционистов, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, главный внештатный специалист МЗ РФ по инфекционным болезням у детей Юрий Владимирович Лобзин.

Гражданская война и вспышка инфекций в первые годы революции потребовали от правительства молодой республики открыть кафедры инфекционных болезней, и в Государственном институте медицинских знаний (ГИМЗ) была основана кафедра инфекционных болезней. Возглавил кафедру выдающийся ученый, клиницист, педагог, доктор медицины, профессор, генерал-майор Николай Константинович Розенберг (1876 — 1928) — основоположник патогенетического направления терапии инфекционных болезней. В первые годы существования кафедра давала необходимый уровень знаний по инфекционным болезням терапевтам и педиатрам по двум специальностям — «Инфекционные болезни» и «Микробиология».

Научно-исследовательская деятельность кафедры с момента образования была направлена на актуальные вопросы инфектологии, согласно требованиям времени. Так, военная обстановка 1920-х гг. диктовала направление развития и работы — особенности сыпного тифа, дизентерии и дифтерии. Во время Великой отечественной войны кафедра не прекратила своей деятельности и продолжила как преподавательскую, так и исследовательскую работу. Руководители кафедры (в то время еще не объединенной) были призваны в ряды Красной армии (С.В. Висковский назначен главным эпидемиологом Ленинградского фронта,

К.П. Глухов был членом консультационного бюро Санотдела фронта). В блокадном Ленинграде благодаря самоотверженности и профессионализму медиков вспыхнувшие в марте 1942 г. эпидемии холеры, брюшного и сыпного тифа не получили широкого распространения. Был создан штат главных специалистов, который формировался из числа известных ленинградских врачей, преподавателей, проводивших занятия с медицинским персоналом в больницах, госпиталях и безвозмездные клинические консультации тяжелых больных. Кроме того, осуществлялось ускоренное обучение врачей: после окончания III курса студенты медицинских ленинградских вузов отправлялись на врачебную работу.

В послевоенные годы проводилась реорганизация, формирование инфекционной службы с учетом нужд мирного времени. Сотрудники кафедры, являясь проводниками нового, современного понимания вопросов инфектологии в практическое здравоохранение, не прекращали лечебно-диагностическую работу в отделениях клинической базы и других медицинских организациях Ленинграда/Санкт-Петербурга. Руководители кафедры исполняли обязанности главных инфекционистов Комитета по здравоохранению города. П.И. Стрелов организовал первый в стране кишечный кабинет в поликлинике — прообраз кабинетов инфекционных заболеваний. При А.Ф. Подлевском была создана единая система оказания внебольничной помощи инфекционным больным, подготовлена единая форма планирования работы КИЗ, отчетности по итогам работы за год. А.Г. Рахманова была инициатором перестройки работы инфекционной больницы им. С.П. Боткина и превратила ее в многопрофильный стационар, организовав социальную службу, консультативно-диагностическую поликлинику, в поликлиниках были созданы отделения инфекционно-паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики. Ю.В. Лобзин явился инициатором разработки программы «Санкт-Петербург — город, свободный от управляемых инфекций» (программа вакцинопрофилактики). Разработана и внедрена маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С. Благодаря расчету потребности Санкт-Петербурга в коечном фонде по профилю «Инфекционные болезни» обоснована необходимость строительства нового инфекционного стационара.

Кафедра всегда вела обучение по наиболее актуальным вопросам инфекционной патологии

с учетом текущей эпидемиологической ситуации. Так, в 1980-е гг., ознаменовавшиеся угрозой распространения ВИЧ-инфекции, по приказу МЗ № 1230-ДСП от 30.11.1987 г. о подготовке кадров по проблеме СПИДа в кратчайшие сроки были организованы тематические циклы по проблемам диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции для врачей клинического профиля, эпидемиологов, врачей клинической лабораторной диагностики, вирусологов и иммунологов, а также медсестер с высшим образованием.

Для подготовки иностранных студентов из развивающихся стран по специальности «Медико-профилактическое дело» были разработаны обучающие программы, которые открывали возможность для студентов из стран Юго-Восточной Азии и Африки в последующем работать в системе Всемирной организации здравоохранения. Под руководством профессора В.В. Нечаева подготовлено более 30 кандидатов наук, включая специалистов из Вьетнама, Йемена, Бурунди, Нигерии, Конго и Мадагаскара.

На сегодняшний день кафедра инфекционных болезней ведет преподавание на всех уровнях образования — специалитет, ординатура, аспиранту-

ра, дополнительное профессиональное образование. Ежегодно обучаются около 700 врачей и более 1000 студентов.

Сотрудники кафедры находятся на передовом рубеже борьбы с пандемией новой коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге, работая в красных зонах, проводя оценку качества медицинской помощи, принимая участие в разработке нормативных документов. Они участвуют в работе оперативного штаба и межведомственного совета по борьбе с COVID-19. Разработаны обучающие программы для врачей всех специальностей по проблеме диагностики, лечения и профилактики COVID-19 — за 2020–2021 гг. обучено более 4000 человек.

По сей день на кафедре бережно сохраняются и передаются из поколения в поколение славные традиции двух институтов, трех кафедр, заложенные ее основателями — выдающимися учеными, педагогами и клиницистами, сохраняя девиз *Arte et humanitate, labore et scientia* (Искусством и человеколюбием, трудом и знанием).

*Подготовила Е.С. Романова —
гоцент кафедры инфекционных болезней
СЗГМУ имени И.И. Мечникова*

11–12 октября 2021 г. в соответствии с Планом научно-практических мероприятий Минздрава России на 2021 г., п. 106 (Приказ Минздрава России от 28 декабря 2020 г., № 1387) в Санкт-Петербурге состоялся **XII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»** (далее — Конгресс).

Начало 2020 г. ярко показало, что одной из основных угроз для жизни и здоровья человечества по-прежнему остаются инфекционные агенты. Суммарный экономический ущерб от инфекционных заболеваний возрастает с каждым годом. Так, по данным Государственного доклада, экономический ущерб только от 36 основных инфекционных болезней превысил 646 млрд рублей. Современное состояние проблемы инфекционных заболеваний характеризуют следующие аспекты: возвращение «старых», казалось бы, забытых инфекционных заболеваний, появление «новых» инфекционных агентов, регистрация необычных комбинаций известных инфекций, нарастание резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, трансформация микробиома человека, ведущего к изменению популяционного иммунитета у населения, и наконец, появление инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи.

В 2021 г. в связи с предпринимаемыми мерами по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 Конгресс прошел в формате научной дискуссии с ограниченным составом участников, а также в формате интерактивной онлайн-трансляции в режиме реального времени на онлайн-платформе <http://childinf2021.ru>. Гибридный формат не только обеспечил возможность проведения мероприятия, но и сделал его доступным для еще большего числа участников.

В работе Конгресса приняли участие 1716 медицинских специалистов из всех федеральных округов РФ, а также стран ближнего и дальнего зарубежья (1536 чел. — онлайн, 180 — очно). Аудиторию составили: главные врачи, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений; профессорско-преподавательский состав, учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями, сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Детский

научно-клинический центр инфекционных болезней, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций, ООО «Медицинские конференции», ООО «Интернешл Конгресс Сервис».

Научная программа Конгресса была рассчитана на 2 дня и включала в себя пленарное заседание, 28 семинаров и симпозиумов, в также открытое совместное заседание профильных комиссий главных специалистов по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России. В рамках научной программы состоялись 119 устных докладов, а также были представлены 24 постерные презентации.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные и зарубежные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Томска, Саратова, Самары, Воронежа, Смоленска, Нижнего Новгорода, Краснодара, Красноярска, Екатеринбурга, Челябинска, Рязани, Архангельска, Астрахани, Новосибирска, Беларуси, Молдовы, Казахстана, Великобритании, Италии.

Конгресс был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России с присвоением 6 образовательных единиц (кредитов) за каждый день участия, которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие конгресса состоялось 11 октября 2021 г. в Концертном зале гостиницы «Park Inn by Radisson Pulkovskaya» с ограничен-

ной социальной дистанцией количеством слушателей. Церемония открытия транслировалась на онлайн-платформу конгресса. В рамках церемонии открытия с приветственной речью к участникам обратились: председатель Организационного комитета конгресса, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей, академик РАН, д.м.н., профессор *Ю.В. Лобзин*; главный внештатный детский специалист Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой, д.м.н., профессор *И.М. Османов*; ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, главный неонатолог Минздрава России, д.м.н., профессор *Д.О. Иванов*, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии имени Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского, д.м.н., профессор *Е.В. Михайлова*, ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, к.м.н. доцент *В.М. Волжанин*.

Научная программа первого дня конгресса состояла из 1 пленарного заседания, 8 семинаров, 7 симпозиумов, а также Мемориального заседания к 55-летию со дня рождения профессора Тихомировой О.В. «Врач, Ученый, Педагог, Человек».

В рамках пленарного заседания прозвучали следующие доклады:



- Новое в диагностике и лечении инфекционных заболеваний у детей (Лобзин Ю.В., Санкт-Петербург).
- Современные возможности оказания медицинской помощи детям в мегаполисе на примере Москвы (Османов И.М., Москва).
- От часто болеющих детей к здоровому населению страны (Козлов В.А., Новосибирск).

По завершении пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в формате симпозиумов и тематических семинаров, в рамках которых были рассмотрены следующие вопросы: новая коронавирусная инфекция COVID-19; вакцинопрофилактика в РФ; вопросы стратегии и тактики 2021; острые кишечные инфекции; острые респираторные инфекции в период пандемии COVID-19; медицинская реабилитация после инфекционных болезней у детей; инфекции нижних дыхательных путей; актуальность иммунизации детей из группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции; роль этиологической диагностики в ведении педиатрических пациентов с респираторными инфекциями; COVID-19 в детской практике; ВИЧ-инфекция как междисциплинарная проблема; туберкулез; врожденные инфекционные заболевания.

Во второй день конгресса состоялись 10 семинаров, 2 симпозиума, а также открытое совместное заседание профильных комиссий главных специалистов по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России.

Основными вопросами научной программы второго дня конгресса являлись: вирусные гепатиты; вакцинопрофилактика; новая коронавирусная инфекция COVID-19; актуальные вопросы нейротрофических инфекций; болезни печени; бактериальные инфекции; острые респираторные инфекции; герпес-вирусные инфекции; острые кишечные инфекции.

Открытое совместное заседание профильных комиссий главных специалистов по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России было посвящено перспективам создания клинических рекомендаций Минздрава России по новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. В дискуссии приняли участие практически все внештатные специалисты регионов по инфекционным болезням у детей. Было принято

решение о разработке данного документа с обязательным учетом богатого опыта по лечению этой нозологической формы в Москве, Красноярске, Санкт-Петербурге, Екатеринбурге и других периферических центрах.

Завершила работу второго дня работы конгресса церемония закрытия, в рамках которой были подведены итоги мероприятия, озвучены имена победителей конкурса постерных докладов, а также конкурса, проводимого среди посетителей выставки.



Победителями конкурса постерных докладов стали:

I место

Прокофьев Д.Ю., Глуховец И.Б., Тяжлов Р.Н., Шурпо Е.М., Агеева К.А., Шишканова И.А., Котляр В.Е., Рязань

Морфологические особенности дыхательной недостаточности пациентов, госпитализированных в ковидный госпиталь

II место

Сужаева Л.В., Войтенкова Е.В., Егорова С.А., Санкт-Петербург

Условно-патогенные микроорганизмы в микробиоте кишечника детей

III место

Грекова А.И., Соколовская В.В., Ляпина А.В., Федоршкин И.В., Фегонина Е.А., Смолянкин Н.Н., Смоленск

Сравнительная характеристика клинико-эпидемиологических особенностей ОРВИ с синдромом крупы у детей за 2018 и 2019 гг.

Победителями конкурса посетителей виртуальной выставки стали:



- Буданова Анна Александровна, Кущевская ЦРБ, врач, г. Краснодар.
- Слободенюк Нонна Павловна, МЦ Медеор, врач-педиатр, г. Челябинск.
- Гордиенко Евгения Олеговна, Ростовский государственный медицинский университет, ассистент кафедры, г. Ростов-на-Дону.

Победителям конкурса после завершения конгресса были направлены подарочные сертификаты на приобретение научной литературы.

На протяжении двух дней работа конгресса сопровождалась работой очной и виртуальной выставок российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения. Участие в выставке приняли 19 компаний, 15 из которых были представлены на площадке рядом залами научных заседаний. По завершении работы конгресса компаниям-партнерам были вручены памятные дипломы.



Местом проведения конгресса традиционно был выбран отель «Park Inn by Radisson Pulkovskaya», который находится в непосредственной близости от станции метро «Московская», а также в транспортной доступности от аэропорта Пулково. Отель располагает всей необходимой инфраструктурой для организации и проведения мероприятий: современные конференц-залы, техническое оснащение, организация питания, номерной фонд для размещения иногородних участников конгресса.



Научные заседания проходили в конференц-залах второго корпуса: большой конференц-зал, конференц-залы «А», «В», «С», «D». Для проведения трансляции в конференц-залах были размещены: президиум с имиджевым оформлением для модераторов и лекторов, экраны, микрофоны, видеокамеры, технический пульт, а также посадочные места для прогнозируемого, с учетом соблюдения социальной дистанции, количества участников.

Зона регистрации, выставки, а также конференц-зона были оформлены в фирменном стиле мероприятия. В фойе у входа в отель был размещен приветственный баннер для делегатов конгресса.



Аналитическая справка по составу участников

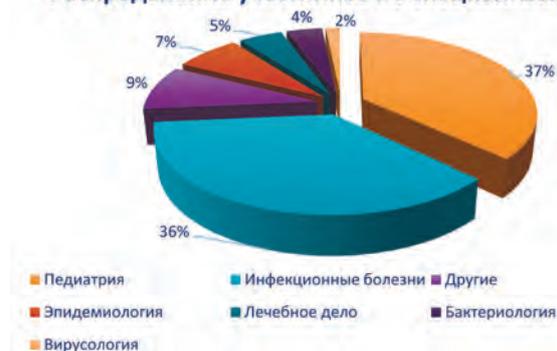
В работе XII Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» приняли участие: очно — 180 участников, онлайн — 1536 участников из всех федеральных округов Российской Федерации и стран ближнего и дальнего зарубежья.

Распределение участников по Федеральным округам РФ, %



Большую часть аудитории конгресса составили специалисты по инфекционным болезням и педиатрии. Однако междисциплинарный подход к формированию научной программы позволил привлечь специалистов смежных специальностей: эпидемиология, бактериология, вирусология и др.

Распределение участников по специализациям, %



Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

XXI Российско-итальянская конференция с международным участием «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» прошла в Калининграде **18–19 ноября 2021 г.** Инициаторами проведения и организаторами мероприятия выступили Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней при поддержке Министерства здравоохранения Калининградской области, МОО «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» и АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада».

Формат конференции — очный с онлайн-трансляцией. Очное присутствие (присутствие в зале) осуществлялось в соответствии с ограничениями в рамках постановления Правительства Калининградской области с организацией COVID-free пространства. В первый день (18.11.2021 г.) в конференции участвовало 444 слушателя — в формате онлайн — 394 и в очном — 50. Во второй день конференции — 383 слушателя, из них 37 в очном формате. География слушателей конференции была очень широкой — Белоруссия, Узбекистан, Казахстан и регионы России от Дальнего Востока до Северо-Запада. Большинство подключений зарегистрировано из Москвы, Санкт-Петербурга, Краснодарского края и других населенных пунктов.

В рамках конференции прошло заседание профильной комиссии по инфекционным болезням

Минздрава России с обсуждением актуальных проблем инфекционной службы страны — стратегии элиминации вирусного гепатита С в Российской Федерации, которую представлял главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России д.м.н. В.П. Чуланов; национальные клинические рекомендации по профилю «Инфекционные болезни»: текущее состояние, перспективы развития, информацию представляла член профильной комиссии профессор Е.В. Эсауленко.

Динамика современного мира и эволюции инфекционных болезней не позволяет врачам вне зависимости от их специализации останавливаться на пути саморазвития и профессионального роста. Дополнительное образование дает массу возможностей для этого, а разнообразие его форм позволяет выбрать именно тот формат обучения, который подойдет конкретному специалисту. Конференция «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» является одной из таких форм обучения, проводится ежегодно и представляет собой эффективный способ научиться чему-то новому, обсудить с коллегами актуальные проблемы, найти решение стоящих перед нами задач в области инфекционных болезней.

Цель конференции — концентрация, систематизация и распространение научных и образовательных клинико-эпидемиологических знаний с последующим внедрением в клиническую практику врачами различного профиля: инфекционистами, эпидемиологами, терапевтами, педиатра-

ми, врачами первичного звена и стационаров и других.

Непрерывное медицинское образование сегодня — это обязательное для медицинских и фармацевтических работников постоянное обучение по программам повышения квалификации, которое начинается после получения специальности и длится в течение всей профессиональной жизни. Специалисту с высшим медицинским образованием предлагается на добровольной основе пройти дополнительное профессиональное обучение, включающее не менее 36 ч, на учебных мероприятиях, в том числе 16 ч участия в конференциях и семинарах. Конференция «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» проведена в междисциплинарном формате и аккредитована в системе непрерывного медицинского образования Минздрава России с начислением 12 кредитов по специальностям «Инфекционные болезни», «Лечебное дело», «Общая врачебная практика (семейная медицина)», «Организация здравоохранения и общественное здоровье», «Педиатрия», «Эпидемиология». Участие в ней позволило врачам повысить квалификацию и накопить нужное число кредитов.

На открытии конференции с приветственными словами выступили советник губернатора Калининградской области, к.м.н. заслуженный врач РФ Т.П. Груничева; президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России, академик РАН Ю.В. Лобзин; проректор по послевузовскому, дополнительному образованию и региональному развитию здравоохранения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист, детский анестезиолог-реаниматолог Минздрава России в СЗФО Ю.С. Александрович; главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России д.м.н. В.П. Чуланов.

В рамках пленарного заседания «Инфекционные болезни в XXI в.: вызовы и реагирования» представлены доклады, посвященные работе инфекционной службы России в пандемию COVID19 (Чуланов В.П.), эпидемии COVID19 в Калининградской области: меры борьбы и профилактики (руководитель Управления Роспотребнадзора по Калининградской области Бабура Е.А.) и педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы (академик РАН Лобзин Ю.В.). Кроме того, директор Детского научно-клинического центра инфекционных бо-

лезней А.Н. Усков представил доклад, позволивший слушателям ознакомиться с проблемами по клещевому энцефалиту в СЗФО и их решением. Заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета профессор Е.В. Эсауленко и к.м.н. К.А. Захаров презентовали новую вакцину против гепатита В третьего поколения.

Работа конференции проходила по 4 тематическим секциям, соответствующим приоритетным междисциплинарным направлениям, включая: «Социально-значимые инфекционные болезни» — секции 1 и 2; «Острые респираторные вирусные инфекции — новые вызовы и терапевтические тренды (междисциплинарные проблемы)» — секция 3; «Новая коронавирусная инфекция COVID19 — от инфицирования до реабилитации» — секция 4.

Во второй день конференции состоялась профессорская лекция «Особо опасные инфекции XXI в.» В.В. Никифорова — заведующего кафедрой инфекционных болезней Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, заслуженного врача РФ, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням ФМБА России. Владимир Владимирович, являясь ведущим специалистом страны по проблеме особо опасных инфекций, бешенству, ботулизму, биотерроризму, представил в лекции глобальные проблемы и личный опыт работы в экстремальных условиях.

Участники конференции «Актуальные вопросы социально-значимых инфекционных и паразитарных заболеваний» имели возможность не только выступить с докладами, комментариями, но и обменяться мнениями, задать вопросы (устно и в чате). Всеми участниками была отмечена важность и необходимость подобных встреч, а работа именно в формате конференции позволила достичь основной цели, поставленной организаторами конференции, а именно — усовершенствования профессиональных знаний и умений, использования новых технологий в реальной клинической практике на разных этапах оказания медицинской помощи.

В своем заключительном слове докладчики и участники конференции подчеркнули необходимость активизации деятельности образовательных учреждений и учреждений практического здравоохранения в интересах устойчивого развития, определении эффективных механизмов и путей развития партнерства, что приведет к снижению заболеваемости и смертности от инфекционных болезней.

Подготовила г.м.н. профессор Е.В. Эсауленко

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ЗА 2021 ГОД

ТОМ 13, № 1, 2021

Проблемная статья

Лукашев А.Н.
COVID-19: год вместе 5

Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К.,
Усков А.Н., Скрипченко Н.В., Бабаченко И.В., Иванов Д.О.,
Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А.,
Конев А.И., В.В. Карасев
Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром,
ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией:
нерешенные проблемы 13

Обзор

Канестри В.Г., Шахгильдян В.И., Кравченко А.В., Коннов Д.С.,
Попова А.А.
Влияние генетических факторов на эффективность,
безопасность и переносимость антиретровирусной терапии у
больных ВИЧ-инфекцией 21
Харит С.М., Константинова Ю.Е.
Международный опыт вакцинации беременных
против коклюша (обзор литературы) 29

Оригинальное исследование

Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Камышова Д.А., Фомина В.С.,
Абович Ю.А., Ловцевич Н.В., Броннов О.Ю., Петрова Л.В.,
Сысоева Т.С., Василяшко В.И., Шагривова О.В., Климко Н.Н.
Инвазивный аспергиллез лёгких у больных COVID-19 38
Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н.,
Комарова С.В., Уртников А.В., Горячева Л.Г.,
Лобзин Ю.В., Чуланов В.П.
Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С
у детей в Российской Федерации 50
Фазульязнова А.И., Хусаинова А.К., Ткачева С.В., Якупова Ф.М.
Неинвазивные методы диагностики фиброза печени
при хронической HCV-инфекции 58
Передельская Е.А., Сафьянова Т.В., Дручанов М.М.
Клинико-эпидемиологическая характеристика
ветряной оспы у детей 0 – 17 лет в городе Барнауле 66
Гончар Н.В., Марданлы С.Г., Ермоленко К.Д., Раздьяконова И.В.,
Королева Т.А., Мартенс Э.А., Ковалев В.С., Маклакова А.Е.
Эффективность и безопасность применения препарата
«нифуроксазид-эко» в терапии эшерихиозов у детей 71
Нечаев В.В., Яровая И.И., Каченя Г.В., Догужиева Е.В.,
Бунтовская С.С., Егорихина А.Д., Шкурская К.С.,
Чхинджерия И.Г. Чунаева, Н.Э.
Клинико-эпидемиологическая характеристика завозной
тропической лихорадки денге 78
Климова О.И., Гончар Н.В., Раздьяконова И.В., Лобзин Ю.В.
Этиологические и эпидемиологические особенности
инфекционных гемоколитов у госпитализированных
пациентов детского возраста 86
Буланьков Ю.И., Булыгин М.А., Беспалов А.В., Жганов К.В.,
Мурачѳв А.А., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.
Эпидемиологические и фармакоэкономические аспекты ВИЧ-
инфекции у военнослужащих 93

Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д.,
Худайкулова Г.К., Рахматуллаева Ш.Б.
Антропометрические параметры новорожденных
с реализовавшейся перинатальной
трансмиссией ВИЧ 102

Эпидемиология

Романенкова Н.И., Розаева Н.Р., Бичурина М.А.,
Канаева О.И., Чхинджерия И.Г., Шишкина Л.В.,
Магоян А.Г., Валдайцева Н.В.
Эпидемиологические аспекты энтеровирусной инфекции в
Российской Федерации за период
2018 – 2019 гг. 108

Клинический случай

Екатеринчева О.Л., Малкова А.М., Карев В.Е.,
Курьявцев И.В., Зинченко Ю.С., Потепун Т.Б.,
Кудлай Д.А., Старшинова А.А.
Особенности диагностики туберкулеза на фоне COVID-19. 117
Горишна И.Л., Волянская Л.А., Дывонок О.Н.,
Боярчук О.Р., Бурбела Э.И., Мудрык У.М.
Синдром «рука-нога-рот», ассоциированный
с сочетанной энтеровирусно-стрептококковой инфекцией, у
ребенка 124
Самогова О.В., Волкова И.И., Смирнова Г.П.,
Пятлина Т.В., Сметанина Е.И., Хованова Ю.Л.,
Морозова А.В.
Висцеральный лейшманиоз у ребенка:
диагностика и терапия 130
Юбилей 135
Хроника 138
Правила для авторов 150

ТОМ 13, № 2, 2021

Передовая статья

Крюков Е.В., Жганов К.В., Козлов К.В., Кравцов В.Ю.,
Мальцев О.В., Сукачев В.С., Микалуш 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.
Хронические вирусные гепатиты в и d у беременных:
распространенность, течение и исходы
(обзор литературы) 29

Оригинальное исследование

Малашѳнков Е.А., Гугова С.В., Гусев Д.А., Фегуняк И.П.,
Денисова Е.Л., Фегуняк О.И., Горелова Е.А., Козьмовская Н.В.,
Першин С.С., Чернозѳмова Е.А.
Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных
туберкулезом в Санкт-Петербурге 38

<i>Фригман И.В., Любимова Н.А., Голева О.В., Константинова Ю.Е., Костик М.М.</i> Сохранность антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе и дифтерии у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом	44	<i>Ахмеджанова З.И., Урунова Д.М., Залялиева М.В.</i> Клиническое наблюдение ВИЧ-инфицированного пациента, гетерозиготного по мутантному аллелю хемокинового рецептора CCR5 del 32	159
<i>Гужов Д.А., Елпаева Е.А., Егорова М.А., Егер В.А., Барановская И.Л., Клотченко С.А., Токин И.И., Васин А.В.</i> Эпидемиологические и клинические характеристики острых респираторных инфекций в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2017–2018 и 2018–2019 годов	53	Хроника	163
<i>Степанова Е.В., Леонова О.Н., Шеломов А.С., Виноградова Т.Н.</i> Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией	61	Правила для авторов	169
<i>Басина В.В., Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Бичурина М.А., Ляшина Л.В.</i> Клинические и эпидемиологические особенности кори у взрослых в современный период	70	ТОМ 13, № 3, 2021	
<i>Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Педаш А.И., Субботина М.Д., Булина О.В., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю.</i> Оценка своевременности вакцинации против коклюша детей первого года жизни и причин нарушения графика прививок	79	Обзор	
<i>Лозовская М.Э., Степанов Г.А., Яровая Ю.А., Мосина А.В., Осипова М.А., Захарова О.П.</i> Местные осложнения и лимфадениты после вакцинации бцж-т у детей – выбор правильной тактики	87	<i>Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А.</i> Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему	5
<i>Белопольская М.А., Карев В.Е., Аврутин В.Ю., Дмитриев А.В., Гусев Д.А.</i> Взаимосвязь между обнаружением маркеров НВV-инфекции в плаценте и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного	95	<i>Раводин Р.А., Ровный В.Б., Ермолаева Ю.С.</i> Вирусные пятнистые экзантемы у детей	19
<i>Александина Н.В., Твердохлебова Т.И.</i> Фагорезистентность условно-патогенных бактерий кишечной микрофлоры у детей с нарушениями микробиоценоза	102	Оригинальное исследование	
<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 НFE	108	<i>Скирга Т.А., Борисова О.Ю., Гагуа Н.Т., Пименова А.С., Механтьев И.И., Степкин Ю.И., Дегтярева И.М., Бредихин С.В., Петрова М.С., Борисова А.Б., Сафронова А.В., Комбарова С.Ю.</i> Противококлюшные антитела классов IgM, IgG и IgA у беременных в I – II – III триместрах	30
<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>Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н., Митюшкин А.Е.</i> Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости менингококковой инфекцией населения Пензенской области за период 2007 – 2019 гг.	39
<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>Оськин А.Н., Горбунов С.Г., Мазанкова Л.Н., Луговская С.А., Наумова Е.В., Почтарь М.Е.</i> Клинико-иммунологическая эффективность интерферонотерапии при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста	46
<i>Грешнякова В.А., Горячева Л. Г.</i> Клинический случай острого токсоплазмоза у ребенка с сопутствующим хроническим гепатитом С	135	<i>Саидходжаева С.Н., Магжигова Е.Н., Юлдашев К.Х.</i> Диагностические маркеры в аспекте развития ВИЧ-энцефалопатии у детей	55
<i>Морозова Н.Н., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю.</i> Случай летального исхода от COVID-19 у ребенка грудного возраста	142	<i>Белякова Е.Н.</i> Клинико-эпидемиологические особенности ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи в России: результаты выборочного исследования	62
<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>Мойсова Д.А., Городин В.Н.</i> Концепция нарушений гемостаза при тяжелом лептоспирозе	70
<i>Соболевский К.В., Отмахова И.А., Гадирова Б.Я., Зуева Ж.Э.</i> Клинический случай острого гепатита, ассоциированного с парвовирусом В19	154	<i>Денисюк Н.Б.</i> Генетическая характеристика ротавирусов группы А, циркулирующих в Оренбургском регионе в разные эпидемические сезоны	82
		<i>Сизова Н.В., Обижаева Е.С., Майорова С.О.</i> Особенности применения ралтегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов с различной соматической патологией	92
		Эпидемиология	
		<i>Набиева А.С., Асланов Б.И., Тимченко В.Н., Пономарев Н.А.</i> Эпидемиологические особенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в детской кардиохирургии	102
		<i>Кондратова С.Е., Марченко А.Н., Бельтикова А.А.</i> Факторы риска, определяющие развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в пенитенциарной системе региона с высоким уровнем пораженности ВИЧ	107
		Фармакоэкономика	
		<i>Рудакова А.В., Харит С.М., Бабаченко И.В., Коновалова Л.Н., Рычкова С.В., Усков А.Н., Лобзин Ю.В.</i> Эффективность затрат на вакцинацию детей против ветряной оспы в Российской Федерации	114

Клинический случай

Шилова И.В., Останкова Ю.В., Горячева Л.Г., Семенов А.В.
 HBV-инфекция у детей при перинатальном инфицировании. Клинический случай семейного гепатита В..... 120

Козырев Е.А., Ермоленко К.Д., Бабаченко И.В., Раздьяконова И.В., Шарипова Е.В.
 Случай синдрома Кавасаки, ассоциированного с микоплазменной инфекцией 125

Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Скрипченко Н.В., Марченко Н.В., Клишкин А.В., Бегова М.А.
 Острая COVID-19-ассоциированная двусторонняя невралгия отводящего нерва у ребёнка 131

Плоткин Д.В., Решетников М.Н., Синицын М.В., Зюзя Ю.Р.
 Распространенный перитонит и спленит, вызванные MAC-инфекцией, у пациента с иммуносупрессией..... 135

Гончар Н.В., Климова О.И., Раздьяконова И.В., Орлов А.В., Кветная А.С.
 Клинический случай сочетанной кишечной инфекции, вызванной энтероагрегативной *Escherichia coli* и токсигенным штаммом *Clostridium difficile*, у ребенка с муковисцидозом 143

Куттыкужанова Г.Г., Танирбергенова А.Ж., Абдиразакова С.Ж., Урикбаева З.Ж.
 Болезнь Кароли (клиническое наблюдение)..... 150

Юбилей

Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Поляков А.Д.
 Гепатит Е, к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном..... 153

Хроника 159

Правила для авторов 167

ТОМ 13, № 4, 2021

Обзор

Бабаченко И.В., Козырев Е.А., Шарипова Е.В., Орлова Е.Д., Тянь Н.С.
 Респираторные вирусные инфекции в поражении нижних дыхательных путей (обзор литературы) 5

Климко Н.Н., Шадривова О.В.
 Инвазивный аспергиллёз при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19)..... 14

Оригинальное исследование

Винокуров А.С., Никифорова М.В., Оганесян А.А., Югин А.Л.
 Антибиотик-ассоциированный колит у пациентов с COVID-19 — от визуализации к диагнозу 25

Мазус А.И., Влацкая Ю.Ф., Набиуллина Д.Р.
 Опыт применения глекапревира/пиритасвира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС в Московском городском центре профилактики и борьбы со СПИД..... 35

Ермоленко К.Д., Конев А.И., Ермоленко К.Ю., Лобзин Ю.В.
 Предикторы тяжелых форм ротавирусной инфекции у детей..... 43

Леонова Г.Н.
 Особенности взаимодействия высоко- и низковирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа с лейкоцитами крови человека 51

Козлов К.В., Ратникова А.К., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Миклуш П.И.
 Микробиота и кишечная проницаемость как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 57

Мирзоев Н.Т., Сидорчук С.Н., Буланьков Ю.И., Касьяненко К.В.
 Современные представления о роли β-гемолитического стрептококка группы А при остром тонзиллите 66

Останкова Ю.В., Семенов А.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Хуйнх Хоанг Кханх Тху, Эсауленко Е.В., Тополян А.А.
 Энтеральные вирусные гепатиты в Южном регионе Социалистической Республики Вьетнам 72

Эпидемиология

Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Смирнов В.С., Лялина Л.В., Ермаков А.В., Соломашенко Н.И., Ковальчук И.В., Василенко Е.А., Романенко Е.Н., Зволиборская А.В., Рябых А.В., Дмитриенко Л.И., Межлумян Н.А., Шарова А.А., Ветров В.В., Тополян А.А.
 Характеристика популяционного иммунитета среди населения Ставропольского края на фоне эпидемии COVID-19..... 79

Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Даниленко Д.М.
 Влияние путей распространения эпидемий гриппа по территории России на особенности эпидемического процесса в различных федеральных округах 90

Зобов А.Е., Кузин А.А., Макиев Р.Г., Зобова А.А.
 Методические подходы к прогнозированию заболеваемости в военных образовательных организациях..... 100

Бичурина М.А., Железнова Н.В., Шарова А.А.
 Корь и краснуха на Северо-Западе России на этапе их элиминации 106

Фармакоэкономика

Фуракова А.В., Вильниц А.А., Харит С.М., Лобзин Ю.В.
 Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей первого года жизни против менингококковой инфекции в РФ 113

Обмен опытом

Кольцова О.В.
 Психологическая помощь ВИЧ-инфицированным пациентам в Санкт-Петербургском центре СПИД: история и современность 121

Клинический случай

Алексеева Т.М., Исабекова П.Ш., Топузова М.П., Скрипченко Н.В.
 Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 127

Хроника 133

Правила для авторов 140

VOLUME 13, № 1, 2021

Problem article

Lukashev A.N.
COVID-19: One year together 5

Lobzin Yu.V., Vilnits A.A., Kostik M.M., Bekhtereva M.K., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Babachenko I.V., Ivanov D.O., Alexandrovich Yu.S., Konstantinova Yu.E., Dondurei E.A., Konev A.I., Karasev V.V.
Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues 13

Review

Kanestri V.G., Shakhgildyan V.I., Kravchenko A.V., Konnov D.S., Popova A.A.
The influence of genetic factors on the effectiveness, safety and tolerability of antiretroviral therapy in patients with hiv infection 21

Kharit S.M., Konstantinova Yu.E.
International practice in vaccination of pregnant women against pertussis (a review)..... 29

Original Research

Gusarov V.G., Zamyatin M.N., Kamyshova D.A., Fomina V.S., Abovich Yu.A., Lovtsevich N.V., Bronov O.Yu., Petrova L.V., Sysoeva T.S., Vasilashko V.I., Shadrivova O.V., Klimko N.N.
Invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 patients..... 38

Fomicheva A.A., Mamonova N.A., Pimenov N.N., Komarova S.V., Urtikov A.V., Lobzin Y.V., Chulanov V.P.
State and prospects of therapeutic treatment of children with chronic hepatitis C in the Russian Federation 50

Fazul'zhanova A.I., Husainova A.K., Tkacheva S.V., Yakupova F.M.
Non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in chronic HCV-infection 58

Peredelskaya E.A., Safyanova T.V., Druchanov M.M.
Clinical and epidemiological characteristics of chickenpox in children aged 0 – 17 in Barnaul 66

Gonchar N.V., Mardanly S.G., Ermolenko K.D., Razd'yakonova I.V., Koroleva T.A., Martens E.A., Kovalev V.S., Maklakova A.E.
Effectiveness and safety of «Nifuroxazide-ECO» in therapy of escherichioses in children 71

Nechaev V.V., Yarovaya I.I., Kachenya G.V., Doguzhieva E.V., Buntovskaya S.S., Egorichkina A.D., Shkurskaya R.S., Chkhindzeriya I.G., Chunaeva N.E.
Clinical-epidemiological characteristics delivery cases of tropic dengue fever 78

Klimova O.I., Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Lobzin Yu.V.
Etiological and epidemiological characteristics of infectious hemocolitis in hospitalized pediatric patients 86

Bulankov Yu.I., Bulygin M.A., Bepalov A.V., Zhdanov K.V., Murachev A.A., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I.
Epidemiological and pharmacoeconomic aspects of HIV infection in military 93

Daminov T.A., Turchiev L.N., Akhmedova M.D., Khudaykulova G.K., Rakhmatullaeva Sh.B.
Anthropometric indices of infants with realized perinatal transmission of HIV 102

Epidemiology

Romanenkova N.I., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Kanaeva O.I., Chkhindzheriya I.G., Shishkina L.V., Madoyan A.G., Valdaitseva N.V.
Epidemiological aspects of enterovirus infection in the Russian federation during the period of 2018 – 2019 108

Clinical Case

Ekaterincheva O.L., Malkova A.M., Karev V.E., Kudryavtsev I.V., Zinchenko Yu.S., Potepun T.B., Kudlai D.A., Starshinova A.A.
Features of tuberculosis diagnosis in the COVID-19 117

Horishna I.L., Volyanskaya L.A., Dyvonyak O.N., Boyarchuk O.R., Burbela E.I., Mudryk U.M.
Hand, foot and mouth disease associated with streptococcus infection in a child (clinical case) 124

Samodova O.V., Volkova I.I., Smirnova G.P., Pyatlina T.V., Smetanina E.I., Khovanova Yu.L., Morozova A.V.
Pediatric visceral leishmaniasis: diagnosis and therapy 130

Anniversary 135

Chronicle..... 125

Instruction to autor 150

VOLUME 13, № 2, 2021

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>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>Belyakova E.N.</i> Clinical and epidemiological features of HPV-associated head and neck cancer in Russia: results of a sample study	62
<i>Aleksanina N.V., Tverdokhlebova T.I.</i> Phage resistance of conditionally pathogenic intestinal microbiota bacteria in children with microbiocenosis disorders.....	102	<i>Moisova D.L., Gorodin V.N.</i> The concept of hemostasis disorders in severe leptospirosis.....	70
<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>Denisjuk N.B.</i> Genetic characteristics of group A rotaviruses circulating in the Orenburg region during various epidemic seasons	82
<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>Sizova N.V., Obizhaeva E.S., Mayorova S.O.</i> Features of application of raltegravir in HIV-infected patients with different somatic pathologies.....	92
<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	Epidemiology	
Clinical Case		<i>Nabieva A.S., Aslanov B.I., Timchenko V.N., Ponomarev N.A.</i> Review article. Epidemiological features of healthcare associated infections in pediatric cardiac surgery	102
<i>Greshnyakova V.A., Gorjacheva L.G.</i> Toxoplasmosis and liver disease: literature review and clinical observation.....	135	<i>Kondratova S.E., Marchenko A.N., Beltikova A.A.</i> Risk factors influencing the expansion of the epidemic process of hiv infection in the penitentiary system of the region with a high level of HIV prevalence	107
<i>Morozova N.N., Zinserling V.A., Semenova N.Yu.</i> Case of lethal outcome of an infant due to COVID-19	142	Pharmacoeconomy	
<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>Rudakova A.V., Kharit S.M., Babachenko I.V., Konovalova L.N., Rychkova S.V., Uskov A.N., Lobzin Yu.V.</i> Cost effectiveness analysis of universal varicella vaccination in the Russian Federation.....	114
<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	Clinical case	
<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	<i>Shilova I.V., Ostankova Yu.V., Goryacheva L.G., Semenov A.V.</i> HBV – infection in children with perinatal infection. Clinical report of familial hepatitis B.....	120
Chronicle	163	<i>Kozyrev E.A., Ermolenko K.D., Babachenko I.V., Razd'jakonova I.V., Sharipova E.V.</i> Case of Kawasaki syndrome associated with Mycoplasma infection	125
Instruction to autor	169	<i>Voitenkov V.B., Gorelik E.Yu., Scripchenko N.V., Marchenko N.V., Klimkin A.V., Bedova M.A.</i> Acute COVID-19-associated bilateral neuropathy of the abducens nerve in a child	131
VOLUME 13, № 3, 2021		<i>Plotkin D.V., Reshetnikov M.N., Sinitsyn M.V., Zyuzya Yu.R.</i> Peritonitis and splenitis caused by MAC-infection in an immunosuppressed patient.....	135
Review		<i>Gonchar N.V., Klimova O.I., Razd'jakonova I.V., Orlov A.V., Kvetnaya A.S.</i> Clinical case of combined intestinal infection caused by enteroaggregative Escherichia coli and toxigenic strain Clostridium difficile in a child with cystic fibrosis.....	143
<i>Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A.</i> Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem	5	<i>Kuttykuzhanova G.G., Tanirbergenova A.Zh., Abdirazakova S.Zh., Urikbaeva Z.Zh.</i> Caroli's disease (clinical observation)	150
<i>Ravodin R.A., Rovnyi V.B., Ermolaeva Yu.S.</i> Viral spot exants in children	19	Anniversary	
Original Research		<i>Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Malinnikova E.Yu., Polyakov A.D.</i> Hepatitis E, to the 40th anniversary of the discovery of the virus by academician of the RAMS M.S. Balayan	153
<i>Skirda T.A., Borisova O.Yu., Gadua N.T., Pimenova A.S., Mekhant'ev I.I., Stepkin Yu.I., Degtyareva I.M., Bredihin S.V., Petrova M.S., Borisova A.B., Safronova A.V., Kombarova S.Yu.</i> Detection of IgM, IgG and IgA against pertussis in pregnant women in I – II – III trimesters.....	30	Chronicle	159
<i>Melnikov V.L., Mitrofanova N.N., Mitushkin A.E.</i> Clinical and epidemiological characteristics of meningococcal infection morbidity in Penza Region for the period 2007 – 2019	39	Instruction to autor	167
<i>Os'kin A.N., Gorbunov S.G., Mazankova L.N., Lugovskaya S.A., Naumova E.V., Pochtar' M.E.</i> Clinical and immunological efficacy of interferonotherapy in rotavirus infection in infants	46		
<i>Saidkhodjaeva S.N., Madjidova E.N., Yuldashev K.Kh.</i> Diagnostic markers in the aspect of the development of HIV-encephalopathy in children.....	55		

VOLUME 13, № 4, 2021

Review

Babachenko I.V., Kozyrev E.A., Sharipova E.V., Orlova E.D., Tian N.S.
Respiratory viral infections in the lower respiratory tract failure (Literature review) 5

Klimko N.N., Shadrivova O.V.
Invasive aspergillosis a complication severe respiratory viral infections (influenza and COVID-19) 14

Original Research

Vinokurov A.S., Nikiforova M.V., Oganessian A.A., Yudin A.L.
Antibiotic-associated colitis in patients with COVID-19 – from imaging to diagnosis 25

Mazus A.I., Vlatshkaya Yu.F., Nabiullina D.R.
The experience of the Moscow City Center for AIDS Prevention and Treatment of using glecaprevir/pibrentasvir in patients with HIV/HCV coinfection 35

Ermolenko K.D., Konev A.I., Ermolenko K.Yu., Lobzin Yu.V.
Predictors of severe forms of rotaviral infection in children 43

Leonova G.N.
Peculiarities of interaction of high and low virulent strains of tick-borne Encephalitis virus of the Far Eastern subtype with human blood leukocytes 51

Kozlov K.V., Ratnikova A.K., Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Miklush P.I.
Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) 57

Mirzoev N.T., Sidorchuk S.N., Bulan'kov Yu.I., Kas'janenko K.V.
Modern understanding about the role of group A β -hemolytic streptococcus in acute tonsillitis 66

Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemeleev A.N., Huynh Hoang Khanh Thu, Esaulenko E.V., Totolian A.A.
Enteric viral hepatitis in the Socialist Republic of Vietnam (Southern Vietnam) 72

Epidemiology

A.Yu. Popova, E.B. Ezhlova, A.A. Melnikova, V.S. Smirnov, L.V. Lyalina, A.V. Ermakov, N.I. Solomashchenko, I.V. Kovalchuk, E.A. Vasilenko, E.N. Romanenko, A.V. Zvoliborskaya, A.V. Ryabykh, L.I. Dmitrienko, N.A. Mezhlumyan, A.A. Sharova, V.V. Vetrov, A.A. Totolian
Characteristic of herd immunity among the population of Stavropol region amid the COVID-19 epidemic 79

Karpova L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Danilenco D.M.
Influence of the ways of spreading influenza epidemics across the territory Russia on the peculiarities of the epidemic process in various Federal districts 90

Zobov A.E., Kuzin A.A., Makiev R.G., Zobova A.A.
Methodological approaches to morbidity forecasting in military educational organizations 100

Bichurina M.A., Zheleznova N.V., Sharova A.A.
Measles and rubella in the North-West of Russia in period of elimination 106

Farmacoeconomics

Rudakova A.V., Vilnits A.A., Kharit S.M., Lobzin Yu.V.
Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of infants in the Russian Federation 113

Experience exchange

Koltsova O.V.
Psychological care for HIV-infected patients at the St. Petersburg AIDS Center: history and the present time 121

Clinical Case

Alekseeva T.M., Isabekova P.Sh., Topuzova M.P., Skripchenko N.V.
New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19) 127

Chronicle 133

Instruction to autor 140

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

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

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

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

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

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. 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.: Гишпокрлат, 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; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c 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; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

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

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. 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; c 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, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транс-

литерируется, 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 или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru.

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

РОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

Менингококковая инфекция

- недооцененные проблемы.

Другие бактериальные
и вирусные поражения
нервной системы

15-16 февраля 2022 г

Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», Пироговская наб., 5/2



На Конференции будут доложены результаты изучения менингококковой инфекции специалистами ведущих лечебных учреждений России, обобщен опыт диагностики, профилактики и лечения заболеваний, вызываемых менингококком, а также предложены подходы к решению проблем, стоящих перед здравоохранением.

Отдельные заседания будут посвящены другим бактериальным и вирусным поражениям нервной системы

Заявка на аккредитацию конференции подана в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России

Посещение научных заседаний и выставки – бесплатное.
Предварительная регистрация обязательна

Подробная информация и регистрация на сайтах:



Продолжаем принимать
заявки от партнеров
и участников выставки



www.congress-ph.ru
+7 (812) 677-31-56
welcom@congress-ph.ru



www.ipoeasid.ru

Научно-практическая конференция
по инфекционным заболеваниям,
посвященная 140-летию юбилею
Клинической инфекционной больницы
имени С.П.Боткина

14-15 апреля 2022



**Клиническая инфекционная
больница им. С.П. Боткина**
140 лет служения людям

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «МедКо»



Подробная информация
на сайте www.congress-ph.ru

VIII Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням

17-19 мая 2022



Санкт-Петербург

Отель «Crowne Plaza St. Petersburg Airport», ул. Стартовая, 6

www.eacongress.ru

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Биобезопасность;
- Бактериальные инфекции;
- Вирусные инфекции;
- ВИЧ/СПИД;
- Микозы;
- Тропические и паразитарные болезни;
- Госпитальные инфекции;
- Вакцинопрофилактика;
- Нутритивная поддержка;
- Лабораторная диагностика;
- Иммунодиагностика и иммунотерапия при инфекционных болезнях;
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия;
- Патогенетическая терапия инфекционных и паразитарных заболеваний;
- Медицина путешествий

**Заявка на аккредитацию коференции подана
в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского
и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России**

Посещение научных заседаний и выставки – бесплатное.
Предварительная регистрация обязательна.

Подробная информация и регистрация на сайтах:



Продолжаем принимать
заявки от партнеров
и участников выставки



www.congress-ph.ru
+7 (812) 677-31-56
welcom@congress-ph.ru



www.ipoeasid.ru