

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 14 № 1, 2022

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения.
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

— профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

— в рамках национального календаря профилактических прививок;

— у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющими детьми; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

— Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
— повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;
— острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививку проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет — в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутривенно и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-8 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни.
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями.
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введением вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы — с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустиной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8°С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2°С — 25°С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8°С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Капелл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.
Тел./факс: (495) 326-2107, e-mail: info@prevenar.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

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



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 14, №1, 2022

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

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

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

академик РАМН 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 Коваленко А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котин 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. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик 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)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

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

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

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)

иностраный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

M.D. professor Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Medical 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 Kovalenkov 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. 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 Ambrozaitis A. (Lithuania)

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)

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 Pawlitsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (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 Google Scholar

«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 журнал www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Харит С.М., Фригман И.В.
Вакцины на основе мРНК для профилактики
коронавирусной инфекции.....5
- Джапаридзе Л.А., Солдатова О.А.
Формирование микробиоты детей: ее роль в общем
метаболизме20
- Рюмин А.М., Собчак Д.М., Отмахова И.А., Сабурова О.А.
Неврологические проявления реактивации вируса
опоясывающего герпеса31
- Леонова Г.Н.
Влияние специфической профилактики
на инфекционную активность вируса клещевого
энцефалита (обзор собственных исследований)43

Оригинальное исследование

- Лавренчук Д.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В.,
Гордиенко В.В., Касьяненко К.В., Кушниц А.В.,
Воробьев И.А., Иванов А.М., Вильянинов В.Н.,
Мешкова М.Е., Никитин Ю.В., Масалов Е.Б.
Клиническая эффективность и безопасность
применения иммунной плазмы реконвалесcentов
для лечения COVID-19.....53
- Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Орлов А.В., Алексеева Л.А.,
Орлова Е.Д.
Тромбоцитарные показатели при внебольничной
пневмонии у детей с респираторными инфекциями ...60
- Колосова Е.А., Шапрова О.Н., Никулина Ю.А.,
Шаньшин Д.В., Несмеянова В.С.,
Меркульева Ю.А., Бельская С.В., Исаева А.А.,
Щербак Д.Н., Ельчанинова С.А., Никонорова М.А.
Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового
белка SARS-COV-2: связь с возрастом, пневмонией,
длительностью периода после COVID-1969
- Сизова Н.В., Майорова С.О., Аладьина Я.В.,
Денисенко Л.В.
Результаты применения этравирин в течение
48 недель у пациентов в Санкт-Петербурге
в реальной клинической практике78
- Голева О.В., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В.,
Мурина Е.А., Эйсмонт Ю.А., Калинин Р.С.,
Чухловин А.Б., Осипова З.А., Мукомолова А.Л.,
Крылов А.В., Глотов О.С.
Диагностические маркеры бета-герпес-вирусной
инфекции 6 А и В типов у детей с респираторными
заболеваниями88
- Платонова Т.А., Скляр М.С., Голубкова А.А.,
Семененко Т.А., Карбовнича Е.А., Чернышев М.А.,
Воробьев А.В., Смирнова С.С.
Оценка специфического Т-клеточного
иммунитета у переболевших и вакцинированных
против COVID-19.....96

CONTENTS

Review

- Kharit S.M., Fridman I.V.
mRNA-based vaccines for the prevention of coronavirus
infection5
- Dzhaparidze L.A., Soldatova O.A.
Formation of the children microbiota: its role in overall
metabolism.....20
- Ryumin A.M., Sobchak D.M., Otmakhova I.A., Saburova O.A.
Neurological manifestations of herpes zoster virus
reactivation31
- Leonova G.N.
Influence of specific prevention on the infectious activity
of the virus tick-borne encephalitis (review of own
research).....43

Original Research

- Lavrenchuk D.V., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Mal'cev O.V.,
Gordienko V.V., Kas'janenko K.V., Kushnir A.V.,
Vorob'jov I.A., Ivanov A.M., Vil'janinov V.N.,
Meshkova M.E., Nikitin Yu.V., Masalov E.B.
Clinical efficacy and safety of convalescent plasma
therapy for patients with SARS-CoV-2 infection.....53
- Kozyrev E.A., Babachenko I.V., Orlov A.V., Alekseeva L.A.,
Orlova E.D.
Platelet variables in community-acquired pneumonia
in children with respiratory infections60
- Kolosova E.A., Shaprova O.N., Nikulina Yu.A.,
Shanshin D.V., Nesmeyanova V.S., Merkuleva Yu.A.,
Belenkaya S.V., Isaeva A.A., Shcherbakov D.N.,
Elchaninova S.A., Nikonorova M.A.
Antibodies to the receptor-binding domain
of the SARS-Cov-2 spike protein: association with age,
pneumonia, duration of the period after COVID-1969
- Sizova N.V., Majorova S.O., Alad'ina Ya.V., Denisenko L.V.
The results of the use of etravirine within 48 weeks in
patients in Saint-Petersburg in real clinical practice78
- Goleva O.V., Babachenko I.V., Sharipova E.V.,
Murina E.A., Eismont Yu.A., Kalinin R.S.,
Chukhlovin A.B., Osipova Z.A., Mukomolova A.L.,
Krylov A.V., Glotov O.S.
Diagnostic markers of betaherpesvirus 6 infection of A
and B types in children with respiratory diseases88
- Platonova T.A., Sklyar M.S., Golubkova A.A.,
Semenenko T.A., Karbovnichaya E.A., Chernyshev M.A.,
Vorobyov A.V., Smirnova S.S.
Assessment of specific T-cell immunity in patients who
have been ill and vaccinated against COVID-19.....96

<i>Белопольская М.А., Гареева А.И., Аврутин В.Ю., Дмитриев А.В., Гусев Д.А.</i> Анализ риска инфицирования новорожденных в зависимости от течения COVID-19 у матери	105
<i>Холодов А.А., Брюхачева Е.О., Лузина Н.В., Отдушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Пьянзова Т.В.</i> Факторы риска микробиологической неэффективности комплексной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.....	111
<i>Денисенко В.Б., Симованьян Э.М.</i> Факторы, влияющие на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией	118
<i>Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А.</i> Полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (T330G) и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2).....	125
<i>Забровская А.В., Егорова С.А., Антипова Н.А., Смирнова Е.В., Семченкова Л.И., Быстрая Т.Е., Сокольник С.Е., Уткина Н.П., Сиханго Л.Ю., Сатосова Н.В.</i> Чувствительность к антибиотикам сальмонелл-доминирующих сероваров, выделенных в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2004 – 2018 гг. из различных источников	131
История	
<i>Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Волжанин В.М.</i> 95 лет на страже здоровья детей (к 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней)	140
Клинический случай	
<i>Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Насыров Р.А., Резник В.А., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Баннова С.Л., Красногорская О.Л., Панях М.Б., Федотова Е.П., Кондратьев Г.В., Субботина М.Д., Шакмаева М.А.</i> Клинический случай COVID-19 у ребенка с апластической анемией.....	145
Хроника	152
Правила для авторов	160

<i>Belopolskaya M.A., Gareeva A.I., Avrutin V.Yu., Dmitriev A.V., Gusev D.A.</i> Risk of COVID-19 in newborns depending on the infection course in the mother	105
<i>Kholodov A.A., Bryukhacheva E.O., Luzina N.V., Otduhkina L.Yu., Zakharova Yu.V., Pianzova T.V.</i> Risk factors of microbiological ineffectiveness of complex probiotic therapy against obligate intestinal microflora in patients with multidrug-resistant tuberculosis	111
<i>Denisenko V.B., Simovanyan E.M.</i> Factors affecting the rate of immunosuppression development in children with HIV infection	118
<i>Chuprova G.A., Emel'yanova A.N., Emel'yanov A.S., Vitkovskii Yu.A.</i> Interleukin-2 gene promoter polymorphism (T330G) and lymphocyte platelet adhesion in influenza A (H3N2).....	125
<i>Zabrovskaya A.V., Egorova S.A., Antipova N.A., Smirnova E.V., Semchenkova L.I., Bystraya T.E., Sokolnik S.E., Utkina N.P., Sikhando L.Y., Satosova N.V.</i> Antimicrobial susceptibility of dominant Salmonella serovars, isolated in North-West federal district in 2004 – 2018 from different sources	131
History	
<i>Skripchenko N.V., Uskov A.N., Volzhanin V.M.</i> 95 years of protecting and improving the health of children (devoted to the 95th anniversary of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases)	140
Clinical Case	
<i>Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Nasyrov R.A., Reznik V.A., Timchenko V.N., Kaplina T.A., Bannova S.L., Krasnogorskaya O.L., Paneyakh M.B., Fedotova E.P., Kondratyev G.V., Subbotina M.D., Shakmaeva M.A.</i> Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia	145
Chronicle	152
Instruction to autor	160

ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ мРНК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

С.М. Харит^{1,2}, И.В. Фридман¹

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

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

mRNA-based vaccines for the prevention of coronavirus infection

S.M. Kharit^{1,2}, I.V. Fridman¹

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

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

Резюме

С марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию коронавирусной инфекции. Практически сразу начались разработки вакцин, согласно рекомендациям, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения. В настоящий момент 137 вакцин в мире проходят клинические испытания и 194 находятся на стадии доклинических исследований. Кандидатные вакцины разработаны с использованием различных технологических платформ. В данной статье представлены данные по безопасности и эффективности мРНК-вакцин против новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. Отмечен высокий популяционный эффект данных вакцин до распространения вариантов дельта и омикрон и некоторое снижение эффективности в отношении новых вариантов коронавируса. Также описаны результаты применения данных препаратов у пациентов из группы риска: онкологические больные и лица с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями.

В обзоре проанализированы данные литературы о безопасности и эффективности применения мРНК-вакцин против коронавирусной инфекции. Используемые в настоящее время мРНК вакцины против новой коронавирусной инфекции безопасны и эффективны даже среди пациентов из групп риска (онкологические больные и лица с аутоиммунными или аутовоспалительными заболеваниями).

Результаты исследований и пострегистрационного контроля за мРНК-вакцинами подчеркивают их профиль безопасности и эффективности, что подтверждает возможность и необходимость в массовом использовании.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, мРНК-вакцины, эффективность и безопасность.

Abstract

Since March 2020, the World Health Organization has declared a coronavirus infection pandemic. Almost immediately, the development of vaccines began, according to the recommendations published by WHO. Currently, 137 vaccines in the world are undergoing clinical trials and 194 are at the stage of preclinical studies. Candidate vaccines have been developed using a variety of technology platforms. This article presents data on the safety and efficacy of mRNA vaccines against a new coronavirus infection in children and adolescents. A high population effect of these vaccines was noted before the spread of Delta and Omicron variants and a slight decrease in effectiveness against new coronavirus variants. The results of the use of these drugs in patients at risk are also described: cancer patients and people with autoimmune and autoinflammatory diseases.

The review analyzed literature data on the safety and efficacy of mRNA vaccines against coronavirus infection. Currently used mRNA vaccines against novel coronavirus infection are safe and effective even among patients at risk (cancer patients and individuals with autoimmune or autoinflammatory diseases).

The results of studies and post-registration monitoring of mRNA vaccines emphasize their safety and efficacy profile, which confirms the possibility and need for mass use.

Key words: new coronavirus infection, vaccine mRNA, efficacy and safety.

Введение

С начала пандемии коронавирусной инфекции начались разработки вакцин. В ноябре 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала рекомендации для производителей по

процессу и критериям предварительной квалификации (PQ) вакцин против COVID-19 и для включения в список применяемых в чрезвычайных ситуациях (EUL). Решение ВОЗ о том, какой вариант (PQ или EUL) использовать, зависит от объема

данных о качестве, безопасности, эффективности и разрешения национальных регулирующих органов (НРО). На рассмотрение в ВОЗ могут быть представлены только вакцины, прошедшие исследования фазы IIb или III, утвержденные НРО. Обязательным является и наблюдение за пользой/риском после начала применения вакцин [1,2]. Каталог используемых в вакцинах компонентов, как и другие продукты, разработанные для коронавирусной инфекции, представлен на сайте NIBSC [3].

Учитывая, что в 2020–2021 гг. появились варианты коронавируса, вызывающие озабоченность, которые хуже нейтрализуются антителами, сформированными после применения имеющихся вакцин, возникло предположение, что может потребоваться модификация вакцин. ВОЗ разработала приложение к первоначальному документу с учетом исследований, которые показали, что модифицированные вакцины возможно оценить не в плацебо-контролируемых исследованиях, а в сравнении с уже действующими [4,5]. Хотя коррелят защиты или пороговый защитный уровень иммунного ответа для SARS-CoV-2 не установлен, необходимость модификаций вакцин должна определяться данными, включающими оценку нейтрализующей эффективности. Имеющиеся сегодня данные позволяют предположить, что существует взаимосвязь между титрами нейтрализующих антител и эффективностью вакцины.

На 23 декабря 2021 г. в списке ВОЗ для подтверждения и временной регистрации представлено 24 препарата. В перечень уже одобренных входят: 2 мРНК-содержащие вакцины (BNT162b2/COMIRNATY Tozinameran (INN) — Pfizer и mRNA-1273 — Moderna — Spikevax); 2 векторные вакцины на основе нереплицирующих аденовирусных векторов (AZD1222 Vaxzevria, в которой вектор-аденовирус шимпанзе, производства AstraZeneca, AB, она же производства Serum Institute of India Pvt. Ltd под названием Covishield /ChAdOx1_nCoV-19/; Янссен и Джонсон/Джонсон на основе аденовируса 26 типа Ad26.COV2.S; 3 инактивированные, из них 2 — китайские разработки (SARS-CoV-2 Vaccine/Vero Cell/, Inactivated (InCoV), разработанная Sinopharm/BIBP1 и COVID-19 Vaccine/Vero Cel/, Inactivated/Coronavac™, разработанная Sinovac Life Sciences Co., Ltd), а также индийская вакцина (SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/ COVAXIN, представленная в ВОЗ Bharat Biotech, India). Все 3 вакцины содержат инактивированный (убитый) вирус, выращенный на клетках Vero (линия клеток, полученная из эпителия почки, взятой у африканской зеленой марышки). Еще 2 вакцины практически прошли одобрение ВОЗ — это вакцины рекомбинантные, содержащие отдельные протеины спайк-белка, с Matrix-M™ адъювантом, на основе сапонина,

полученного из коры мыльного дерева (Quillaja saponaria) — стимулятора гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Одна из этих вакцин — NVX-CoV2373/Covovax D (Serum Institute of India) и вторая — NVX-CoV2373/Nuvaxovid (Novavax, Inc, которая и разработала используемый в препаратах адъювант, вакцина уже одобрена ЕМА). Еще 10 вакцин, в том числе российская вакцина Sputnik V, находятся на разных стадиях рассмотрения. Обновляющиеся данные о статусе вакцин, одобренных ВОЗ, можно мониторить на сайте https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23Dec2021.pdf.

На 28 декабря 2021 г. 137 вакцин в мире проходят клинические испытания и 194 находятся на стадии доклинических исследований. Кандидатные вакцины разработаны с использованием различных технологических платформ, в том числе 47 (35%) протеинсубъединичные, 20 (15%) на основе нереплицирующих векторов, 15 (11%) — ДНК, 18 (13%) — инактивированные, 23 (17%) — мРНК, 2 (1%) на реплицирующем векторе, 6 — содержащие вирусоподобные частицы и 2 на технологии, сочетающей реплицирующий вектор и антиген-презентирующе клетки. У кандидатных вакцин рассматриваются разные пути введения — парентеральные (внутримышечный, внутрикожный и подкожный) и интраназальный, аэрозольный, ингаляционный. Это объясняется тем, что способ введения вакцины играет существенную роль в интенсивности и характере иммунного ответа. Данные о кандидатных вакцинах обновляются и представлены на сайте <https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19/covid-19-vaccine-tracker-and-landscape>; <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

В связи с появлением варианта омикрон с множественными мутациями в белке спайка эффективность вакцин оказалась снижена и повышен риск как повторных, так и прорывных инфекций. Поэтому немедикаментозные вмешательства (физическое дистанцирование, использование масок, тестирование, отслеживание контактов и изоляция) являются важными инструментами для ограничения циркуляции. Однако наличие максимального уровня иммунизированных людей в популяции в настоящее время оценивается как наиболее важный метод минимизации распространения инфекции [6].

мРНК-вакцины

Первый отчет об успешном использовании мРНК-вакцин у животных был опубликован в 1990 г., а в последние десятилетия мРНК рассматривалась как более перспективная технология в области разработки вакцин, чем субъединичные, убитые, живые аттенуированные и ДНК-вакцины.

Безопасность мРНК-вакцин определяется отсутствием риска вакциноассоциированных заболеваний, как это возможно при применении живых вакцин или инсерционного мутагенеза (изменение генома вследствие вставок <insertion> последовательностей нуклеотидов мобильных генетических элементов), как для ДНК. Вакцины мРНК обладают потенциалом быстрого, недорогого и масштабируемого производства за счет высокого выхода реакции транскрипции *in vitro*, которое не требует токсичных химических веществ или клеточных культур. Хотя большинство мРНК-вакцин хранятся в замороженном виде (-70°C), проводятся исследования для создания устойчивых форм при более высоких температурах. Стабильность мРНК увеличивается путем упаковки в наночастицы, которые выполняют также роль адъюванта, или путем совместного приготовления с ингибиторами РНКазы. К 2017 г. уже были опубликованы данные об исследовании мРНК-вакцин против гриппа, бешенства, ВИЧ, Зика, *Streptococcus* spp. и *T. gondii* в исследовании у животных и 1–2 фазах клинических испытаний [7,8].

**Вакцина мРНК против коронавируса
Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2
(Comirnaty INN: Tozinameran)**

Вакцина содержит мРНК и липиды ((4-гидроксипентил)азанедил)бис(гексан-6,1-диил)бис(2-гексилдеканеат), 2 [(полиэтиленгликоль)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид, 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин и холестерин, дополнительные вещества хлорида калия, монобазисный фосфат калия, хлорид натрия, дибазисный дигидрат фосфата натрия и сахароза или трометамин, гидрохлорид трометамина и сахароза.

Вакцина вводится внутримышечно, два раза с интервалом 3 недели, 30 мкг доза для взрослых и детей старше 12 лет, 10 мкг для детей с 5 до 11 лет включительно. Лицам старше 12 лет с иммунодефицитными состояниями рекомендуется 3-я доза (дополнительная через 28 дней после второй. Бустерные дозы рекомендованы всем лицам старше 12 лет, кто закончил первичную вакцинацию не менее 5 месяцев назад. Однократная бустерная доза может быть применена и полностью привитым другой авторизованной вакциной — <https://www.fda.gov/media/153716/download>.

Вакцина была разрешена управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США для применения у взрослых старше 16 лет 11 декабря 2020 г. Временная рекомендация по использованию вакцины у лиц в возрасте ≥ 16 лет была опубликована 12 декабря 2020 г. [9]. В мае 2021 г. вакцина была авторизована для подростков 12–16 лет [10], а в ноябре 2021 г. — для детей в возрасте 5–11 лет, в ноябре

рекомендованы дополнительные и бустер-дозы [24].

Комитетом по иммунизационной практике (ACIP) США разрешил применение вакцины для детей с учетом ряда фактов. На 10 октября 2021 г. в США у детей в возрасте 5–11 лет было зарегистрировано примерно 1,9 млн случаев COVID-19 и 8300 госпитализаций. На 4 октября 2021 г. было зарегистрировано 5217 случаев тяжелого мультисистемного педиатрического синдрома (MIS-C), возникающего через несколько недель после острой инфекции SARS-CoV-2, из них 44% у детей в возрасте 5–11 лет. В условиях преобладания дельта-варианта вируса 10,6% от всех случаев заболевания за неделю с 10 октября 2021 г. пришлось на детей 5–11 лет, хотя они составляют 8,7% населения США. Кроме того, дети могут способствовать передаче SARS-CoV-2 в семьях и детских учреждениях [11–13]. Уверенность в преимуществах вакцинации Pfizer-BioNTech COVID-19 среди детей в возрасте 5–11 лет была высокая для предотвращения симптоматического лабораторно подтвержденного COVID-19 (1 степень достоверности) при отсутствии серьезных доказательств рисков [14].

ВОЗ одобрила вакцину Pfizer-BioNTech для лиц старше 16 лет 8 января 2021 г. [15], а 19 ноября 2021 г. внесла изменения и рекомендовала вакцинацию подростков с 12 лет (16).

*Эффективность вакцины BNT162b2
(Pfizer-BioNTech)*

В клинических исследованиях 2/3 фазы у взрослых 16–91 года с участием более 43 000 добровольцев клиническая эффективность составляла более 92% против симптоматической инфекции SARS-CoV-2; уже на 12-й день после 1-й дозы — 89% и сохранялась до 21-го дня (время введения второй дозы вакцины). В Великобритании были опубликованы данные по эффективности 1-й дозы вакцины в течение 10 недель для «предкового» вируса и варианта альфа (B.1.1.7) — снижение симптоматических заболеваний на 55–70%, госпитализации на 75–85%, смертности — на 75–80% и трансмиссии с появлением вторичных случаев — на 45–50% [17]. Двукратная вакцинация обеспечивала первоначально защиту на 91% (95% CI 89–93%) через 7 дней после 2-й дозы на протяжении 6 месяцев для лиц старше 16 лет [18]. Учитывая возможность нарушения интервалов между 1-й и 2-й дозами вакцины, было показано, что при удлинении интервалов до 12 недель выработка нейтрализующих антител возрастает, в том числе у пожилых людей [19].

Клиническая эффективность у подростков до появления вариантов дельта и омикрон составляла до 100% (95% доверительный интервал [ДИ] = 75,3–100%) в предотвращение симптоматическо-

го, лабораторно подтвержденного COVID-19. Иммунный ответ на 2 дозы Pfizer-BioNTech у подростков 12–15 лет без предыдущей инфекции SARS-CoV-2 был не менее, чем у лиц в возрасте 16–25 лет [20]. У детей 5–11 лет эффективность по снижению заболеваемости симптоматической инфекцией составила 90,9% (95% ДИ = 68,3–98,3%). Среднегеометрические уровни антител были сравнимы с подростками и молодыми взрослыми 16–25 лет [14].

Реактогенность вакцины BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

Местные или системные реакции возникали почти у половины привитых взрослых, сильные не чаще 10%, у подростков в течение 7 дней после вакцинации — 90,9% реципиентов вакцины сообщили о любой местной реакции, 90,7% сообщили о каком-либо симптоме общей реакции, чаще после 2-й дозы, в основном, от легкой до умеренной. Реакции отмечались в среднем на 1–4-й дни после получения вакцины и разрешались в среднем за 1–2 дня. Наиболее частыми симптомами были утомляемость, лихорадка, головная боль, озноб и боль в месте инъекции. Данные по безопасности, включая информацию о реактогенности, доступны на <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/reactogenicity.html>. У детей 5–11 лет местные реакции в течение 7 дней после вакцинации отмечены у 86,2%, а общие — у 66,6%, чаще после 2-й дозы вакцины, из них подавляющее большинство были от легкой до умеренной степени выраженности, регистрировались эти проявления реже, чем у лиц в возрасте 16–25 лет. Выраженные местные и системные реакции (степень 3 или выше, определяемая как нарушение повседневной активности) наблюдались у 2,7% реципиентов вакцины и у 1,1% реципиентов плацебо. Расширенная когорта безопасности — 2379 детей (включая 1591 реципиента вакцины) была добавлена для мониторинга серьезных побочных эффектов, средний период наблюдения составил 2–4 недели после получения второй дозы.

Вакцина мРНК против коронавируса Spikevax (Vaccine Moderna COVID-19, mRNA-1273) (ModernaTX, Inc; Cambridge, Massachusetts)

Вакцина была разрешена к использованию в США 18 декабря 2020 г. [21]. 6 января 2021 г. вакцина была зарегистрирована в Европейском союзе, 25 января — в ВОЗ, данные были обновлены 15 июня и 19 ноября [22], Европейское агентство авторизовало эту вакцину с новым названием Spikevax 22 июня 2021 г. и выдало разрешение на применение этой вакцины с 12-летнего возраста [23].

В состав вакцины Moderna COVID-19 входят мРНК, липиды (SM-102, полиэтиленгликоль [PEG] 2000, димиристоилглицерин [DMG], холестерин и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин [DSPC]), трометамин, гидрохлорид трометамина, уксусная кислота, тригидрат ацетата натрия и сахараза.

Вакцина вводится дважды с интервалом 28 дней в дозе 100 мкг внутримышечно, в дельтовидную мышцу. Некоторые страны используют интервал между первой и второй дозой до 12 недель в связи с тем, что была показана эффективность одной дозы в течение 10 недель. Иммунокомпрометированные лица в возрасте 18 лет и старше должны получить третью дозу (0,5 мл, 100 мкг) не менее чем через 28 дней после второй дозы и ревакцинированы далее через 6 месяцев [24]. В настоящее время всем ранее привитым старше 18 лет рекомендована бустерная доза (0,25 мл, содержащая 50 мкг мРНК) не менее чем через 6 месяцев после второй прививки.

Взаимозаменяемость вакцины Spikevax с другими вакцинами COVID-19 для завершения курса первичной вакцинации.

Лица, получившие одну дозу Spikevax (0,5 мл, 100 мкг), должны получить вторую дозу Spikevax (0,5 мл, 100 мкг) для завершения первичного курса вакцинации, но возможно применять в качестве бустерной дозы завершившим вакцинацию другими авторизованными вакцинами.

Эффективность вакцины Spikevax

В 3-й фазе клинических исследований, включавшей более 30 000 участников 18–95 лет, после 2 доз клиническая эффективность вакцины составила 94,1% (95% ДИ = 89,3–96,8%) вне зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности, фоновых заболеваний. Была отмечена и некоторая эффективность в отношении бессимптомного заболевания. Исследование также показало 90,9% эффективность у участников групп риска тяжелого течения коронавирусной инфекции с хроническими заболеваниями легких, сердца, печени, ожирением, диабетом и ВИЧ-инфекцией.

Данные по эффективности вакцины у детей оценивались по результатам клинического исследования, в котором участвовало 3000 подростков 12–17 лет. Была показана сравнимая со взрослыми 18–25 лет эффективность по предупреждению инфекции и продукции антител [25]. Защитный уровень антител при коронавирусной инфекции на сегодня не известен, но у двукратно привитых mRNA-1273 было проведено исследование по определению антител на 57-й день после первой прививки и 29-й день после второй дозы, и показано, что уровень антител прямо ассоциирован с защитой от заболевания [26].

Реактогенность вакцины *Spikevax*

Реакции на вакцину отмечали в первые 7 дней, в основном, после 2-й дозы и у людей 18–64 лет чаще, чем у тех, кто старше 65 лет. Местные реакции на первое введение вакцины регистрировали в среднем у 74,6%, на второе — у 83,9%, общие у 57,0% и 81,9% соответственно, из общих проявлений преобладали усталость, миалгии, артралгии и озноб. Зуд и головокружение отмечали у 1 из 100 привитых. Детальный обзор реакций представлен на <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicity.html>.

Эффективность и безопасность мРНК вакцин в реальной практике

Оценка эффективности и безопасности после лицензирования имеет решающее значение. На эффективность вакцины могут повлиять несколько факторов: условия транспортировки и хранения, правильность введения вакцины, пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний и предшествующая инфекция SARS-CoV-2. Подобный контроль позволяет оценить длительность защиты и, следовательно, необходимость (и частоту) повторной вакцинации; уровень защиты от тяжелого заболевания и смерти; относительную эффективность различных видов вакцин и разовых доз; эффективность против появляющихся вариантов вируса [27].

Популяционный анализ эффективности вакцин до распространения вариантов дельта и омикрон показал, что на 30 апреля 2021 г. в 46 штатах и территориях США среди почти 101 млн полностью вакцинированных против COVID-19 было зарегистрировано 10 262 прорывных инфекции (около 0,01%). Средний возраст заболевших — 58 лет (диапазон — 40–74 года), 6446 (63%) — женщины. У 2725 (27%) человек течение было бессимптомным, 995 (10%) госпитализированы, 160 (2%) умерли. Среди 995 госпитализированных 289 (29%) госпитализированы по причине, не связанной с COVID-19, но у них выявлен при обследовании положительный ПЦР-тест, их рассматривали также как бессимптомных. Среди умерших 160 человек средний возраст составил 82 года (71–89 лет); из них 28 (18%) умерли по причине, не связанной с COVID-19 [28].

Сравнительная эффективность (VE) вакцин против госпитализации, оцененная в период с 11 марта по 15 августа 2021 г. в 21 больнице США, оказалась выше для вакцины Moderna (VE = 93%), чем для Pfizer-BioNTech (VE = 88%) ($p = 0,011$): для вакцины Moderna — 93% через 14–120 дней после 2-й дозы и 92% через >120 дней; для вакцины Pfizer-BioNTech — 91% через 14–120 дней и 77% через >120 дней ($p < 0,001$). Уровень антител через

27 дней после введения 2-й дозы у 32 здоровых добровольцев, вакцинированных Moderna, был 4274 (95% ДИ = 3393–5384 BAU/мл), и у 51 вакцинированных Pfizer-BioNTech 2950 (95% ДИ = 2325–3742 БАЕ/мл, $p = 0,033$) [29].

Коэффициент заболеваемости COVID-19 после вакцинации среди взрослых в возрасте 65–74 лет и 75 лет снизился на 53% (95% ДИ от 50 до 55) и на 62% (от 59 до 64), госпитализация — в среднем на 39% среди лиц в возрасте от 60 до 69 лет, на 60% для людей от 70 до 79 лет и на 68% для тех, кто старше 80 лет. Смертность от COVID-19 также снизилась в среднем на 41%, в возрасте 65–74 лет и на 30% в возрасте ≥ 75 лет. [30].

Исследование, проведенное в Венгрии, показало, что скорректированные показатели эффективности для вакцины Pfizer-BioNTech 83,3% и 84% против заболевания SARS-CoV-2 через ≥ 7 и ≥ 14 дней после второй дозы, что несколько ниже, чем сообщалось в клинической фазе III, а против смертельных исходов — 90,6% и 90,3% на ≥ 7 и ≥ 14 дней после второй дозы. Эффективность вакцины mRNA-1273 среди 222 892 человек, из которых 36% были старше 65 лет, составила 88,7% против инфекции SARS-CoV-2 и 93,6% против смерти через ≥ 7 дней после второй дозы [31].

В Швеции для обеих мРНК вакцин продемонстрирован коллективный эффект (как и для вакцины AstraZeneca). В анализ было включено 1 789 728 человек из 814 806 семей. Каждая семья состояла из 2–5 человек со средним возрастом 51,3 года. Наблюдалась обратная зависимость между количеством привитых человек в семье и риском заражения COVID-19 непривитых. Семьи с 1 привитым имели на 45–61% ниже риск заражения COVID-19, в семьях с 2 иммунными риск снижался на 75–86%, при 3 иммунных в семье — на 91–94% и при 4 — на 97%. У не имеющих иммунитета риск заражения COVID-19 был на 45–97% ниже по мере увеличения числа членов семьи с иммунитетом [32].

К сожалению, клиническая эффективность всех вакцин в отношении варианта дельта оказалась меньше [33]. Когда вариант дельта составлял 1,8% циркулирующих штаммов в Нью-Йорке, средняя эффективность вакцин была: 91,3% для Pfizer-BioNTech (ДИ84,1–97,0), 96,9% для мРНК — 1273 (от 93,7 до 98,0). При увеличении доли дельта к 28 августа до 99,6% эффективность против заболевания снизилась до 74,2% (диапазон от 63,4 до 86,8), а против госпитализации до 86% (для взрослых 18–64 лет) [34, 35]. Снижение эффективности зависело и от давности законченного курса прививок — у привитых 6 месяцев назад выражено существенное, чем у привитых 2 месяца назад [36]. При наблюдении за 1 237 097 привитыми скорректированная расчетная эффективность вакцины была максимальной через

2 недели после 2-й дозы для Pfizer-BioNTech — 92,4% (95% ДИ 91,7 — 93,1%) и для мРНК-1273 — 96,3% (95% ДИ 95,6 — 96,9%). В течение последующих 2–3 месяцев она снизилась до 78,6% (95% ДИ 78,0 — 79,2%) и 86,8% (95% ДИ 86,2 — 87,4%) соответственно, после 6 месяцев — до 66% (95% ДИ 64,2 — 68,0%) и 74,2% (95% ДИ 71,6 — 76,6%) [37].

Уменьшение клинической эффективности ассоциировано со снижением нейтрализующей активности антител, выявленным в этот период времени по отношению к варианту дельта (рис. 1) [38] и, как показали дальнейшие исследования, — к варианту омикрон.

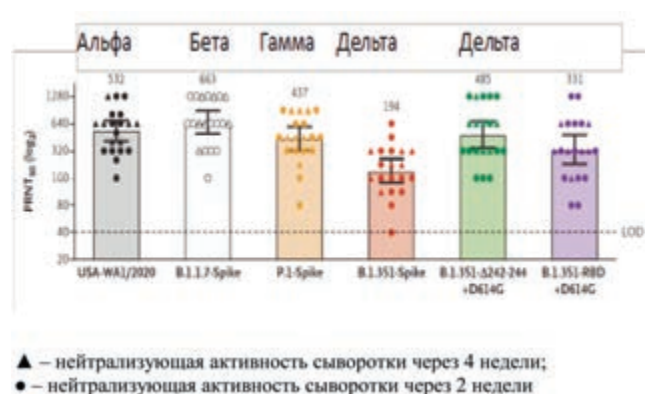


Рис. 1. Нейтрализующая активность сыворотки привитых Pfizer-BioNTech после 2-й дозы вакцины

По данным CDC США, вакцина Pfizer продемонстрировала во время текущей волны омикрон снижение эффективности по сравнению даже с дельта. Защита от госпитализации составила 70% и от инфекции в целом — 33% (для сравнения при варианте дельта 93% и 80% соответственно) [39]. Предварительные исследования с использованием как псевдовирюсов, так и живых вирусов показали, что нейтрализующая активность сывороток вакцинированных мРНК-вакцинами для омикрон снижена в 15–127 раз по сравнению с диким типом и в 11 по сравнению с дельта [40–43]. Даже после применения 3-х доз вакцин нейтрализация против варианта омикрон была в 4 раза ниже, чем после 2 доз против первоначального варианта вируса [44]. Эти же закономерности прослежены как у привитых, получивших бустер, так и у тех, кто ранее болел, а затем был привит, или наоборот. Если в предшествующих исследованиях было показано, что ранее переболевшие и затем привитые имеют преимущества по уровню антител и их функциональным возможностям по нейтрализации разных вариантов вируса, то нейтрализация варианта омикрон сыворотками у таких людей хоть и определялась, но была менее интенсивная (рис. 2). Поэтому авторы исследования считают необходимым модификацию вакцин [45, 46].

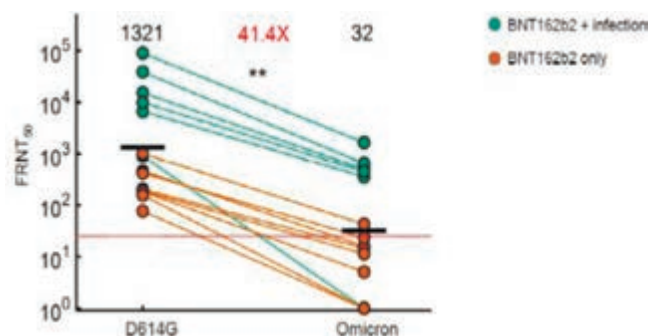


Рис. 2. Нейтрализация варианта омикрон антителами у привитых вакциной Pfizer-BioNTech (BNT162b2), а также у переболевших и привитых [46]

Изменение эффективности вакцины связано не только с появлением новых вариантов вируса, но и со снижением уровня антител и клеточной защиты с течением времени после вакцинации. Была построена модель прогноза снижения титра нейтрализации, которая показала значительную потерю защиты от инфекции SARS-CoV-2 в течение первых 250 дней после иммунизации, хотя защита от тяжелого заболевания, как считают авторы, должна быть в значительной степени сохранена [47]. Это положение подтверждено практически. Среди полностью привитых 3 436 957 человек (средний возраст 45 лет, из них 52,4% (1 799 395 женщины) эффективность 2-кратной вакцинации Pfizer-BioNTech (BNT162b2) составляла в первый месяц — 97% (95% ДИ 95–99), через 4–5 месяцев — 67% (45–80). Для Delta-варианта в течение первого месяца — 93% [95% ДИ 85–97]), через 4 месяца — 53% [95% ДИ 39–65] [48].

Одним из факторов, влияющих на эффективность иммунизации, является возраст. С возрастом происходит снижение общего числа зрелых Т-лимфоцитов, Т-хелперов, способности ответа на поликлональные Т-клеточные активаторы (фито-геммагглютинин, конканавалин А), снижение клеточного и гуморального ответа на Т-зависимые антигены, преобладает продукция низкоаффинных антител класса IgM, отмечается депрессия фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов. Возможно, меньшая выраженность иммунных реакций и продукции цитокинов определяет и меньшую реактогенность вакцин у людей старше 65 лет. Так, если при анализе госпитализаций в целом с 24 января по 24 июля 2021 г. в США кумулятивные показатели были в 17 раз выше среди невакцинированных по сравнению с вакцинированными (423 случая на 100 000 населения и 26 на 100 000 населения соответственно), а с момента увеличения доли штамма дельта (с 27 июня по 24 июля) в ≥ 10 раз выше у невакцинированных, то коэффициенты снижения госпитализации различались в зависимости от возраста и составили 23, 22 и 13 для лиц в возрасте 18–49, 50–64 и ≥ 65 лет

соответственно [49–50]. Анализ эффективности 2-й и 3-й доз вакцины Pfizer-BioNTech, проведенный в Израиле, показал, что даже после 3 введений вакцины риск заболевания для людей 16–39 лет — 2,1 на 100 000, для лиц 40–69 лет — 8,1 на 100 000 и для тех, кто старше 70 лет, — 41,3 на 100 000, а для тяжелых форм заболевания — 0; 3,5 и 35,8 соответственно [51, 52]. Еще одним существенным фактором, определяющим эффективность вакцинации, является наличие фоновых заболеваний и особенно иммуносупрессивных состояний.

Эффективность вакцинации пациентов с иммуносупрессивными состояниями

Изучение антителообразования у пациентов с онкологическими заболеваниями в сравнении со здоровыми показало, что доля положительных титров анти-S IgG на 21-й день после однократного введения вакцины Pfizer-BioNTech составила 32 из 34 контрольной группы (94%; 95% ДИ 81–98); 21 из 56 (38%; 26–51) пациентов с солидным раком и 8 из 44 (18%; 10–32) пациентов с онкогематологией. Через 2 недели после 2-го введения вакцины 18 из 19 пациентов с солидным раком (95%; 95% ДИ 75–99) и 3 (60%; 23–88) из 5 пациентов с онкогематологией были серопозитивными [53]. Анализ иммуногенности Pfizer-BioNTech (BNT162b2) у 658 реципиентов трансплантата почки выявил наличие антител после дозы 1 у 98 (15%) (95% ДИ, 12–18%), после 2-й дозы у 357 участников (54%) (95% ДИ, 50–58%). На выработку антител влияли иммуносупрессивные препараты, получаемые пациентами. Так, из 473 человек, получавших антимаболиты, 38 (8%) имели антитела после дозы 1, а после второй прививки 167 (35%) не выработали антител. Среди 185 участников, не получавших антимаболиты, 60 (32%) ответили на 1-ю дозу вакцины, и 33 (18%) остались серонегативными после 2-й дозы вакцины. Реактогенность вакцины не отличалась у пациентов с онкологическими заболеваниями от группы контроля [54]. Учитывая недостаточную эффективность 2 мРНК-прививок пациентам с трансплантацией почки, была проведена 3-я прививка, которая вызвала серологический ответ у 49% не ответивших на первые два введения вакцины. У пациентов, принимавших такролимус, микофенолат и стероиды, вероятность появления анти-SARS-CoV-2 антител даже на 3-ю прививку была ниже, чем у пациентов, получавших другие схемы лечения (35% против 63% соответственно). После третьей дозы вакцины не наблюдалось никаких серьезных нежелательных явлений. Установлена необходимость 3-й дозы вакцины для формирования защиты у пациентов с трансплантацией солидных органов [55, 56].

У пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток эффект вакци-

нации был лучше. После первого введения вакцины у 63 из 117 пациентов (54%) выявили антитела к S-антигену, средний титр IgG составил 15,8 Ед/мл (от 0,9 Ед/мл до более чем 250 Ед/мл). Через 35 (18–77) дней после введения 2-й дозы серопозитивными были 97 пациентов (83%), причем у 72 (62%) титры IgG были высокие. Факторами, ассоциированными с отсутствием ответа, являлись гаплотрансплантация, недавняя (<1 года) реакция отторжения трансплантата, лимфопения (<1000 клеток/мкл), а также иммуносупрессивное лечение, химиотерапия на момент вакцинации. Реакции на вакцины были умеренно выражены у 48% (51 из 106 пациентов) после введения дозы 1 и у 34 из 87 пациентов (39%) после введения второй, что сопоставимо с показателями здоровых. При наблюдении в течение 39–98 дней не было зарегистрировано ни одной инфекции COVID-19 [57].

Вакцинация пациентов, находящихся на гемодиализе (определяли IgG к рецептор-связывающему домену S1 субъединицы SARS-CoV-2 в тест-системе Abbott), также подтвердила необходимость трех базисных прививок. После 2 доз вакцины титр антител >50 произвольных единиц [AU]/мл, имели 40 (89%), а после 3 доз — 42 (93%) привитых. Третья доза усиливала и гуморальный, и клеточный ответ, особенно у тех, у кого титр антител после 2 доз был ниже, или у тех, кто ранее не ответил на вакцину [58, 59].

Вакцинация лиц с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями выявила различие в эффективности в зависимости от препарата, получаемого пациентами для лечения [60–61]. Данные по снижению эффективности со временем после законченной вакцинации и в связи с изменением циркулирующих вариантов вируса определили рекомендации по введению бустерных доз, а данные по снижению иммунитета у пациентов с иммуносупрессией привели к изменению схемы первичной иммунизации для них. Комитет по иммунизационной практике США пришел к заключению о необходимости первичного комплекса прививок, состоящего из 3 введений, третье введение было названо дополнительным [62]. Рекомендация от 5.11.2021 г. для вакцины Pfizer-BioNTech (Комирнаты) — пациентам с иммуносупрессией в возрасте 12–17 лет вакцинируются по схеме 0–21–≥28 дней в дозе 30 мкг (0,3 мл), а пациентам старше 18 лет после этой схемы через 6 и более месяцев применяется бустерная доза. Для вакцины Модерна — пациентам старше ≥18 лет 100 мкг (0,5 мл) по схеме 0–28–≥28 дней и далее через ≥6 месяцев бустерное введение в половинной дозе (0 мкг — 0,25 мл) [24]. Вакцину Johnson & Johnson/Janssen в настоящее время рекомендуют только в тех случаях, когда не доступны или противопоказаны вакцины мРНК [63].

Безопасность мРНК-вакцин

С начала применения мРНК-вакцин был выявлен серьезный побочный эффект — анафилаксия. Первоначальные данные показали, что для Pfizer-BioNTech риск анафилаксии составил 11,1 на млн доз [64], для вакцины Moderna: 2,5 на млн доз [65]. К августу 2021 г. уточненные данные — для лиц в возрасте 12 лет и старше — 5,0 (95% ДИ 3,5, 6,9) (Pfizer-BioNTech) и 4,9 (95% ДИ 3,2, 7,2) (Moderna) на млн введенных доз. Реакции развивались преимущественно у женщин, фактором риска являлось наличие анафилаксии в анамнезе [66].

Вторым серьезным осложнением, связанным с мРНК-вакцинами, явились миокардиты и перикардиты. Уже в июне 2021 г. через месяц после введения вакцины подросткам были зарегистрированы миокардиты. В Израиле с декабря 2020 г. по май 2021 г. было зарегистрировано 275 случаев миокардитов, из них 148 — после 1-й дозы на 5 401 150 вакцинированных лиц и 121 — после 2-й из числа 5 049 424 привитых человек. Была заподозрена связь между вакциной и возникновением миокардита, преимущественно у молодых мужчин в возрасте от 16 до 30 лет, более выраженная в группе 16 до 19 лет. В большинстве случаев миокардит имел легкую форму течения и проходил в течение нескольких дней [67, 68]. На 11 июня 2021 г. около 296 млн доз мРНК-вакцины против COVID-19 было использовано в США, из них 52 миллиона у лиц в возрасте 12–29 лет; из них 30 миллионов были 1-ми и 22 млн были 2-е дозы. В отчетах о побочных эффектах вакцины (VAERS) получено 1226 сообщений о миокардите после мРНК-прививки в период с 29 декабря 2020 г. по 11 июня 2021 г. Среди лиц с зарегистрированным миокардитом после мРНК-вакцинации средний возраст составил 26 лет (диапазон 12–94 года) со средним интервалом появления симптомов 3 дня после вакцинации (диапазон = 0–179), 923 — мужчины и 289 женщин. Среди 1094 случаев с уточненной дозой вакцины — 76% после дозы 2 мРНК-вакцин — и Pfizer-BioNTech и Moderna. У лиц в возрасте до 30 лет средний интервал от вакцинации до появления симптомов составил 2 дня (диапазон = 0–40 дней). У 92% пациентов симптомы появились в течение 7 дней. Через 7 дней после введения 2-й дозы мРНК-вакцины приблизительная частота сообщений (с использованием подтвержденных и неподтвержденных случаев) составила 40,6 на млн 2-х доз у мужчин в возрасте 12–29 лет и 2,4 на млн 2-х доз у мужчин в возрасте ≥30 лет. Частота сообщений среди женщин в этих возрастных группах была 4,2 и 1,0 на млн 2-х доз соответственно. Самый высокий показатель среди мужчин в возрасте 12–17 лет и в возрасте 18–24 лет (62,8 и 50,5 зарегистрированных случаев миокардита на милли-

он вторых введенных доз мРНК соответственно). ACIP рассмотрел индивидуальный уровень соотношения пользы и риска мРНК-вакцин у подростков и молодых людей, в котором сравнивались преимущества (предотвращение тяжелого заболевания COVID-19) к рискам (количество случаев миокардита) и пришел к выводам о необходимости продолжать вакцинацию. Баланс пользы и риска варьировал в зависимости от возраста и пола, потому что случаи миокардита в первую очередь выявлялись среди мужчин в возрасте до 30 лет, а риски неблагоприятных исходов, связанные с COVID-19, увеличиваются с возрастом. На млн 2-х доз мРНК-вакцины против COVID-19, введенной мужчинам в возрасте 12–29 лет, предупреждается 11 000 случаев COVID-19, 560 госпитализаций, 138 госпитализаций в отделение интенсивной терапии и 6 смертей по сравнению с 39–47 ожидаемыми случаями миокардита после прививки от COVID-19. Среди мужчин в возрасте ≥30 лет 15 300 случаев COVID-19, 4598 госпитализаций, 1242 госпитализации в отделение интенсивной терапии и 700 смертей можно было бы предотвратить по сравнению с 3–4 ожидаемыми случаями. Этот анализ не включал потенциальную пользу от предотвращения лонг-ковида и мультисистемного синдрома [69,70].

Два крупных европейских фармакоэпидемиологических исследования оценили избыточный риск у молодых мужчин после введения второй дозы вакцины Moderna. В одном в течение 7 дней после введения 2-й дозы было зарегистрировано около 1,316 (95% ДИ 1,299–1,333) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 12 до 29 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами. В другом в течение 28 дней после 2-й дозы было зарегистрировано 1,88 (95% ДИ 0,956–2,804) дополнительных случаев миокардита у мужчин в возрасте от 16 до 24 лет на 10 000 человек по сравнению с непривитыми лицами. Результаты приведены в характеристике вакцины [71].

В связи с выявленными осложнениями возникло значительное число разговоров о смертельных исходах у привитых. В связи с этим в США была проведена оценка смертности, не связанной с COVID-19 у привитых и не привитых. В когортное исследование в декабре 2020 г. — июле 2021 г. включено примерно 11 млн человек из 7 центров, собирающих данные о безопасности вакцин (Vaccine Safety Datalink). После стандартизации показателей смертности по возрасту и полу это исследование показало, что у реципиентов вакцины COVID-19 была более низкая смертность, не связанная с вакциной COVID-19, чем у невакцинированных людей. Данное исследование показало, что скорректированный относительный риск для вакцины Pfizer-BioNTech составил 0,41 (95% ДИ =

0,38-0,44) после дозы 1 и 0,34 (95% ДИ = 0,33 – 0,36) после дозы 2. Для вакцины Moderna – 0,34 (95% ДИ = 0,32 – 0,37) после дозы 1 и 0,31 (95% ДИ = 0,30 – 0,36) после дозы 2. Для вакцины Janssen – 0,54 (95% ДИ = 0,49-0,59). Вывод – нет повышенного риска смертности среди получателей вакцины COVID-19, что подтверждает профиль безопасности одобренных в настоящее время вакцин COVID-19 и необходимость вакцинации [72].

В связи с появлением вариантов коронавируса и снижением эффективности вакцин была проведена оценка роли бустерных доз. По предварительным лабораторным исследованиям компании Pfizer-BioNTech (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>), 3 дозы вакцины увеличивают титры нейтрализующих антител в 25 раз по сравнению с двумя к варианту омикрон (линия B.1.1.529). Средний геометрический титр антител к штамму омикрон после 3 доз вакцин составил 154 по сравнению с 398 против дельта (после 3 доз) и 155 после 2 доз вакцины против изначального варианта. Через 1 месяц после 3-й дозы титры увеличились до 1342 к варианту дельта и 336 к омикрон. Однако через 4 месяца после 3-й дозы GMT нейтрализации снизились до 820 и 171 соответственно. Эти данные определяют необходимость разработки стратегии сроков введения бустерных доз вакцин и создания новых вакцин против коронавируса [73]. Была построена модель прогнозирования снижения смертности и госпитализаций за счет ускорения ежедневных темпов ревакцинации в США. Оказалось, что удвоение темпов бустерной вакцинации позволит предотвратить более 400 000 госпитализаций и 48 000 смертей. Утроение темпов предотвратит более 600 000 госпитализаций и спасет 70 000 жизней в течение первых 4 месяцев 2022 г. [74]. Сегодня бустерная вакцинация рекомендована ВОЗ. В США CDC бустерная вакцинация рекомендована через 6 месяцев, в Великобритании – даже раньше, через 3–6 месяцев после основного курса [75]. При этом констатируется, что для защиты наиболее уязвимых групп населения в первой половине 2022 г. может потребоваться дополнительная бустерная вакцинация (четвертая доза) [76]. В Европе все 30 стран рекомендуют дополнительную дозу в качестве продолжения первичной серии для людей с ослабленной иммунной системой и бустерную после завершения первичной серии. Интересно, что в 5 странах Европы введена обязательная вакцинация для медицинских работников и/или работников учреждений длительного ухода [77]. Однако перспектива дальнейшей вакцинопрофилактики коронавирусной инфекции, как считают, может заключаться в гетерологических бустерах, модификации вакцин или создании уни-

версальной пансарбекавирусной вакцины [78,79]. Сейчас ВОЗ призывает активнее продолжать вакцинацию, даже если вакцины могут быть несколько менее эффективными против новых вариантов вируса COVID-19. «Мы должны использовать инструменты, которые у нас есть, даже если мы продолжаем совершенствовать эти инструменты. Мы все в безопасности, только если все в безопасности». Вакцинация остается важной частью подхода к борьбе с продолжающейся пандемией. В соответствии с рекомендациями национальных органов власти необходимо продолжать усилия по увеличению охвата вакцинацией лиц, которые в настоящее время не вакцинированы или вакцинированы частично, а также ускорить распространение бустерных доз [80].

Литература

1. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Утв. МЗ РФ России от 12.04.2019.
2. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 25 November 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>
3. National Institute for Biological Standards and Control https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136
4. WHO Working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
5. T. R Fleming, P. R Krause, M. Nason, I. M Longini, A.M. Henao-Restrepo/COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies/ Clinical Trials 2021, Vol. 18(3) 335 – 342
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC;2021. Stockholm, December 2021 PDF ISBN 978-92-9498-562-0 doi: 10.2900/099023 Catalogue number TQ-06-21-216-EN-N
7. N. Pardi, M. J. Hogan, Frederick W. Porter, D. Weissman /mRNA vaccines – a new era in vaccinology/ Nature reviews. drug discovery, volume 17, April 2018, 261-279 Published online 12 Jan 2018.
8. E. Dolgin. The tangled history of MRN vaccines Nature | Vol 597 | 16 September 2021 <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02483-w/d41586-021-02483-w.pdf>
9. S. E. Oliver, J.W. Gargano, M. Marin, et al/ The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report, Early Release / Vol. 69 December 13, 2020.
10. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine EUA amendment review memorandum. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/148542/download>
11. CDC. COVID data tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021.<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicsovertime>.

12. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. Incidence rates, household infection risk, and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among children and adults in Utah and New York City, New York. *JAMA Pediatr* 2021. PMID:34623377
13. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant in an elementary school—Marin County, California, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1214–9. PMID:34473683
14. K. R. Woodworth, D. Moullia, J. P. Collins et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5–11 Years – United States, November 2021, *MMWR* / November 12, 2021 / Vol. 70 / No. 45 1579–1583
15. WHO. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 14 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
16. Interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing, <https://www.medbox.org/document/interim-recommendations-for-use-of-the-pfizerbiontech-covid-19-vaccine-bnt162b2-under-emergency-use-listing#GO>.
17. Public Health England COVID-19 vaccine surveillance report Week 20.- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990089/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf
18. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:1761-73. doi:10.1056/NEJMoa2110345.
19. Parry, H.; Bruton, R.; Stephens, C.; Brown, K.; Amirthalingam, G.; Hallis, B.; et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older people.:medRxiv;<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1>.
20. K.R. Woodworth, J.W. Gargano, H. M. Scobie et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years – United States, May 2021 M. Wallace, *MMWR* / May 21, 2021 / Vol. 70 / No. 20/ 749-752
21. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 2020 ,S.E. Oliver, J. W. Gargano, M. Marin, et al, *MMWR* / January 1, 2021 / Vol. 69 / No. 51-52 1653-1656 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm695152e1-H.pdf>
22. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19WHOreferencenumber:WHO/2019-CoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA-1273/2021.
23. Spikevax1 (COVID-19 mRNA vaccine. An overview of Spikevax and why it is authorized in the EU.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
24. S. Mbaeyi, S.E. Oliver, J. P. Collins, M. Godfrey et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines – United States, 2021 *MMWR* / November 5, 2021 / Vol. 70 / No. 44 1545-1552
25. Spikevax (COVID-19 mRNA vaccine [nucleoside modified].An overview of Spikevax and why it is authorised in the EU https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf
26. P. B. Gilbert, D. C. Montefiori, A. McDermott и др. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial, medRxiv preprint doi: 10.1101/2021.08.09.21261290.
27. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC; 2021. Stockholm, December doi:10.2900/099023
28. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC – United States, January 1 – April 30, 2021 , *MMWR* / May 28, 2021 / Vol. 70 / No. 21
29. W. H. Self, M. W. Tenforde, J.P. Rhoads. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021, *MMWR* / September 24, 2021 / Vol. 70 / No. 38 1337-1343.
30. L. A. McNamara, R. E. Wiegand, R.M Burk. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data/*Lancet* 2022; 399: 152–60 Published Onlin //doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02226-1
31. Z. Vokó, Z. Kiss, G Surján, I. Wittmann, C. Müller, M. Kásler et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary – The HUN-VE study , *Clinical Microbiology and Infection* Available online 25 November 2021 In Press, Journal Pre-proof Open AccessPublished: November 24, 2021.
32. P. Nordstrom. Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members //P. Nordstrom, M. Ballin, A. Nordstrom, *JAMA Intern Med*. 2021; 181(12):1589-1595. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5814 Published online October 11, 2021
33. International Vaccine Access Center, Health JHBSOP, and, Organization WH. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Updated November4
34. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State.
35. Arjun Puranik, Patrick J. Lenehan, Eli Silvert1 , Michiel J.M. Niesen , J. Corchado-Garcia1 , John C. O'Horo , Abinash Virk , Melanie D. Swift , John Halamka , Andrew D. Badley , A.J. Venkatakrishnan1 , Venky Soundararajan. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence //doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707
36. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *New England Journal of Medicine*. 2021.
37. Y. P. Tabak, X. Sun, ; T. A. Brennan, S.K. Chaguturu Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Persons Tested in US Retail Locations, May 1 to August 7, 2021 , *JAMA Network Open*. 2021;4(12):e2143346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.
38. Y. Liu J. Liu, H. Xia, et al., Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum *N Engl J Med* 384;15 nejm.org April 15, 2021.
39. H. Scobie. Update on Omicron Variant. ACIP Meeting December 16, 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/06-COVID-Scobie-508.pdf>
40. A.Wilhelm M. Widera, K. Grikscheit et al Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.16.21261707>

org/10.1101/2021.12.07.21267432;

41. S. Cele, L. Jackson, K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

42. W. Dejnirattisai, R. H. Shaw, P. Supasa и др. Reduced neutralisation of SARS-CoV-2 Omicron-B.1.1.529 variant by postimmunisation serum <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1>;

43. Zahradník J, Tuekprakhon A, Ginn HM, et al. Receptor binding and escape from Beta antibody responses drive Omicron-B.1.1.529 evolution. 2021; bioRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.03.471045

44. S. A. Buchan, H. Chung, K. A. Brown и др. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565>

45. A. Rössler L. Riepler D. Bante et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent medRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491

46. S. Cele, L. Jackson, K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

47. D. Cromer, A. Reynaldi, T. E. Schlub, A. K. Wheatley, J. R. A. Juno, K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccas, M. P. Davenport. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection *Nature Medicine* / VOL 27 / July 2021.

48. S. Y. Tartof, J. M. Slezak, H. Fischer, V. Hong, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study *Lancet* 2021; 398: 1407–16. Published Online October 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

49. M. W. Tenforde, W. H. Self, E. A. Naioti, и др. Sustained Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults – United States, March–July 2021 / *MMWR* / August 27, 2021 / Vol. 70

50. P. Havers, H. Pham, C. A. Taylor, M. Whitaker, K. Patel, et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults ≥18 years – COVID-NET, 13 states January 1–July 24, 2021 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262356>

51. N. Barda, N. Dagan, C. Cohen, M. A. Hernan et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study *Lancet* 2021; 398: 2093–100. Published Online October 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

52. E. S. Rosenberg, D. R. Holtgrave, V. Dorabawila, M. Conroy et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status – New York, May 3–July 25, 2021 *MMWR* / September 17, 2021 / Vol. 70 / No. 37

53. L. Monin, A. G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D. R. McKenzie, I. del Molino del Barrio Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study / *Lancet Oncol* 2021. Published Online April 27, 2021.

54. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant RecipientsB/ *JAMA* Published online May 5, 2021 <https://jamanetwork.com/on05/12/2021>

55. Benotmane, G. Gautier, P. Perrin, J. Olgne, N. Cognard, S. Fafi-Kremer, S. Caillaud. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney

Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses *JAMA* September 21, 2021 Volume 326, Number 11, p.1063-1064 doi:10.1001/jama.2021.12339

56. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, J. Izopet, A. Del Bello, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients *N Engl J Med* 385;7 nejm.org August 12, 2021.

57. A. Le Bourgeois, M. Coste-Burel, T. Guillaume, P. Peterlin, A. Garnier, M. C. Béné, P. Chevallier, Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant *JAMA Network Open*.2021;4(9):e2126344.

58. M. Espi, X. Charmetant, T. Barba, C. Pelletier, L. Koppe, и др. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

59. S. Bhandari Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis *Kidney International* (2021) 100, 702; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.003>

60. B. J. Boyarsky, J. A. Ruddy, C. M. Connoll и др. Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases *Ann Rheum Dis* August 2021 Vol 80 No 8, p1098-1099.

61. S. Y. Wong, R. Dixon, V. M. Pazos, S. Gnajatic, J.-F. Colombel, K. Cadwell Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies *Gastroenterology* . 2021 Aug;161(2):715-718.e4.

62. K. Dooling. Evidence to Recommendation Framework: An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>

63. S. E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi et al. Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, December 2021 *MMWR* / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3.

64. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020, *MMWR* / January 15, 2021 / Vol. 70 / No. 2: 46-51

65. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 *MMWR* / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 977-982.

66. COVID-19 Vaccine Safety Technical (VaST) Work Group G. M. Lee (ACIP Chair), R. H. Hopkins, (NVAC Chair) Advisory Committee on Immunization Practices, August 30, 2021.

67. Israeli Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>,

68. Shay DK, Shimabukuro TT, De Stefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA Cardiol* 2021. Epub June 29, 2021.

69. J. W. Gargano, M. Wallace, S. C. Hadler, G. Langley et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021 *MMWR* / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 978-982;

70. ACIP. Presentation, November 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/04-COVID-Oster-508.pdf>

71. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

72. S. Xu, R. Huang, L. S. Sy, S. C. Glenn и др. COVID-19 Vaccination and Non – COVID-19 Mortality Risk – Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020 – July 31, 2021 MMWR / October 29, 2021 / Vol. 70 / No. 43

73. H. Xia, J. Zou, C. Kurhade, H. Ca и др. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 by 2 or 3 doses of BNT162b2 vaccine bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.21.476344>

74. P. Sah, T. N Vilches, S. M. Moghadas, M. C. Fitzpatrick, E. C Schneider A.P. Galvani Impact of accelerating booster vaccination amidst Omicron surge in the United States medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.22.22269655>

75. Press release Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on COVID-19 booster vaccines for those aged 18 to 39 and a second dose for ages 12 to 15 <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advice-on-covid-19-booster-vaccines-for-those-aged-18-to-39-and-a-second-dose-for-ages-12-to-15>

76. COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022: JCVI statement, November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021> Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

77. TECHNICAL REPORT Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>

78. L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptorbinding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, Immunity 54, 2908 – 2921 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.019>

79. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines – from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access – in WHO's Vaccines Explained series. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>

80. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/preliminary-data-indicate-covid-19-vaccines-remain-effective-against-severe-disease-hospitalisation>

References

1. Metodicheskie rekomendacii po vyyavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochnykh proyavlenij posle immunizacii. Utv. MZ RF Rossii ot 12.04.2019.

2. CONSIDERATIONS FOR EVALUATION OF COVID19 VACCINES. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 25 November 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/considerations-for-the-assessment-of-covid-19-vaccines-for-listing-by-who>

3. National Institute for Biological Standards and Control https://www.nibsc.org/products/brm_product_catalogue/detail_page.aspx?catid=20/136

4. WHO Working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>

5. T. R Fleming , P. R Krause , M. Nason , I. M Longini, A.M. M Henao-Restrepo/COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies/ Clinical Trials 2021, Vol. 18(3) 335 – 342

6. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC;2021. Stockholm, December 2021 PDF ISBN 978-92-9498-562-0 doi: 10.2900/099023 Catalogue number TQ-06-21-216-EN-N

7. N. Pardi, M. J. Hogan, Frederick W. Porter, D. Weissman /mRNA vaccines – a new era in vaccinology/ Nature reviews. drug discovery, volume 17, April 2018, 261-279 Published online 12 Jan 2018.

8. E. Dolgin. The tangled history of MRN vaccines Nature | Vol 597 | 16 September 2021 <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-021-02483-w/d41586-021-02483-w.pdf>

9. S. E. Oliver, J.W. Gargano, M. Marin, et al/ The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 2020, Morbidity and Mortality Weekly Report , Early Release / Vol. 69 December 13, 2020.

10. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine EUA amendment review memorandum. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2021. <https://www.fda.gov/media/148542/download>

11. CDC. COVID data tracker. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographicvertime>.

12. Dawood FS, Porucznik CA, Veguilla V, et al. Incidence rates, household infection risk, and clinical characteristics of SARS-CoV-2 infection among children and adults in Utah and New York City, New York. JAMA Pediatr 2021. PMID:34623377

13. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant in an elementary school – Marin County, California, May – June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1214 – 9. PMID:34473683

14. K. R. Woodworth, D. Moulia, J. P. Collins et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5 – 11 Years – United States, November 2021, MMWR / November 12, 2021 / Vol. 70 / No. 45 1579 -1583

15. WHO. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) against COVID-19: background document to the WHO interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing, 14 January 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

16. Interim recommendations for use of the Pfizer – BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing, <https://www.medbox.org/document/interim-recommendations-for-use-of-the-pfizerbiontech-covid-19-vaccine-bnt162b2-under-emergency-use-listing#GO>.

17. Public Health England COVID-19 vaccine surveillance report Week 20.- https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/990089/Vaccine_surveillance_report_-_week_20.pdf

18. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021;385:1761-73. doi:10.1056/NEJMoa2110345.

19. Parry, H.; Bruton, R.; Stephens, C.; Brown, K.; Amirthalingam, G.; Hallis, B.; et al. Extended interval BNT162b2 vaccination enhances peak antibody generation in older

people.:medRxiv;https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.15.21257017v1.

20. K.R. Woodworth, J.W. Gargano, H. M. Scobie et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Adolescents Aged 12–15 Years – United States, May 2021 M. Wallace, MMWR / May 21, 2021 / Vol. 70 / No. 20/ 749-752

21. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 2020 ,S.E. Oliver, J. W. Gargano, M. Marin, et al, MMWR / January 1, 2021 / Vol. 69 / No. 51-52 1653-1656 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm695152e1-H.pdf>

22. Interim recommendations for use of the Moderna mRNA-1273 vaccine against COVID-19WHOreferencenumber:WHO/2019-CoV/vaccines/SAGE_recommendation/mRNA-1273/2021.

23. Spikevax1 (COVID-19 mRNA vaccine. An overview of Spikevax and why it is authorized in the EU.https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

24. S. Mbaeyi, S.E. Oliver, J. P. Collins, M. Godfrey et al The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines – United States, 2021 MMWR / November 5, 2021 / Vol. 70 / No. 44 1545-1552

25. Spikevax (COVID-19 mRNA vaccine [nucleoside modified].An overview of Spikevax and why it is authorised in the EU https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

26. P. B. Gilbert, D. C. Montefiori, A. McDermott i dr.Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial, med.Rxiv preprint doi: 10.1101/2021.08.09.21261290.

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Generic protocol for COVID-19 vaccine effectiveness studies during outbreaks in semi-closed settings in the EU/EEA – Version 1.0. Stockholm: ECDC; 2021. Stockholm,December doi:10.2900/099023

28. COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections Reported to CDC – United States, January 1 – April 30, 2021 , MMWR / May 28, 2021 / Vol. 70 / No. 21

29. W. H. Self, M. W. Tenforde, J.P. Rhoads. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions – United States, March–August 2021, MMWR / September 24, 2021 / Vol. 70 / No. 38 1337-1343.

30. L. A. McNamara, R. E. Wiegand, R.M Burk. Estimating the early impact of the US COVID-19 vaccination programme on COVID-19 cases, emergency department visits, hospital admissions, and deaths among adults aged 65 years and older: an ecological analysis of national surveillance data/Lancet 2022; 399: 152–60 Published Onlin //doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02226-1

31. Z. Vokó, Z. Kiss, G Surján, I. Wittmann, C. Müller, M. Kásler et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary – The HUN-VE study , Clinical Microbiology and Infection Available online 25 November 2021 In Press, Journal Pre-proof Open AccessPublished: November 24, 2021.

32. P. Nordstrom. Association Between Risk of COVID-19 Infection in Nonimmune Individuals and COVID-19 Immunity in Their Family Members //P. Nordstrom, M. Ballin, A. Nordstrom, JAMA Intern Med. 2021; 181(12):1589-1595. doi:10.1001/jamainternmed.2021.5814 Published online October 11, 2021

33. International Vaccine Access Center, Health JHBSOP,

and, Organization WH. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review Updated November4

34. Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R et al. COVID-19 Vaccine Effectiveness by Product and Timing in New York State.

35. Arjun Puranik, Patrick J. Lenehan, Eli Silvert1 , Michiel J.M. Niesen , J. Corchado-Garcia1 , John C. O'Horo , Abinash Virk , Melanie D. Swift , John Halamka , Andrew D. Badley , A.J. Venkatakrishnan1 , Venky Soundararajan. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence //doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707

36. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ et al. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. New England Journal of Medicine. 2021.

37. Y. P. Tabak, X. Sun, ; T. A. Brennan, S.K. Chaguturu Incidence and Estimated Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Among Persons Tested in US Retail Locations, May 1 to August 7, 2021 , JAMA Network Open. 2021;4(12):e2143346. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.

38. Y. Liu J. Liu, H. Xia, et al. , Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum N Engl J Med 384;15 nejm.org April 15, 2021.

39. H. Scobie. Update on Omicron Variant. ACIP Meeting December 16, 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/06-COVID-Scobie-508.pdf>

40. A.Wilhelm M. Widera, K. Grikscheit et al Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>;

41. S. Cele, L. Jackson , K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

42. W. Dejnirattisai, R. H Shaw, P.Supasa i dr. Reduced neutralisation of SARS-COV-2 Omicron-B.1.1.529 variant by postimmunisation serum <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.10.21267534v1>;

43. Zahradník J, Tuekprakhon A, Ginn HM, et al. Receptor binding and escape from Beta antibody responses drive Omicron-B.1.1.529 evolution. 2021; bioRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.03.471045

44. S. A. Buchan, H. Chung, K. A. Brown i dr. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta infection medRxiv preprint doi: //doi.org/10.1101/2021.12.30.21268565

45. A.Rössler L. Riepler D. Bante et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent medRxiv preprint //doi.org/10.1101/2021.12.08.21267491

46. S. Cele, L. Jackson , K. Khan, SARS-CoV-2 Omicron has extensive but incomplete escape of Pfizer BNT162b2 elicited neutralization and requires ACE2 for infection medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.12.08.21267417>;

47. D. Cromer, A. Reynaldi , T.E. Schlub, A. K. Wheatley , J.r A. Juno , K. Subbarao, S. J. Kent, J. A. Triccasd, M. P. Davenport. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection Nature Medicine / VOL 27 / July 2021.

48. S. Y Tartof, J. M Slezak, H. Fischer, V. Hong, et al.Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study Lancet 2021; 398: 1407–16 Published Online October 4, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)

49. M. W. Tenforde, W. H. Self, E. A. Naioti, i dr. Sustained

Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Associated Hospitalizations Among Adults – United States, March–July 2021 / MMWR / August 27, 2021 / Vol. 70

50. P. Havers, H. Pham, C. A. Taylor, M. Whitaker, K. Patel. et al. COVID-19-associated hospitalizations among vaccinated and unvaccinated adults ≥18 years – COVID-NET, 13 states January 1–July 24, 2021 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262356>

51. N. Barda, N. Dagan, C. Cohen, M. A. Hern n et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study Lancet 2021; 398: 2093–100 Published Online October 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)

52. E. S. Rosenberg, D. R. Holtgrave, V. Dorabawila, M. Conroy et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status – New York, May 3–July 25, 2021 MMWR / September 17, 2021 / Vol. 70 / No. 37

53. L. Monin, A. G. Laing, M. Muñoz-Ruiz, D. R. McKenzie, I. del Molino del Barrio Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study / Lancet Oncol 2021 Published Online April 27, 2021.

54. B. J. Boyarsky, W. A. Werbel, R. K. Avery, A. A. R. Tobian, A. B. Massie, D. L. Segev, J. M. Garonzik-Wang, Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant RecipientsB/ JAMA Published online May 5, 2021 <https://jamanetwork.com/online/05/12/2021>

55. Benotmane, G. Gautier, P. Perrin, J. Olagne, N. Cognard, S. Fafi-Kremer, S. Caillard. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses JAMA September 21, 2021 Volume 326, Number 11 , r.1063-1064 doi:10.1001/jama.2021.12339

56. N. Kamar, F. Abravanel, O. Marion, C. Couat, J. Izopet, A. Del Bello, Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients N Engl J Med 385;7 nejm.org August 12, 2021.

57. A. Le Bourgeois, M. Coste-Burel, T. Guillaume, P. Peterlin, A. Garnier, M. C. B n , P. Chevallier, Safety and Antibody Response After 1 and 2 Doses of BNT162b2 mRNA Vaccine in Recipients of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant JAMA Network Open.2021;4(9):e2126344.

58. M. Espi, X. Charmetant, T. Barba, C. Pelletier, L. Koppe, i dr. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>

59. S. Bhandari Humoral response after 3 doses of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients on hemodialysis Kidney International (2021) 100, 702; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.07.003>

60. B. J. Boyarsky, J. A. Ruddy, C. M. Connolly i dr Antibody response to a single dose of SARSCoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases Ann Rheum Dis August 2021 Vol 80 No 8, r1098-1099.

61. S. Y. Wong , R. Dixon , V. M. Pazos , S. Gnjjatic, J.-F. Colombel , K. Cadwell Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies Gastroenterology . 2021 Aug;161(2):715-718.e4.

62. K. Dooling. Evidence to Recommendation Framework: An Additional Dose of mRNA COVID-19 Vaccine Following a Primary Series in Immunocompromised People <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-13/02-COVID-Dooling-508.pdf>

63. S. E. Oliver, M. Wallace, I. See, S. Mbaeyi et al. Use of the

Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine: Updated Interim Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, December 2021 MMWR / January 21, 2022 / Vol. 71 / No. 3.

64. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine – United States, December 14–23, 2020, MMWR / January 15, 2021 / Vol. 70 / No. 2: 46-51

65. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine – United States, December 21, 2020–January 10, 2021 MMWR / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 977-982.

66. COVID-19 Vaccine Safety Technical (VaST) Work Group G. M. Lee (ACIP Chair), R. H. Hopkins, (NVAC Chair) Advisory Committee on Immunization Practices , August 30, 2021.

67. Israeli Ministry of Health. Surveillance of myocarditis (inflammation of the heart muscle) cases between December 2020 and May 2021 [Press release]. Jerusalem, Israel: Israeli Ministry of Health; 2021. <https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>,

68. Shay DK, Shimabukuro TT, De Stefano F. Myocarditis occurring after immunization with mRNA-based COVID-19 vaccines. JAMA Cardiol 2021. Epub June 29, 2021.

69. J. W. Gargano, M. Wallace, S. C. Hadler, G. Langley et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, June 2021 MMWR / July 9, 2021 / Vol. 70 / No. 27, 978-982;

70. 70.ACIP.Presentation, November 2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-11-2-3/04-COVID-Oster-508.pdf>

71. Summary of product characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

72. S. Xu, R. Huang, L. S. Sy, S. C. Glenn и др. COVID-19 Vaccination and Non – COVID-19 Mortality Risk – Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020–July 31, 2021 MMWR / October 29, 2021 / Vol. 70 / No. 43

73. H. Xia, J. Zou, C. Kurhade, H. Ca и др. Neutralization of Omicron SARS-CoV-2 by 2 or 3 doses of BNT162b2 vaccine bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.21.476344>

74. P. Sah, T. N. Vilches, S. M. Moghadas, M. C. Fitzpatrick, E. C. Schneider A. P. Galvani Impact of accelerating booster vaccination amidst Omicron surge in the United States medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.22.22269655>

75. Press release Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) advice on COVID-19 booster vaccines for those aged 18 to 39 and a second dose for ages 12 to 15 <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-advice-on-covid-19-booster-vaccines-for-those-aged-18-to-39-and-a-second-dose-for-ages-12-to-15>

76. COVID-19 booster vaccine programme for winter 2021 to 2022: JCVI statement, November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021> Update to JCVI advice on booster vaccination in adults, 15 November 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

77. Technical report overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA 11 November 2021 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-Nov-2021.pdf>

78. . L. Burnett, K.J.L. Jackson, D.B. Langley et al., Immunizations with diverse sarbecovirus receptorbinding domains elicit SARS-CoV-2 neutralizing antibodies against a conserved site of vulnerability 2021, Immunity 54, 2908 – 2921 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.019>

79. This article is part of a series of explainers on vaccine development and distribution. Learn more about vaccines — from how they work and how they're made to ensuring safety and equitable access — in WHO's Vaccines Explained series. [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines)

[effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines)

80. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant News 11/01/2022 <https://www.ema.europa.eu/en/news/preliminary-data-indicate-covid-19-vaccines-remain-effective-against-severe-disease-hospitalisation>

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний 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)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

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

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ДЕТЕЙ: ЕЕ РОЛЬ В ОБЩЕМ МЕТАБОЛИЗМЕ

Л.А. Джапаридзе, О.А. Солдатова

Санкт-Петербургский научный центр РАН, Санкт-Петербург, Россия

Formation of the children microbiota: its role in overall metabolism

L.A. Dzhaparidze, O.A. Soldatova

Saint-Petersburg Scientific Center Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Прогресс в изучении микробиома у человека, его влияния на поддержание здоровья рассматривается как одно из наиболее значимых достижений современной биологии и медицины. Изучение населяющих организм бактерий, понимание закономерностей взаимодействия человека с миром микроорганизмов помогут лучше определить их роль в метаболизме, влияние на функционирование различных систем организма, сформировать более точное представление о патогенезе заболеваний, стать основой для профилактики и микробной терапии инфекций, ожирения, диабета.

На качественный и количественный состав микробиома, от которого во многом зависит будущее здоровье человека, влияет способ рождения, характер и тип питания новорожденного.

Ключевые слова: микробиота, дети, способ рождения, тип питания, ожирение, диабет, пробиотики.

Введение

Человек как вид всегда существовал во взаимодействии с микроорганизмами. В ходе эволюции сформировался регулируемый баланс между человеком и эндогенным (внутренним) микробиомом. Совокупность микроорганизмов, которые обитают в теле человека, называется микробиотой, или микрофлорой. Это миллиарды микроорганизмов, существующих в гармонии с собственными клетками человека. А микробиом — это коллективный геном всех организмов (простейших, вирусов, грибов, бактерий), которые обитают снаружи и внутри человека.

Ученые называют микробиоту важным экстракорпоральным органом. Этот орган и по размеру генома, и по количеству клеток превосходит остальной организм человека [1].

Микробиота выполняет в человеческом организме множество жизненно важных функций — от участия в процессе переваривания пищи до формирования иммунитета. Синтез независимых аминокислот и витаминов, детоксикация, влияние на функцию иммунной системы, все виды обмена

Abstract

Progress in the study of the human microbiome, in terms of its impact on the maintenance of health, is considered as one of the most significant achievements of modern biology and medicine. Studying the bacteria inhabiting the body, understanding the patterns of human interaction with the world of microorganisms, will help to better determine their role in general metabolism, influence on the functioning of various body systems, form a more accurate understanding of the pathogenesis of diseases, become the basis for the prevention of infectious diseases, and the implementation of microbial therapy of infections, obesity, diabetes.

The qualitative and quantitative composition of the microbiome, on which the future human health largely depends, affects the mode of birth and the nature and type of nutrition of the newborn.

Key words: microbiome, children, mode of birth, type of nutrition, obesity, diabetes, probiotics.

веществ не обходятся без участия микробиоты [2]. Также доказано, что микробиота влияет и на человеческое поведение.

Ранее исследователи рассматривали условно-патогенные бактерии или микробиоту только в качестве возможных возбудителей заболеваний. Сегодня мнение ученых на этот счет изменилось. Микробиота не просто взаимодействует с патогенами, выполняя барьерные функции, она также оказывает влияние на функционирование всех систем организма, поддержание иммунологического и биохимического равновесия, которое нужно для сохранения здоровья [3].

Необходимо отметить, что микробная экосистема каждого организма характеризуется своей генетической регуляцией и сложными взаимодействиями и по-своему реагирует на влияние факторов внешней и внутренней среды. Поэтому она уникальна, и в мире не найдется 2 человек с идентичным микробиомом [4].

Некоторые ученые рассматривают кишечный микробиом в качестве отдельного органа. Считается, что именно он ответственен за процессы метаболизма. Бактерии инактивируют токсины,

гормоны, ферменты, нейтрализуют аллергены, разлагают желчные кислоты, образуют молочную кислоту, способствуют всасыванию витаминов D и B₁₂, железа и кальция в кишечнике, обеспечивают синтез витаминов группы B, K, C. Также бактерии синтезируют фолиевую, никотиновую, и пантотеновую кислоты [5]. С тем, что физические аспекты жизни в некоторой степени зависят от микрофлоры, уже никто не спорит. Но этим влияние микрофлоры на человеческий организм не ограничивается. Она оказывает непосредственное воздействие на психические аспекты, т. к. продукты жизнедеятельности кишечных бактерий влияют на функции мозга человека. И это тоже давно доказанный факт. К примеру, усвоению глюкозы, поддержанию полноценного сна, гашению процессов возбуждения в ЦНС способствуют кишечные бактерии 2 типов, производящие такой медиатор, как γ -аминомасляная кислота (ГАМК) [6, 7]. Есть научные исследования, которые доказывают связь между аутизмом, депрессией и составом кишечной микробиоты [8, 9].

Возникшее в настоящее время представление о роли микробиоты в профилактике заболеваний, поддержании здоровья и укреплении иммунитета оживило научный интерес к этой теме. И наиболее актуальной проблемой для исследователей до сих пор является поиск эффективных пребиотиков и пробиотиков, позволяющих скорректировать микробиоту и оказывающих благотворное влияние на восстановление микрофлоры.

С появлением новых методических возможностей в исследовании протеома, метаболома и генома человека и бактерий методами секвенирования и масс-спектрометрии, методики полногеномного секвенирования (WGS) [10] стала возможна разработка инновационных методов быстрого восстановления микробиоты. Поэтому разработка молекулярно-генетических технологий по введению в человеческий организм отдельных микроорганизмов, активизировавшаяся в последние несколько лет, как и оценка свойств некоторых микробных штаммов — пробиотиков, станет ключом к терапии многих форм патологии, в том числе возникающих в детском возрасте [11].

Периоды формирования и состав микробиоты в онтогенезе

Микроорганизмы и бактерии, населяющие кишечник, играют в поддержании гомеостаза и физиологических процессах ключевую роль. Учеными проведено немало молекулярно-генетических исследований, доказавших, что кишечная микробиота начинает формироваться еще в период внутриутробного развития. Дети получают материнскую микрофлору в фетальный и неонатальный период. Основная микробная колонизация ребен-

ка материнским микробиомом и микроорганизмами из внешней среды происходит во время родов и в течение постнатального периода. Внутриутробный и неонатальный периоды признаны самыми критическими в формировании микробиома. От этого этапа в значительной степени будет зависеть здоровье ребенка в будущем [12].

Микробиота каждого человека уникальна по своему составу и развивается в течение всей жизни [13]. Ранее состав кишечной микробиоты определялся методом выращивания бактерий на питательных средах, однако этот метод затруднял выявление представителей микробиоты в биологических образцах. [14]. Сегодня современные молекулярно-генетические технологии позволяют обнаружить содержание микроорганизмов в меконии, плаценте и амниотической жидкости [15–18].

Так, проведенные метагеномные научные исследования показали, что состав кишечных микроорганизмов очень разнообразен и в нем преобладают следующие виды: [19]

- *Proteobacteria* (*Enterobacter spp.*);
- *Firmicutes* (попы *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*);
- *Bacteroidetes* (попы *Prevotella*, *Bacteroides*);
- *Actinobacteria* (попы *Colinsella*, *Bifidobacterium*).

Флора первородного кала тоже достаточно разнообразна, в ней доминируют стафилококки и энтеробактерии [20]. Микробиом плаценты и амниотической жидкости не отличается многообразием, в нем преобладают протеобактерии. Микробиом амниотической жидкости влияет на становление кишечной микробиоты плода, а микробный состав мекония зависит от продолжительности гестации. Это доказывает, что процесс становления микробиоты кишечника ребенка начинается в пренатальном периоде и происходит под влиянием трансфера микроорганизмов от матери к плоду [21, 22]. Таким образом, воздействуя на микробиом беременной женщины, можно оказать влияние и на процесс микробной колонизации кишечника ребенка [23].

При рождении ребенок сталкивается с первыми в своей жизни бактериями — аэробными (стафилококки, лактобациллы, энтерококки, стрептококки, кишечная палочка) [16]. К концу первой недели жизни новорожденного в кишечном тракте начинают преобладать *Bifidobacteriaceae* (анаэробные бифидобактерии). Причина преобладания анаэробных бифидобактерий стала понятна после того, как был секвенирован геном *Bifidobacterium longum* и выявлен участок с генами гликозидаз-ферментов, ответственных за расщепление олигосахаридов грудного молока до моносахаридов [24]. Без данных бифидобактерий в ЖКТ новорожден-

ные не смогли бы эффективно усваивать пищу, что негативно сказалось бы на дальнейшем развитии.

Рацион ребенка после отлучения от груди становится более разнообразным. В составе его микробиоты постепенно начинают преобладать *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [25]. По мере взросления происходит установление индивидуального уникального набора микроорганизмов. Соответственно, далее в составе микробиоты почти никаких возрастных изменений не происходит [26, 27].

Таким образом, микробиота играет жизненно важную роль для организма. Микроорганизмы задействованы в каждом процессе метаболизма. При их участии происходит усиление катаболизма холестерина, синтез пищеварительных ферментов, независимых аминокислот и витаминов. Микробиота защищает организм от патогенных бактерий. Доказано непосредственное влияние микробиоты на ЦНС, сердечно-сосудистую, эндокринную и иммунную систему [8, 28–30].

Влияние на микробиом детей способа родоразрешения

Количественный и качественный состав микробиома, от которого в значительной степени будет зависеть здоровье человека, формируется в младенческом возрасте. То, каким способом ребенок появился на свет (естественные роды, кесарево сечение), играет большую роль в формировании его кишечного микробиома.

Британскими учеными было проведено исследование, в рамках которого был проанализирован микробиом более 600 новорожденных. Выявлено, что штаммы кишечных бактерий, населяющие желудочно-кишечный тракт здоровых детей и взрослых, отсутствуют в кишечнике детей, появившихся на свет путем кесарева сечения. В их стуле обнаруживаются бактерии и микроорганизмы, которые распространены в больницах. Но пока еще не до конца понятно, как разница в видовом составе микробиома скажется на здоровье детей в будущем [31].

В течение первого года жизни риск развития кишечных инфекций и аллергических реакций, астмы, ожирения и других заболеваний у детей, появившихся на свет путем кесарева сечения, выше, чем у тех, кто рожден естественным путем. Такой результат объясняется разницей в микробиоме. Поэтому врачи и родители стремятся всеми силами к восстановлению «естественной» микробиоты новорожденных. Для этого используется вагинальная жидкость [32]. Это не стоит считать странной выходкой. Дискуссии относительно эффективности и целесообразности такой процедуры ведутся в серьезных медицинских и научных кругах. Как минимум четыре научные группы (из Китая, Швеции и США) занимаются исследова-

ниями детей, рожденных путем кесарева сечения. В рамках этих работ детям подсаживают микробы матерей, а затем проводится сравнение с показателями контрольной группы. Наблюдения за детьми, участвовавшими в эксперименте, будут вестись на протяжении нескольких лет. Задача заключается в том, чтобы понять, какое влияние микроорганизмы оказывают на вес детей, риск развития аллергических заболеваний и прочие параметры.

Доношенный ребенок при прохождении через родовые пути заглатывает небольшое количество материнской микробиоты (кишечной и вагинальной): *Lactobacillus*, *Sneathia*, *Prevotella* и др. [16].

В случае с кесаревым сечением первыми организм населяют кожные микробиомы матери и медицинских работников. В основном это бактерии родов *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*. У таких детей фиксируется замедленная колонизация кишечника филой *Bacteroidetes* и отмечается низкое бактериальное разнообразие. К 4-месячному возрасту различия в бактериальном разнообразии между детьми постепенно стираются. К году разница исчезает полностью [33].

Есть работы, доказывающие факт внутриутробной бактериальной транслокации, — проникновения бактерий и микроорганизмов из материнского кишечника к плоду. Ученые предполагают, что это происходит с участием кровотока. Этот механизм сходен с «энтеромаммарной осью». Эта гипотеза поддерживается данными экспериментального исследования, в котором беременным мышам пероральным путем вводили меченые *Enterococcus faecium*. Через некоторое время эти бактерии начинали заявлять о себе в плаценте и меконии вынашиваемых мышат [22].

Серьезный контакт с миром микробов и бактерий происходит после рождения. От этой встречи во многом будет зависеть здоровье ребенка в будущем. На развитие микробиома младенца влияют следующие факторы:

1. Способ появления на свет (естественные роды, кесарево сечение).
2. Тип вскармливания (грудное, искусственное).
3. Факторы внешней среды [34, 35].

Кишечник здорового ребенка колонизируется микробиомом постепенно в течение четырех последовательно идущих временных этапов:

Первый этап длится с момента появления на свет и до достижения 2-недельного возраста. Популяция микробов в этой фазе включает преимущественно кишечную палочку и стрептококки. К концу периода в небольшом количестве обнаруживаются *Bacteroides* и *Clostridium*. Исходя из вида кормления (грудное или искусственное), через некоторое время добавляются лактобактерии и бифидобактерии.

Второй этап начинается со второй недели жизни. Продолжительность этапа разная — до момента введения прикорма. С этого времени происходит увеличение численности представителей рода *Bacteroides*.

Третья фаза начинается с введения прикорма и до отлучения ребенка от груди. В течение этого этапа микробиом ребенка формируется окончательно. Постепенно увеличивается доля анаэробных грамположительных кокков (пептострептококков, пептококков) и бакteroidов.

Последний четвертый этап начинается при прекращении кормления грудью. Характеризуется этот этап относительной стабильностью состава микробиома, сохраняющегося на протяжении всей жизни человека [36].

Роль грудного вскармливания в становлении кишечного микробиома

Характер и тип питания новорожденного ребенка — важнейший фактор в формировании микробиома, его количественном и качественном разнообразии. Естественное питание для младенцев — молоко матери. Грудное молоко является оптимально сбалансированным, имеет высокую степень усвояемости и способствует формированию у ребенка здорового микробиома, обеспечивая нормальное развитие и защиту от инфекций в первые недели жизни. Также грудное молоко содержит ферменты для лучшего переваривания, антитела против бактерий и вирусов. Поэтому грудное вскармливание предотвращает возникновение многих хронических заболеваний (аллергические реакции, ожирение, сахарный диабет и др.).

Грудное молоко содержит весь набор питательных веществ, необходимых для укрепления иммунной системы, полноценного развития и роста. Ученые предполагают, что грудное вскармливание снижает смертность от инфекционных заболеваний за счет содержания иммунных факторов (таких как плазматические клетки, В-лимфоциты и Т-лимфоциты, иммуноглобулины (IgA), антимикробные ферменты — лактоферрин, лизоцим) [37].

В 1950 г. были получены первые данные о том, что грудное молоко содержит бактерии. Но ученые в тот период интересовались исключительно патогенными микроорганизмами [38]. Несмотря на то, что первые бактерии-симбионты были обнаружены в грудном молоке в 1970-е гг., ученые не смогли их идентифицировать. Только в 2003 г., когда в молоке, на ареолах сосков и коже груди 8 кормящих матерей, в фекалиях и ротовой полости их детей были выявлены родственные лактобациллы, исследователи предположили, что бактерии имеют эндогенное происхождение, а не занесе-

ны случайно из внешней среды. Было установлено, что грудное молоко имеет свою микробиоту, состав которой схож с кишечным микробиомом и зависит от способа родоразрешения: при естественных родах в молоке преобладают бактерии, ускоряющие процесс становления защитной микробиоты младенца, в то время как после кесарева сечения увеличивается число *Corynebacteriaceae*, не обладающих такими свойствами [39]. Возможно, бактерии попадают в молоко так называемым энтеромамочным путем — через лимфатическую систему кишечника. Видимо, родовой стресс способствует повышению избирательной проницаемости кишечной стенки и активации энтеромамочного пути доставки бактерий в молочные железы. Помимо бактерий, грудное молоко содержит и другие факторы, способствующие становлению здорового микробиома: в их числе пребиотики, жирные кислоты, иммуномодулирующие, противовоспалительные вещества, факторы роста, гормоны и пр. Эти компоненты обладают пролонгированным действием и продолжают оказывать положительное влияние на процесс формирования защитной биопленки даже после прекращения грудного вскармливания [40].

У ребенка при грудном вскармливании формируется свой, уникальный микробиом. То, какое молоко получает ребенок (материнское или донорское), не играет роли. За формирование индивидуального микробиома отвечают олигосахариды молока человека (ОМЧ) [24]. Примерно 8% в составе грудного молока занимают перевариваемые ОМЧ — пребиотики, ответственные за поддержание роста *Bifidobacterium longum*. Профиль ОМЧ индивидуален у каждой женщины. Это обеспечивает уникальность микробиома ребенка [41].

По одной из теорий, микроорганизмы и бактерии из ротовой полости ребенка попадают в молочную железу матери. Затем в материнском организме вырабатываются специфические антитела, поступающие с грудным молоком в желудочно-кишечный тракт младенца [39]. Теория подтверждается тем, что грудное молоко содержит такие же бактерии, которые есть в ротовой полости младенца (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Veillonella*, *Gemella*) [42]. По данным некоторых исследований, вышеуказанные бактерии в небольшом количестве содержатся и в молозиве еще до первого кормления. Образцы сцеженного грудного молока даже после тщательной обработки желез содержат бактерии кишечного и кожного материнского микробиома [43].

В 2011 г. американские ученые исследовали образцы грудного молока 16 женщин и выявили 9 таксономических единиц бактерий. После установления чрезвычайного разнообразия микробного состава грудного молока исследователями

была предложена концепция ядра его микробиома [44]. Впоследствии стало понятно, что микробиом на протяжении периода грудного вскармливания меняется. Так, в составе молозива преобладают бактерии родов *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Leuconostoc*, *Weissella*. Грудное молоко, вырабатываемое первые полгода, богато бактериями *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Veillonella*. Это свидетельствует о теории обратного заноса [43].

Немалую роль в том, каким будет микробный состав грудного молока, играет здоровье самой матери. В течение первого месяца кормления грудью в молоке женщин с ожирением преобладают *Lactobacillus*. Через 6 месяцев они сменяются бактериями рода *Staphylococcus* [44]. Эти бактерии со временем преобладают в кишечном микробиоме тучных младенцев. На основе этого факта учеными было сделано предположение о наличии связи между микробиомом материнского молока и детской паратрофией [44].

Ожирение

Однако доказательства, связывающие микрофлору кишечника с паратрофией и растущей эпидемией ожирения, являются слишком противоречивыми и неубедительными, чтобы доказать «причину или следствие». Это может быть связано с различиями в методах исследования, контроле диеты, генетической склонности детей к ожирению и другими факторами, связанными с образом жизни. Изменения микрофлоры скорее можно отнести к причинам, а не следствиям ожирения. Если заселить кишечник гнотобиотических лабораторных мышей микробиотой мышей, страдающих ожирением, то вес будет набираться быстрее, чем при подсадке бактерий и микроорганизмов от худых мышей. По составу микробиоты можно практически со стопроцентной вероятностью сказать о том, страдает ли человек от ожирения [45].

Кишечная микробиота так или иначе влияет на развитие ожирения. Подтверждение этому можно найти в исследованиях с применением пробиотиков. Пробиотики — это живые микроорганизмы, положительно влияющие на состояние здоровья хозяина при их применении в адекватном количестве [46]. Контролируемое рандомизированное исследование, проведенное Y. Kadooka, позволило исследователю сделать вывод о том, что прием *Lactobacillus* коррелирует со снижением ИМТ и жировой массы тела [47]. Аналогичный эффект обнаружен у детей младше 2 лет, если их матери в период вынашивания принимали пробиотик *Lactobacillus* [48].

В будущем, регулируя изменения состава кишечной микрофлоры человека, возможно регулировать его вес. Исследования по составу микробиоты нормальных и тучных людей по-

казали, что при ожирении возрастает количественное разнообразие микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*) и типа *Firmicutes* (например, *Clostridium coccoides*, *C. leptum*). Количественный состав представителей типа *Bacteroidetes* (*Bacteroides*, *Prevotella*) при этом снижается. Также происходит сокращение популяции лактобацилл и бифидобактерий. При преобладании в рационе жирной пищи слизистая оболочка кишечника воспаляется, что вызывает снижение численности лактобактерий и способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности, т. е. сахарного диабета (СД) 2-го типа [49]. В 2016 г. в экспериментах с мышами была установлена связь между указанными состояниями и дефицитом в пейеровых бляшках некоторых штаммов *Lactobacillus reuteri*. По всей видимости, при употреблении пищи, богатой жирами, обеспечивается отбор штаммов бактерий, устойчивых к окислительному стрессу. К ним относятся лактобациллы, которые выделяют провоспалительные цитокины. При этом из популяции вытесняются штаммы *L. Reuteri*, продуцирующие противовоспалительные вещества [49].

В отличие от обычных мышей, у мышей, имеющих наследственное ожирение, при анализе микробиома кишечника было выявлено резкое сокращение доли *Bacteroidetes*. При этом доля *Firmicutes* резко увеличилась. Аналогичные изменения имеют место и у человека. В одном из исследований 12 пациентов, страдающих ожирением, имели повышенное содержание бактерий *Firmicutes* и сниженное — *Bacteroidetes* [50]. После перевода пациентов на низкокалорийное питание состав кишечного микробиома через некоторое время изменился. У них увеличилась доля бактерий *Bacteroidetes* и уменьшилось содержание *Firmicutes*. Произошедшие изменения коррелировали со степенью снижения массы тела. Тем не менее, связь между ИМТ и содержанием бактерий *Bacteroidetes/Firmicutes* пока нельзя назвать доказанной. Дальнейшие исследования этого вопроса проводились в рамках проекта *MetaHIT*, посвященного изучению кишечного метабенома, т. е. совокупности геномов всех обитателей кишечника. Были обследованы 124 европейца. (Final Report Summary — METAHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract)) [51]. Исследования показали, что суммарное количество генов кишечного микробиома в 150 раз выше количества генов человека. Бактериальное разнообразие в условиях избыточной жирной пищи снижается. По сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела, человек с лишним весом будет иметь на 6 видов бактерий меньше.

По итогам метагеномного анализа были получены результаты, разделившие участников экс-

перимента на группы. Первая группа — носители «большого генома» (англ. — high gene count). Вторая группа — носители «малого генома» (англ. — low gene count). Малым геномом назван метагеном, содержащий малое количество генов бактерий разных видов. Разница между большим и малым геномом по количеству генов — около 40% [52]. У многих людей с богатым кишечным метагеномом преобладают бактерии *Methanobrevibacter*, а с бедным — *Bacteroides*. Люди из этих двух категорий различались по представленности в их микробиоте групп, которые формируют противовоспалительный (*Roseburia inulinivorans*, *Faecalibacterium prausnitzii*) и провоспалительный (*Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides*) фон. Последние часто обнаруживаются у людей, имеющих бедный метагеном [52].

Таким образом, по результатам проекта MetaHIT можно сделать вывод, что многообразие микробиома кишечника коррелирует с метаболическими маркерами. Гены бактерий и микроорганизмов при этом играют огромную роль в формировании ожирения, даже большую, чем гены человека [51]. Основными факторами риска при ожирении являются: диабет, хронические воспалительные процессы, высокое артериальное давление, специфические варианты липидного профиля, рак и др.

Роль микрофлоры в развитии сахарного диабета 1-го и 2-го типов

У детей с сахарным диабетом 1-го типа и детей из контрольной группы была выявлена значительная разница в составе кишечной микробиоты, причем у диабетиков преобладали бактерии, ответственные за утилизацию молочной кислоты, а соотношение *Bacteroidetes/Firmicutes* было повышено. У детей из контрольной группы выявлено больше продуцентов масляной кислоты [53].

Отклонения в составе микробиома кишечника, имеющие место в критические периоды онтогенеза (эмбриогенез, рождение, грудное вскармливание и пубертат), усиливают провоспалительную сигнализацию. Это приводит к возникновению иммунных последствий. Вероятно, по причине сопутствующего нарушения барьерной функции эпителия кишечника бактериальные антигены, выходящие в кровоток и проникающие в лимфоузлы, вступают во взаимодействие с рецепторами *NOD2*, провоцируя Т-клетки атаковать панкреатические β -клетки.

Для профилактики и лечения сахарного диабета 2-го типа необходимо нормализовать вес. Соответственно, пациент должен изменить пищевые привычки и увеличить физическую активность. Несмотря на отсутствие четкого понимания роли кишечного микробиоценоза в регуляции энергетического

обмена, ученые утверждают, что при воздействии на микробиом человека можно компенсировать сахарный диабет 2-го типа и устранить ожирение. Улучшения при этом можно наблюдать и у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Следует отметить, что СД 1-го типа патогенетически отличается от СД 2-го типа. Это заболевание аутоиммунного характера, связанное с агрессией Т-лимфоцитов против β -клеток поджелудочной железы, вырабатывающих инсулин. Если при сахарном диабете 2-го типа уровень глюкозы в крови повышается в связи с нечувствительностью тканей к инсулину (мешающей усвоению глюкозы клетками), то при СД 1-го типа инсулина в принципе не хватает. Развитию данного заболевания способствуют генетические факторы и обстоятельства внешней среды, в том числе изменение микробиома кишечника. Кишечная нормофлора после заселения тренирует иммунитет человека, чтобы тот научился различать своих и чужих. При сахарном диабете 1-го типа что-то в этом механизме нарушается.

В исследовании с крысами, имеющими предрасположенность к сахарному диабету I типа, были обнаружены различия в составе микрофлоры кишечника у животных с уже имеющимся заболеванием и без него [54]. У последних было выявлено более низкое содержание микроорганизмов типа *Bacteroidetes*, хотя они скорее служили защитой от расстройств метаболизма. Развитие диабета у таких крыс при применении антибиотиков предотвращалось. Учеными было сделано предположение о том, что изменения микробиома кишечника, вызванные антибиотикотерапией, способствуют снижению уровня общей антигенной нагрузки и последующего воспаления, способного привести к разрушению β -клеток поджелудочной железы. Но во многих подобных экспериментах с участием животных и людей эффект антибиотиков был противоположным [55].

Часто новорожденным детям назначают антибиотики. Но при их применении нарушаются хрупкие процессы формирования микробиома, что может вызвать целый ряд заболеваний. Ученые все чаще говорят о важности понимания процессов, которые приводят к возникновению неонатального дисбиоза и развитию различных патологических состояний (в том числе аллергии на компоненты молока, воспалительных заболеваний ЖКТ, диабета 2-го типа). Антибиотики провоцируют изменения микробиома, степень которых будет зависеть от дозировки, типа и способа введения препарата [53]. Пока еще все эти процессы у новорожденных изучены в недостаточной степени, что осложняет понимание того, как антибиотикотерапия влияет на формирование нормального здорового микробиома.

Таким образом, данные, полученные к сегодняшнему дню, составляют основу для последующего изучения роли кишечного микробиома в механизмах развития ряда заболеваний и патологических состояний (аллергических реакций, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ожирения и др.). Также существуют все основания утверждать, что профилактика и лечение вышеуказанных заболеваний возможны новым способом — коррекцией микробиома человека.

Роль пробиотиков в коррекции микробиома

У младенцев первого года жизни можно «направить микробиом» с помощью пробиотиков, созданных на основе живых микроорганизмов, входящих в состав нормального микробиома. Изначально пробиотики рассматривались исключительно как средства для коррекции нарушений, возникающих в кишечнике. Однако исследования последних лет демонстрируют, что эффект от назначения пробиотических средств гораздо более многогранен. Ученые предлагают рассматривать микроорганизмы и их компоненты в составе пробиотика как биокатализаторы многих важнейших процессов в организме человека.

Коррекция дисбиотических нарушений с использованием пробиотиков позволяет достичь положительного эффекта в любом возрасте. Однако на первом году жизни ребенка, когда микробиом кишечника только формируется, именно назначение пробиотических препаратов дает возможность направить тонкий процесс настройки микробиома в правильное русло. Задача назначения пробиотиков на первом году жизни ребенка — не «заселить» кишечник младенца посторонними микроорганизмами, но помочь в формировании собственного уникального микробиома, т. к. состав микробиоты младенцев лабилен и чутко реагирует как на негативные, так и на позитивные вмешательства. Для эффективной коррекции дисбиотических нарушений и направленного формирования микробиома важны такие характеристики пробиотика, как максимальная безопасность, грамотный бактериальный/штаммовый состав. Когда речь идет о ребенке первого года жизни, способность пробиотика «не навредить» более чем актуальна. Поэтому соблюдения базовых правил безопасности, таких как отсутствие в составе бактерий, способных в некоторых обстоятельствах приобретать патогенные свойства (это может быть характерно, например, для некоторых штаммов кишечной палочки), неспособность к образованию спор (как в случае с *Bacillus subtilis*, входящей в состав некоторых пробиотиков), недостаточно.

Необходимо дополнительно учитывать такой фактор, как антагонистическая активность микроорганизмов в составе пробиотика. Именно по этой

причине детям в возрасте до 12 месяцев не рекомендуется назначать пробиотики, в состав которых включены лактобактерии, несмотря на то, что эти микроорганизмы, безусловно, относятся к бактериям-симбионтам. Проблема в том, что лактобациллы обладают выраженной антагонистической активностью (способностью к вытеснению бактерий-патобионтов), а их метаболиты (молочная, уксусная кислота) обладают антибактериальными свойствами в отношении многих патогенных микробов. Эти факторы, делающие лактобактерии своего рода «природными антибиотиками», у детей первого года жизни могут приводить к нарушению хрупкого неустойчивого микробного равновесия в кишечнике, конкуренции с собственными штаммами. Поэтому для детей раннего возраста оптимальными являются пробиотики на основе бифидобактерий — микроорганизмов с подтвержденной безопасностью.

Заключение

Микробиом кишечника можно рассматривать как целый отдельный орган нашего тела. Мы приобретаем его при рождении, и от множества факторов зависит то, каким он будет. Но одно можно сказать наверняка: он будет непохожим на микробиом другого человека. Это практически такой же уникальный признак, как отпечатки пальцев, которые могут рассказать следователям криминальную биографию преступника. Микробиом кишечника может предъявить ученым вехи онтогенеза своего хозяина.

В первый год жизни идет активный процесс становления базовой структуры микробиоты. Соответственно, это время характеризуется большой изменчивостью. Микроорганизмы, попавшие в кишечник в пре- интра- и постнатальный период, «запоминаются» организмом благодаря обмену генетическим материалом с окружающими тканями. В процессе колонизации формируется индивидуальный микробиом человека. В течение жизни он претерпевает изменения, однако его базовая структура остается стабильной.

Помимо генетических факторов, характера родоразрешения и вскармливания, на формирование микробиома и иммунитета у новорожденного в той или иной мере оказывают влияние особенности питания, прием антибиотиков, факторы окружающей среды и др., что ставит перед учеными многочисленные вопросы — как способ рождения, окружение и характер питания воздействуют на формирование и видовой состав микробиома? Можно ли восстановить здоровую микрофлору с помощью пробиотиков? Оказывает ли микробиом долгосрочное влияние на формирование нервной системы и иммунитета? А учитывая, что изменения в составе микробиоты человека в процессе он-

тогенеза часто связаны с течением ряда заболеваний, исследования по индивидуальной коррекции микробиома младенцев и взрослого организма весьма актуальны и могут стать ключом к профилактике и лечению патологий. На их основе могут быть разработаны методики лечения в рамках концепций точной медицины.

Литература

1. Шапошникова, Л.И. Микробиота человека как основной физиологический орган / Л.И. Шапошникова // Успехи современного естествознания. — 2006. — № 9. — С. 80–82.
2. Джапаридзе, Л.А. Изучение микробиома человека как основы для коррекции инфекционных и неинфекционных патологий / Л.А. Джапаридзе, А.Н. Суворов // Региональная экология. — 2018. — № 4 (54). — С. 16–27.
3. Беляева, И.А. Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2017. — Т. 16, №1. — С. 29–38.
4. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome // *Science Translational Medicine*. 2014. Vol. 6, N 237. P. 237-237. doi:10.1126/scitranslmed.3008599
5. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience // *J. Neurosci*. 2014. N 34. P. 15490–15496. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
6. Rajilić-Stojanović M., Heilig H.G., Molenaar D., et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults // *Environmental Microbiology*. 2009. Vol. 11, N 7. P. 1736-1751. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x
7. Ardisson A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G., et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 3. e90784. doi:10.1371/journal.pone.0090784
8. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease // *Cell*. 2016. Vol. 167, N 6. P. 1469-1480. e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018
9. Kang D., Adams J., Gregory A., et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study // *Microbiome*. 2017. Vol. 5, N 1. doi:10.1186/s40168-016-0225-7
10. Antipov D., Hartwick N., Shen M., et al. PlasmidSPAdes: assembling plasmids from whole genome sequencing data // *Bioinformatics*. 2016. Vol. 32, N 3. P. 3380-3387. doi:10.1093/bioinformatics/btw493
11. Урсова, Н.И. Актуальные и нерешенные проблемы пробиотикотерапии / Н.И. Урсова // Лечащий врач. — 2013. — Т. 8. — С. 60–65.
12. Николаева, И.В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев, Г.С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, № 3. — С. 13–18.
13. Landman C., Quévrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications // *Rev Med Interne*. 2016. Vol. 37, N 6. P. 418–423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012
14. Равин, Н.В. Метагеномика: геномный анализ микроорганизмов без их культивирования / Н.В. Равин // IX Российский симпозиум «Белки и пептиды». Сочи — Дагомыс. — 2019. Спецвыпуск. — *Acta naturae*. — 2019. — Т. 2. — С. 5
15. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. Vol. 107, N 26. P. 11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
16. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K., et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett Appl Microbiol*. 2009. Vol. 48, N 1. P. 8-12. doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
17. DiGiulio D.B., Romero R, Amogan H.P., et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 8. e3056. doi:10.1371/journal.pone.0003056
18. Oh K.J., Lee S.E., Jung H., et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency // *J Perinat Med*. 2010. Vol. 38, N 3. P.261-268. doi:10.1515/jpm.2010.040
19. Eckburg P.B. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora // *Science*. 2005. Vol. 308, N 5728. P. 1635-1638. doi:10.1126/science.1110591
20. Moles L., Gómez M., Heilig H., et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 6. e66986. doi:10.1371/journal.pone.0066986
21. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section // *Curr Microbiol*. 2005. Vol. 51, N 4. P. 270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3
22. Jiménez E., Marín M.L., Martín R., et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? // *Res Microbiol*. 2008. Vol. 159, N 3. P. 187-193. doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007
23. Антонова, Л.К. Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни / Л.К. Антонова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 6. — С. 87.
24. Marcobal A., Sonnenburg J. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota // *Clinical Microbiology and Infection*. 2012. N 18. P.12-15. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x
25. Underwood M.A., German J.B., Lebrilla C.B., Mills D.A.. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut // *Pediatr Res*. 2014. Vol. 77. P 229-235. doi:10.1038/pr.2014.156
26. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // *Am J Clin Nutr*. 1999. Vol. 69, N 5. P. 1035s-1045s. doi:10.1093/ajcn/69.5.1035s
27. Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F., et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier // *Gut*. 2016. Vol.65, N 2. P. 330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990
28. Zhang Y., Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications // *Food Science and Human Wellness*. 2013. Vol. 2, N 3-4. P. 167-172. doi:10.1016/j.fshw.2013.09.002
29. Yoshida N., Yamashita T., Hirata K. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases // *Diseases*. 2018. Vol. 6, N 3. P. 56. doi:10.3390/diseases6030056
30. Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders // *Front Cell Neurosci*. 2017. Vol. 11, N 120. doi:10.3389/fncel.2017.00120
31. Shao Y., Forster S.C., Tsiliki E., et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth // *Nature*. 2019. Vol. 574, N 7776. P. 117-121. doi:10.1038/s41586-019-1560-1

32. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System // *Science*. 2012. Vol. 336, N 6086. P. 1268-1273. doi:10.1126/science.1223490
33. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y., et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life // *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17, N 5. P. 690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004
34. Cong X., Xu W., Romisher R., et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors // *Yale J Biol Med*. 2016. Vol. 89, N 3. P. 299–308.
35. Николаева, И.В. Влияние микрофлоры матери на состав микробиоценоза кишечника ребенка в период грудного вскармливания / И.В. Николаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2008. — № 5. — С. 87–92.
36. Yatsunenken T., Rey F.E., Manary M.J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature*. 2012. Vol. 486, N 7402. P. 222-227. doi:10.1038/nature11053
37. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Acta Paediatr*. 2015. Vol.104. P. 30-37. doi:10.1111/apa.13133
38. Dorr H., Sittel I. Bacteriological examination of human milk and its relation to mastitis // *Zentralbl. Gynakol*. 1953. Vol. 75. P.1833–1835.
39. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk // *Semin Reprod Med*. 2014. Vol. 32, N 1. P. 068-073. doi:10.1055/s-0033-1361824
40. De Leoz M.L.A., Kalanetra K.M., Bokulich N.A., et al. Human Milk Glycomics and Gut Microbial Genomics in Infant Feces Show a Correlation between Human Milk Oligosaccharides and Gut Microbiota: A Proof-of-Concept Study // *J Proteome Res*. 2014. Vol. 14, N 1. P. 491-502. doi:10.1021/pr500759e
41. Charbonneau M.R., O'Donnell D., Blanton L.V., et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition // *Cell*. 2016. Vol. 164, N 5. P. 859-871. doi:10.1016/j.cell.2016.01.024
42. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O., et al. Mode of Birth Delivery Affects Oral Microbiota in Infants // *J Dent Res*. 2011. Vol. 90, N 10. P. 1183-1188. doi:10.1177/0022034511418973
43. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K., et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2012. Vol.96, N 3. P.544-551. doi:10.3945/ajcn.112.037382
44. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 6. e21313. doi:10.1371/journal.pone.0021313
45. Khan M.J., Gerasimidis K., Edwards C.A., Shaikh M.G. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature // *J Obes*. 2016. N 2016. P. 1-27. doi:10.1155/2016/7353642
46. FAO/WHO. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2001. Córdoba, Argentina.
47. Kadooka Y., Sato M., Imaizumi K., et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial // *Eur J Clin Nutr*. 2010. Vol. 64, N 6. P. 636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19
48. Luoto R., Kalliomäki M., Laitinen K., Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years // *Int J Obes*. 2010. Vol. 34, N 10. P. 1531-1537. doi:10.1038/ijo.2010.50
49. Sun J., Qiao Y., Qi C., et al. High-fat-diet – induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches // *Nutrition*. 2016. Vol. 32, N 2. P. 265-272. doi:10.1016/j.nut.2015.08.020
50. Ley R.E., Bäckhed F., Turnbaugh P., et al. Obesity alters gut microbial ecology // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. Vol. 102, N 31. P. 11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
51. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. N 464. P.59-65. doi:10.1038/nature08821
52. Казаков, С.В. Анализ геномных и метаболомных данных в образовательных целях / С.В. Казаков, А.А. Шалыто // *Компьютерные инструменты в образовании*. — 2016. — № 3. — С. 5–15.
53. Hu J., Nomura Y., Bashir A., et al. Diversified Microbiota of Meconium Is Affected by Maternal Diabetes Status // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 11. e78257. doi:10.1371/journal.pone.0078257
54. Brugman S., Klatter F.A., Visser J.T.J., et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49, N 9. P. 2105-2108. doi:10.1007/s00125-006-0334-0
55. Paun A., Yau C., Danska J.S. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes // *J Autoimmun*. 2016. Vol. 71. P. 10-18. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.004

References

1. Shaposhnikova LI. Mikrobiota cheloveka kak osnovnoi fiziologicheskii organ. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2006; 9:80-82. (In Russ.)
2. Dzharparidze LA, Suvorov AN. Study Of Human Microbiota As A Basis For Treatment Of Infectious And Non-Infectious Disorders. Regional ecology. 2018; 4 (54):16-27. (In Russ.) doi:10.30694/1026-5600-2018-4-16-27
3. Belyaeva IA, Bombardirova EP, Mitish MD, et.al. Ontogenesis and Dysontogenesis of the Gut Microbiota in Young Children: a Trigger Mechanism of Child Health Disorders. Current Pediatrics. 2017;16(1):29-38. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v16i1.1692
4. Aagaard K, Ma J, Antony K, et al. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237-237. doi:10.1126/scitranslmed.3008599
5. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J. Neurosci*. 2014;34:15490 – 15496. doi:10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014
6. Rajilić-Stojanović M, Heilig H, Molenaar D et al. Development and application of the human intestinal tract chip, a phylogenetic microarray: analysis of universally conserved phylotypes in the abundant microbiota of young and elderly adults. *Environ Microbiol*. 2009;11(7):1736-1751. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01900.x
7. Ardisson A, de la Cruz D, Davis-Richardson A et al. Meconium Microbiome Analysis Identifies Bacteria Correlated with Premature Birth. *PLoS One*. 2014;9(3):e90784. doi:10.1371/journal.pone.0090784
8. Sampson T, Debelius J, Thron T et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469-1480.e12. doi:10.1016/j.cell.2016.11.018
9. Kang D, Adams J, Gregory A et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and

autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1). doi:10.1186/s40168-016-0225-7

10. Antipov D, Hartwick N, Shen M, et al. plasmidSPAdes: assembling plasmids from whole genome sequencing data. *Bioinformatics*. 2016;btw493. doi:10.1093/bioinformatics/btw493

11. Ursova NI. Topical and unsolved issues of probiotic therapy. *Lechashhij vrach*. 2013;8: 60 – 65. (in Russ)

12. Nikolaeva I, Tsaregorodtsev A, Shaikhieva G. Formation of the intestinal microbiota of children and the factors that influence this process. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018;63(3):13-18. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18

13. Landman C, Qu vrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. *Rev Med Interne* 2016;37(6):418 – 423. doi:10.1016/j.revmed.2015.12.012

14. Ravin N.V. Metagenomika: genomni analiz mikroorganizmov bez ich kultivirovaniya. IX Rossiyskiy simpozium «Belki i peptidi». Sochi – Dagomys, 2019. Spezhvypusk, v.2./ *Acta naturae* / , p.5

15. Dominguez-Bello M, Costello E, Contreras M et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107

16. Satokari R, Gr nroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48(1):8-12. doi:10.1111/j.1472-765x.2008.02475.x

17. DiGiulio D, Romero R, Amogan H et al. Microbial Prevalence, Diversity and Abundance in Amniotic Fluid During Preterm Labor: A Molecular and Culture-Based Investigation. *PLoS One*. 2008;3(8):e3056. doi:10.1371/journal.pone.0003056

18. Oh K, Lee S, Jung H, Kim G, Romero R, Yoon B. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2010;38(3). doi:10.1515/jpm.2010.040

19. Eckburg P. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591

20. Moles L, Gómez M, Heilig H et al. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life. *PLoS One*. 2013;8(6):e66986. doi:10.1371/journal.pone.0066986

21. Jiménez E, Fernández L, Marín M et al. Isolation of Commensal Bacteria from Umbilical Cord Blood of Healthy Neonates Born by Cesarean Section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270-274. doi:10.1007/s00284-005-0020-3

22. Jiménez E, Marín M, Martín R et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res Microbiol*. 2008;159(3):187-193. doi:10.1016/j.resmic.2007.12.007

23. Antonova L, Samoukina A, Alekseeva Y, Fedotova T, Petrova O, Strakhova S. Modern view on the formation of microbiotes digestive tract in children of the first year of life. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(№6 2018). doi:10.17513/spno.28289

24. Marcobal A, Sonnenburg J. Human milk oligosaccharide consumption by intestinal microbiota. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:12-15. doi:10.1111/j.1469-0691.2012.03863.x

25. Underwood M, German J, Lebrilla C, Mills D. Bifidobacterium longum subspecies infantis: champion colonizer of the infant gut. *Pediatr Res*. 2014;77(1-2):229-235. doi:10.1038/pr.2014.156

26. Mackie R, Sghir A, Gaskins H. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1035s-1045s. doi:10.1093/ajcn/69.5.1035s

27. Marchesi J, Adams D, Fava F et al. The gut microbiota

and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2015;65(2):330-339. doi:10.1136/gutjnl-2015-309990

28. Zhang Y, Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Science and Human Wellness*. 2013;2(3-4):167-172. doi:10.1016/j.fshw.2013.09.002

29. Yoshida N, Yamashita T, Hirata K. Gut Microbiome and Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2018;6(3):56. doi:10.3390/diseases6030056

30. Li Q, Han Y, Dy A, Hagerman R. The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci*. 2017;11. doi:10.3389/fncel.2017.00120

31. Shao Y, Forster S, Tsaliki E et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*. 2019;574(7776):117-121. doi:10.1038/s41586-019-1560-1

32. Hooper L, Littman D, Macpherson A. Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science* (1979). 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490

33. B ckhed F, Roswall J, Peng Y et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703. doi:10.1016/j.chom.2015.04.004

34. Cong X, Xu W, Romisher R, et al. Gut Microbiome and Infant Health: Brain-Gut-Microbiota Axis and Host Genetic Factors. *Yale J Biol Med* 2016; 89 (3): 299 – 308.

35. Nikolaeva I.V., Bondarenko V.M., Fialkina S.V., i dr. Vliyaniye mikroflory materi na sostav mikrobiotsenoza kishhechnika rebenka v period grudnogo vskarmlivaniya // *Zhurn mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii*. 2008;5:87 – 92.

36. Yatsunenkov T, Rey F, Manary M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-227. doi:10.1038/nature11053

37. Horta B, Loret de Mola C, Victora C. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104:30-37. doi:10.1111/apa.13133

38. Dorr H, Sittel I. Bacteriological examination of human milk and its relation to mastitis. *Zentralbl. Gynakol*. 1953;75:1833 – 1835.

39. Stuebe A, Seed P, LaTuga M. A Review of the Source and Function of Microbiota in Breast Milk. *Semin Reprod Med*. 2014;32(01):068-073. doi:10.1055/s-0033-1361824

40. De Leoz M, Kalanetra K, Bokulich N et al. Human Milk Glycomics and Gut Microbial Genomics in Infant Feces Show a Correlation between Human Milk Oligosaccharides and Gut Microbiota: A Proof-of-Concept Study. *J Proteome Res*. 2014;14(1):491-502. doi:10.1021/pr500759e

41. Charbonneau M, O'Donnell D, Blanton L et al. Sialylated Milk Oligosaccharides Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition. *Cell*. 2016;164(5):859-871. doi:10.1016/j.cell.2016.01.024

42. Lif Holgersson P, Harnevik L, Hernell O, Tanner A, Johansson I. Mode of Birth Delivery Affects Oral Microbiota in Infants. *J Dent Res*. 2011;90(10):1183-1188. doi:10.1177/0022034511418973

43. Cabrera-Rubio R, Collado M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544-551. doi:10.3945/ajcn.112.037382

44. Hunt K, Foster J, Forney L et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. *PLoS One*. 2011;6(6):e21313. doi:10.1371/journal.pone.0021313

45. Khan M, Gerasimidis K, Edwards C, Shaikh M. Role of Gut Microbiota in the Aetiology of Obesity: Proposed Mechanisms and Review of the Literature. *J Obes*. 2016;2016:1-27. doi:10.1155/2016/7353642

46. FAO/WHO. Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation; 2001. Córdoba, Argentina.
47. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(6):636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19
48. Luoto R, Kalliomäki M, Laitinen K, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int J Obes.* 2010;34(10):1531-1537. doi:10.1038/ijo.2010.50
49. Sun J, Qiao Y, Qi C et al. High-fat-diet – induced obesity is associated with decreased antiinflammatory *Lactobacillus reuteri* sensitive to oxidative stress in mouse Peyer's patches. *Nutrition.* 2016;32(2):265-272. doi:10.1016/j.nut.2015.08.020
50. Ley R, Backhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2005;102(31):11070-11075. doi:10.1073/pnas.0504978102
51. Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
52. Kazakov S.V., Shalyto A.A. Analiz genomnykh i metagenomnykh dannyykh v obrazovatel'nykh tselyakh // KIO. 2016;3:5-15.
53. Hu J, Nomura Y, Bashir A et al. Diversified Microbiota of Meconium Is Affected by Maternal Diabetes Status. *PLoS One.* 2013;8(11):e78257. doi:10.1371/journal.pone.0078257
54. Brugman S, Klatter F, Visser J et al. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes?. *Diabetologia.* 2006;49(9):2105-2108. doi:10.1007/s00125-006-0334-0
55. Paun A, Yau C, Danska J. Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun.* 2016;71:10-18. doi:10.1016/j.jaut.2016.02.004

Авторский коллектив:

Джапаридзе Людмила Александровна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научного центра РАН, к.б.н.; e-mail: ljap@spbrc.nw.ru

Солдатова Ольга Александровна — младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научного центра РАН; e-mail: soldatova@spbrc.nw.ru

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВАЦИИ ВИРУСА ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ГЕРПЕСА

А.М. Рюмин, Д.М. Собчак, И.А. Отмахова, О.А. Сабурова

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Neurological manifestations of herpes zoster virus reactivation

A.M. Ryumin, D.M. Sobchak, I.A. Otmakhova, O.A. Saburova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Опоясывающий герпес остается актуальной проблемой для пожилых пациентов и лиц с иммуносупрессией различного генеза. Традиционно клинику этого заболевания рассматривают как сочетание невралгий и типичных везикулярных высыпаний (иногда с синдромом общей интоксикации). Однако высыпания появляются не у всех больных, а спектр неврологических проявлений реактивации вируса опоясывающего герпеса чрезвычайно широк, причем большинство из них снижают качество жизни, а некоторые могут закончиться инвалидизацией или даже летальным исходом. Из-за полиморфной клиники и трудностей лабораторной диагностики многие случаи болезни могут остаться нераспознанными, пациент не получит этиотропную терапию, вследствие чего течение болезни станет более затяжным, а прогноз ухудшится. Данный обзор выполнен по материалам 62 отечественных и зарубежных публикаций без ограничения глубины поиска. В нём описаны варианты течения болезни с поражением чувствительных и двигательных периферических нервов, центральной нервной системы и сосудов. Дана подробная характеристика болей: герпетических и постгерпетических невралгий. Также в статье приведены примеры поражения мотонейронов и даны основные сведения о поражении центральной нервной системы. Отдельный раздел посвящен актуальным методам диагностики различных форм опоясывающего герпеса. В этом разделе описаны достоинства и недостатки используемых в реальной клинической практике методов диагностики, указаны материалы для исследования, а также маркеры субклинической реактивации вируса. Раздел «Лечение», в основном, посвящен особенностям этиотропной терапии при разных формах болезни (с указанием рекомендуемых препаратов, их доз и длительности курса). Наконец, определен перечень клинических показаний для обследования на предмет реактивации вируса опоясывающего герпеса.

Ключевые слова: опоясывающий лишай, *zoster sine herpette*, неврит, невралгии, парез.

Abstract

Herpes zoster remains an actual problem for elderly patients and those with immunosuppression. Usually the clinic of Herpes zoster is considered as a combination of neuralgia and typical vesicular rash (sometimes with intoxication). However, the rash does not appear in all patients, and the spectrum of neurological manifestations of the virus reactivation is extremely wide. Most of them reduce the quality of life, and some may result in disability or even death. Due to polymorphic symptoms and difficulties in laboratory diagnosis, many cases of the disease may remain unrecognized, the patient will not receive the necessary etiotropic therapy, so the course of the disease will become more protracted, and the prognosis will worsen. This review is based on 62 domestic and foreign publications without limiting the depth of the search. Here we describe relatively rare forms of the disease with injury of the sensory and motor peripheral nerves, brain and cranial vessels. We offer You a detailed description of pain: herpetic and postherpetic neuralgia. Also in the article we describe examples of damage of motor neurons and give some basic information about damage to the central nervous system. A separate section is devoted to diagnostic methods. This section describes the advantages and disadvantages of diagnostic methods used in real clinical practice, indicates the materials for the study, and the markers of subclinical virus reactivation. The "treatment" section is mainly devoted to the peculiarities of etiotropic therapy for various forms of the disease (with an indication of the recommended drugs, their doses and duration of the course). At the end of the article a list of clinical indications for examination for reactivation of the herpes zoster virus is defined.

Key words: Herpes zoster, *zoster sine herpette*, varicella zoster virus, neuritis.

Введение

Эпидемический процесс при ветряной оспе остается неуправляемым [1], поэтому инфицированность населения Земли вирусом опоясываю-

щего герпеса (VZV — varicella zoster virus) чрезвычайно высока. Например, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, 99,6% лиц возрастной группы 40 — 49 лет заражены

VZV [2]. После первичного инфицирования формируется латентная инфекция: вирус сохраняется в ганглиях спинномозговых, черепно-мозговых нервов (ЧМН) и вегетативной нервной системы [3]. Известно, что в латентную фазу болезни ДНК VZV преимущественно (если не исключительно) находится в нейронах, не интегрируясь в геном [4]. Считается, что транскрипция вирусной ДНК в латентную фазу очень ограничена [5].

Реактивацию VZV обычно связывают с утратой VZV-специфического клеточного иммунитета [6, 7]. Такая иммуносупрессия может быть вызвана заболеванием (в том числе инфекционным или онкологическим), травмой, приемом некоторых препаратов, облучением [3]. Высказывалось и предположение о возможности аутоиммунного поражения тройничного нерва, спровоцированного реактивацией VZV [8].

В мире заболеваемость опоясывающим герпесом (*Herpes zoster* — HZ) составляет 1,2–3,4 случая на 1000 человек в год, причем она возрастает от 0,4–1,8 в возрастной группе до 20 лет до 3,9–11,8 на 1000 человек в год в группе старше 65 лет [9–12]. Замечено, что появление HZ у детей в возрасте до 2 лет связано с ветряной оспой, перенесенной в период новорожденности или если мать ребенка болела ветряной оспой во время данной беременности [13]. В детском возрасте HZ чаще развивается среди тех, кто был инфицирован VZV в возрасте до 1 года [14]. А среди больных, заболевших HZ в возрасте до 60 лет, многие перенесли ветряную оспу в возрасте до 4 лет [15]. В целом, среди лиц, перенесших ветряную оспу в возрасте до 1 года, заболеваемость HZ выше [16].

Клинически реактивация вируса обычно проявляется в виде типичной сыпи, выраженной боли и лихорадки. При HZ в содержимом везикул содержится значительное количество вирусных частиц. Они могут аэрогенно инфицировать находящихся рядом людей, хотя считается, что ветряная оспа примерно вдвое заразнее, чем HZ [17]. Вариант реактивации вируса без высыпаний, но с типичными болями носит название *Zoster sine herpete* (ZSH). Все неврологические и офтальмологические проявления VZV-инфекции возможны и при отсутствии высыпаний [18]. Описано множество случаев поражения черепномозговых нервов (IX, X и XI) и нервов, образованных верхними передними ветвями шейного сплетения, при которых реактивация VZV не сопровождалась появлением сыпи, и диагноз был подтвержден выявлением антител к VZV в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15].

Неврологические осложнения VZV-инфекции крайне редко описываются при ветряной оспе (обычно это церебеллит) и довольно часто — в фазу реактивации [19]. Наиболее распространены постгерпетические невралгии (ПГН). Однако

возможны и другие неврологические осложнения как со стороны периферической нервной системы (невропатии черепных нервов, моторные радикулопатии конечностей, мочевого пузыря и кишечника), так и со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (менингит, миелит, церебральный васкулит). При реактивации VZV описано поражение большинства ЧМН (одного нерва или сочетанное поражение) [20].

Спектр неврологических осложнений ZSH так же широк, как и при HZ с высыпаниями, однако регистрируются они редко. Сообщалось о нескольких типах невропатий: острая невралгия тройничного нерва, полиневропатии черепных нервов, острый полиневрит, синдром конского хвоста с невропатиями III, VI и VII ЧМН, невропатия лицевого нерва, возвратные торакальные корешковые боли и длительные торакальные корешковые боли [19]. Чаще VZV поражает чувствительные нервы, однако возможно и поражение мотонейронов (с частотой от 0,5% до 5%) [16]. Например, именно реактивация VZV вызывает острый паралич мимических мышц у большинства а/HSV-негативных пациентов. Частота реактивации VZV у больных с острым периферическим параличом мимических мышц выше в возрастной группе 5–24 года. а/HSV-негативными также чаще являются молодые пациенты [14].

HZ развивается у 13–21% ВИЧ-инфицированных [18]. При этом интратекальные а/VZV IgG выявляются у 16% ВИЧ-инфицированных, из которых у 86% в анамнезе HZ отсутствует [19]. Проще всего это объясняется субклинической реактивацией VZV, причем реактивация, скорее всего, сопровождалась персистенцией вируса, иначе IgG исчезли бы в течение пары дней [18]. У ВИЧ-инфицированных больных клиника HZ часто имеет затяжной характер. Кроме того, частота поражения органов зрения и ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных HZ достигает 11% [18]. Если хотя бы у части из 15–16% от всех ВИЧ-инфицированных (а это примерно 33,4 млн человек в мире) действительно происходит субклиническая реактивация VZV, это означает, что миллионы пациентов рискуют столкнуться с неврологическими осложнениями VZV-инфекции. Учитывая то, что VZV может вызывать менингоэнцефалит, церебеллит, васкулопатии, миелит и различные офтальмологические заболевания и при этом сыпь может отсутствовать, клиницист вправе предполагать этиологическую роль VZV при неврологической патологии у ВИЧ-инфицированных и исследовать их ЦСЖ на ДНК VZV, а/VZV IgM и а/VZV IgG [21].

Цель исследования — систематизировать доступную информацию о возможных неврологических проявлениях реактивации VZV.

Материалы и методы

Проанализировано 62 статьи в отечественных и зарубежных периодических изданиях. Поиск проводился по базам данных EBSCO, PubMed и eLibrary. В качестве ключевых слов для поисковых запросов использовались: herpes zoster, varicella zoster virus, VZV, zoster sine herpete. Глубина поиска не была ограничена каким-либо временным интервалом.

Результаты и обсуждение

Боли

VZV может быть причиной боли в пораженных нервах в продромальном и остром периоде болезни, а также после исчезновения высыпаний [22].

Для НЗ характерны боли и высыпания сегментарного характера. Иногда эти симптомы сопровождаются поражением глаза, внутренних органов или параличом мышц [23].

Обычно при реактивации VZV поражается не более 3 дерматомов [24]. При этом следует учитывать, что боли могут локализоваться и в свободных от высыпаний дерматомах: описана длительная трудно купируемая корешковая боль за пределами герпетических высыпаний [15, 23, 25].

Для НЗ наиболее характерны два типа боли: глубокие бурящие или скручивающие боли, ощущаемые в мышцах, суставах, связках и обычно усиливающиеся при пальпации (иногда используют термин «Склеротомные боли»), и поверхностные жгучие или колющие боли, часто сопровождающиеся гиперестезией, ощущаемые в коже или под кожей (дерматомные боли). У большинства больных НЗ в той или иной степени присутствуют оба типа боли, причем склеротомная боль обычно появляется на несколько дней (иногда до 2 недель) раньше, чем дерматомная [23].

Обычно острое начало болезни с появлением сегментарной дерматомной или склеротомной боли и общей слабости типично для доэкзаптемного периода НЗ [23]. Прегерпетические невралгии могут продолжаться от 7 до 100 дней и локализоваться не в тех дерматомах, где впоследствии появилась сыпь [15].

Случаи ZSH характеризуются сегментарной болью склеротомного и/или дерматомного типа, сохраняющейся в течение нескольких недель без появления высыпаний [23]. При этом боли при ZSH обычно выражены сильнее, чем при НЗ с высыпаниями [25].

Описано несколько случаев ZSH с поражением структур глазного яблока и/или наружных мышц глаза, сопровождавшихся болями в зоне иннервации глазной ветви тройничного нерва [23].

Интересным вариантом герпетических невралгий является нуммулярная головная боль. Понятие

нуммулярной головной боли (или монетовидной цефалгии) впервые было введено в 2002 г. Её распространенность оценивается в 6,4 на 100 000 человек в год. Отличительной чертой нуммулярной головной боли является постоянство локализации, размера и формы пораженного участка от приступа к приступу [22].

Описана пациентка, у которой первый приступ нуммулярных болей протекал без появления сыпи (что можно рассматривать как ZSH), а через 2 недели от начала второго приступа болей появились герпетические высыпания [22].

Реактивация VZV в дорсальном корешке Гассе-рова узла часто сопровождается сильной болью, аллодинией или дизестезией. При наличии сыпи НЗ легко диагностируется, но описаны случаи ZSH с поражением тройничного нерва. Например, описана 48-летняя женщина, первично обратившаяся к дантисту в связи с болями в зоне иннервации верхнечелюстного и нижнечелюстного нервов. Поскольку диагностика ZSH запоздала на 3 месяца, лечение заключалось в блокаде звездчатого ганглия и назначении амитриптилина, что позволило уменьшить боль, но не купировать ее полностью [24].

Поверхностная и глубокая боль одновременно или порознь отмечается и при поражении VII пары ЧМН. Ранее предполагалось, что сильная глубокая колющая боль может быть связана с вовлечением среднего уха. Обычно она появляется на несколько дней раньше поверхностной боли. Нормальное состояние барабанной перепонки позволяет дифференцировать боль при НЗ со средним отитом. Поверхностная боль предшествует или присутствует одновременно с поражением VZV наружного слухового прохода и ушной раковины; по мере вовлечения в процесс слухового прохода и барабанной перепонки боль может ощущаться глубже. Эта боль более постоянная, чем при вовлечении среднего уха, жгучая по характеру, усиливается при прикосновении к вовлеченному участку (например, аурископом). Часто отмечается иррадиация этой боли в область глотки или миндалин. Если боль выраженная, дополнительно может появиться иррадиация в области иннервации тройничного или затылочного нерва, а также в шею [23].

Обычно боли при НЗ сохраняются от 2 до 6 недель, но в старшей возрастной группе и у эмоционально лабильных пациентов поверхностная боль может сохраняться дольше, со временем переходя в постгерпетические невралгии [23]. Разные авторы подразумевают под ПГН боли, локализация которых соответствует дерматому, ранее пораженному VZV, сохраняющиеся в течение 1–3 месяцев или более после исчезновения герпетических высыпаний или в течение 3 месяцев от момента появления сыпи [25, 26]. Заболеваемость и рас-

пространенность ПГН варьируют в зависимости от используемого авторами определения. Около 30% больных отмечают боль на протяжении 3 месяцев от начала заболевания, а у 15% она сохраняется в течение 2 лет [25]. Риск развития ПГН прямо коррелирует с возрастом, выраженностью боли в начале болезни, обильностью высыпаний, количеством пораженных дерматомов, а также возрастает при поражении лица или спины [25].

Боли при ПГН обычно описывают как пульсирующие жгучие или стреляющие. Ярким симптомом является аллодиния: даже легкое прикосновение к коже вызывает выраженную боль [17]. Для ПГН характерно постоянство локализации, формы и площади [27].

Описан интересный случай НЗ с поражением на уровне Th3–4 справа и последующим развитием ПГН у 58-летней женщины с инсулин-зависимым сахарным диабетом. Через 4 месяца после манифестации болезни у нее появились дерматомные боли слева на уровне Th5–8. В течение последующих 5 месяцев боли распространились до уровня Th2–Th10, захватив, таким образом, 9 дерматомов. В это время в ЦСЖ были выявлены а/VZV IgG и ДНК VZV. Wolf et al. связывают появление болей в новых сегментах с ZSH. В подобных случаях интервал между НЗ и ZSH обычно составляет несколько дней, а вовлечение сразу 9 сегментов происходит крайне редко [28].

Отчасти особенности течения НЗ у данной пациентки могут объясняться наличием сахарного диабета, который, как известно, существенно повышает риск развития НЗ, снижая эффективность клеточного иммунитета [28]. Наличие затяжного ZSH с поражением множества дерматомов свидетельствует о наличии хронического активного VZV-ганглионита, другими формами которого могут быть: 1) длительные боли без высыпаний и НЗ в анамнезе; 2) длительные ПГН [28].

Длительно сохраняющуюся дерматомную боль при ZSH приходится дифференцировать с ишиасом, сдавлением межпозвонкового диска, стенозом позвоночного канала, опухолевыми заболеваниями, стенокардией, почечной коликой, холециститом, воспалением реберного хряща, межреберной невралгией, плевродинией, миофасциальным болевым синдромом и другими невропатическими болями [29].

Невропатии

Примерно у 5% больных НЗ отмечается поражение моторных нервов соответствующих миотомов («segmental zoster paresis») [30]. В исследовании McAllister et al. в группе из 1210 больных НЗ сегментарные моторные нарушения были выявлены у 61 пациента (5%). При этом моторные нервы туловища были поражены только в 2 случаях, хотя

локализация герпетических высыпаний на туловище является наиболее частой. Впрочем, данные о частоте вовлечения моторных нервов туловища могут быть сильно занижены, поскольку слабость межреберных мышц и мышц живота может остаться незамеченной [16].

Сегментарное поражение мотонейронов может возникнуть как через день, так и через несколько месяцев после появления сыпи [31]. Хотя обычно локализация сыпи совпадает с моторными нарушениями, в 2–10% случаев возможна их топографическая диссоциация [31]. Слабость может отмечаться со стороны мышц верхних или нижних конечностей, диафрагмы, межреберных мышц или сфинктеров [31]. Патологический процесс может затрагивать как передние, так и задние корешки спинномозговых нервов, передние или задние рога спинного мозга, плечевое сплетение [20].

Описан случай одностороннего пареза на уровне C5–C6 у иммунокомпетентного пациента с НЗ и крайне редкий случай ZSH с выраженной моторной дисфункцией [16]. В течение 2 месяцев пациент испытывал боль и отмечал слева в мезогастрии образование мягкой консистенции, размеры которого постепенно увеличивались. По результатам обследования было показано, что это своеобразное выпячивание развилось вследствие локальной денервации мышц брюшной стенки, вызванной VZV [16]. Также описан случай моторной радикулопатии нижней конечности без поражения чувствительных нервов при ZSH. Из-за позднего подтверждения VZV-инфекции ацикловир не назначался. Эпидуральные блокады позволили купировать боль, но слабость в ноге полностью не исчезла [30].

Ещё один интересный вариант невропатии — острый VZV-миелит, который обычно характеризуется параличом мышц обеих ног, недержанием мочи и кала и протекает без герпетических высыпаний [15]. Миелопатии обычно манифестируют через 1–2 недели после появления сыпи и протекают в острой или хронической форме [31].

Среди черепно-мозговых нервов (ЧМН) VZV чаще всего поражает лицевой нерв (VII пара ЧМН). Заболевание носит название «Синдром Рамсея Ханта» и в классическом случае характеризуется появлением герпетических высыпаний в области уха, на слизистых рта и ипсилатеральным периферическим параличом мимических мышц [15].

Лицевой нерв включает не только двигательные, но также чувствительные и парасимпатические нервные волокна. Тела чувствительных нейронов располагаются в коленчатом узле, причем часть чувствительных нервов иннервируют слизистые ротоглотки, а также кожу наружного слухового прохода и кожу вокруг ушной раковины. Реактивация VZV в коленчатом ганглии с после-

дующим воспалением лицевого нерва в пределах височной кости предположительно и вызывает паралич мимических мышц, в то время как миграция VZV из коленчатого ганглия в кожу и слизистые приводит к появлению высыпаний [32].

Реактивация вируса в коленчатом ганглии лицевого нерва клинически проявляется болью и шумом в ухе, потерей слуха и головокружением, появлением герпетических высыпаний в области наружного слухового прохода и потерей вкусовых ощущений в передней и средней третях языка [20]. Одновременно могут нарушаться работа других ЧМН и возникать локальный энцефалит в области ствола мозга [17]. Часто синдром Рамсея Ханта осложняется поражением преддверно-улиткового нерва (VIII пара ЧМН) [32].

В некоторых случаях при синдроме Рамсея Ханта сыпь появляется через несколько дней после паралича мимических мышц; в таких случаях первоначально выставляется диагноз «идиопатический периферический паралич мимических мышц» (паралич Белла). У 29% больных с клиническим диагнозом «Паралич Белла» реактивация VZV происходит без появления сыпи (ZSH) [14]. При отсутствии высыпаний диагноз подтверждается серологически или методом ПЦР [32]. В обоих случаях (синдром Рамсея Ханта и ZSH) VZV поражает лицевой нерв, а наличие высыпаний при синдроме Рамсея Ханта может быть связано с большей, чем при ZSH, вирусной нагрузкой [32].

Описан случай ZSH, сопровождавшийся параличом глазодвигательного нерва (III пара ЧМН), у 34-летнего реципиента костного мозга [33]. При поражении I ветви тройничного нерва возможно развитие кератита, склерита, ирита, иридоциклита или ретинита. В редких случаях развивается офтальмоплегия [17, 34], которая возникает через 1–3 недели после появления высыпаний [35].

Иногда при реактивации VZV отмечается диплопия [36, 37]. Описан больной с диплопией, головной болью и умеренным повышением температуры, у которого концентрация VZV в ЦСЖ превышала 300 млн копий/мл. При этом у него не только отсутствовала типичная сыпь, но и не отмечалось других неврологических симптомов HZ [38]. В то время как монокулярная диплопия обычно связана с внутриглазной патологией, бинокулярная диплопия предполагает поражение глазодвигательного нерва или мышечного аппарата [38].

Описаны вирусологически подтвержденные случаи прогрессирующего некроза наружных слоев сетчатки и паралича глазодвигательного нерва, протекавшие без появления герпетической сыпи [15].

Иногда VZV-инфекция проявляется в виде синдрома верхушки орбиты. Паралич наружных мышц глаза регистрируется у 3,4–9,8% (с дис-

функцией глазодвигательного и блокового нервов). Поражение зрительного нерва регистрируется особенно редко (0,4%). Впервые Herpes zoster ophthalmicus (HZO), осложненный синдромом верхушки орбиты (проявляется полной офтальмоплегией), также известный как неврит/невропатия зрительного нерва, был описан Ramsell [39]. Большинство ранее описанных случаев OAS регистрировались у больных старше 60 лет [40], но также описан случай OAS у 29-летней больной СПИДом. Как правило, OAS развивается в течение 3 недель после возникновения герпетических везикул на коже [40].

Описаны случаи паралича мышц глотки и гортани при наличии герпетических высыпаний в области наружного слухового прохода, глотки и гортани, а также случай одностороннего паралича мягкого неба, мышц глотки и гортани при локализации высыпаний на бедре. Последнее можно рассматривать как сочетание типичного HZ (с локализацией на бедре) и ZSH с поражением ЧМН [23].

Прогноз болезни в случае паралича при HZ относительно благоприятный: полное или почти полное выздоровление происходит в 50–75% случаев [16, 20, 31]. Даже при отсутствии лечения выздоровление наступает в течение нескольких месяцев [16]. Описано несколько случаев резидуального нарушения работы наружных мышц глаза. Однако, по данным Lee et al., полное или почти полное исчезновение офтальмоплегии происходит у 76,5% больных HZO в течение 2 недель – 1,5 лет (в среднем 4,4 месяца) [39]. У пациентов с реактивацией VZV полное выздоровление при параличе мимических мышц регистрируется реже, чем при параличе Белла [14].

Другие типы поражения

VZV-энцефалит обусловлен поражением крупных и мелких сосудов головного мозга. Раннее развитие энцефалита описано при герпетических высыпаниях в зоне иннервации тройничного нерва. Вирус распространяется по чувствительным волокнам тройничного нерва, которые иннервируют как внечерепные, так и внутричерепные артерии [19, 20]. Для VZV-энцефалита характерны острое или подострое начало, головная боль, нарушения поведения, судорожные приступы и очаговая симптоматика, лихорадка, а при вовлечении мозговых оболочек – ригидность затылочных мышц. Возможны двигательные нарушения (слабость). При наличии иммунодефицита течения болезни утяжеляется [17, 19].

Менингоэнцефалит при HZ может манифестировать до появления сыпи, одновременно с ней или после. Это осложнение регистрируется редко (0,25% всех случаев HZ) и обычно протекает в легкой форме [17].

Выявление интратекальных антител к VZV подтвердило возможность поражения ЦНС (в форме менингита или энцефалита) и без герпетических высыпаний [15], хотя случаи VZV-энцефалита при ZSH регистрируются редко [19].

Хорошо известно, что ветряная оспа у детей может осложняться острой мозжечковой атаксией (с тремором или без него). Но описан также и случайocerebellита у 66-летнего мужчины, в ликворе которого определялся умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и ДНК VZV. Через 3 недели в ЦСЖ пациента были выявлены интратекальные IgG к VZV. Другой случай острого cerebellита, вызванного VZV, был описан у иммунокомпетентной женщины средних лет [15].

Одним из наиболее серьезных неврологических осложнений реактивации VZV являются васкулопатии, затрагивающие как крупные, так и мелкие церебральные сосуды [41]. Дело в том, что иннервация церебральных сосудов (сосудов вертебрально-базиллярного бассейна) осуществляется верхними цервикальными нервами [42]. Впервые связь неврологических проявлений HZ с васкулопатией была описана в 1919 г. как поздняя контралатеральная гемиплегия. За этим последовало несколько сообщений об инфарктах полушарий мозга, мозжечка, среднего мозга и варолиева моста после HZ или ветряной оспы [43,44]. Позже была показана вирусная репликация в крупных и мелких артериях пациентов с VZV-васкулопатией [45], проявляющаяся целым рядом симптомов от типичной гемиплегии до головной боли, лихорадки, когнитивных расстройств, транзиторных ишемических атак, височного артериита и местной неврологической недостаточности [44]. Поражение церебральных сосудов при HZ описано и подтверждено на патолого-анатомическом материале [42]. Однако о частоте VZV-васкулопатий судить трудно. Фактами остаются: во-первых, подтвержденная этиологическая роль VZV в развитии острых нарушений мозгового кровообращения, во-вторых, развитие HZ у половины людей старше 85 лет [41]. Наличие связи между этими фактами требует дальнейших исследований.

Клинические проявления васкулопатий очень вариабельны: возможны ишемический или геморрагический инсульт, аневризмы, поражение височной артерии, транзиторные ишемические атаки, тромбоз церебральных вен и артерий, прогрессирующие когнитивные нарушения, судорожные припадки и др. [31, 41, 42, 46]. При морфологическом исследовании в адвентиции и интима артерий (а с течением времени и в меди) выявляют инфильтрацию тканей Т-клетками и макрофагами [41]. В пораженных артериях обычно выявляют характерные для герпетической инфекции многоядерные гигантские клетки с внутриядерны-

ми ацидофильными включениями, вирионы, ДНК и антигены VZV [47,48]. VZV-васкулопатии могут манифестировать спустя недели или месяцы после перенесенного HZ или даже ZSH [41].

Описан случай тромбоза латерального синуса, ассоциированный с ZSH. У пациентки отмечались гиперестезия и дизестезия на уровне С2 ипсилатерально пораженному синусу (без высыпаний). Лечение габапентином, ацикловиром и антикоагулянтами позволило добиться улучшения в течение 3 дней [42].

Исследовано участие VZV в развитии гигантоклеточного артериита (GCA), для которого характерно поражение височных артерий. При исследовании секционного материала антигены VZV выявлялись в 74% артерий с GCA и только в 8% нормальных височных артерий [47]. В группе больных с клиникой GCA без гистологического подтверждения антигены VZV были выявлены в 64% случаев, в то время как при отсутствии клиники и гистологического подтверждения — в 22% [48]. Если VZV задействован в патогенезе GCA хотя бы у части больных, представляется разумным назначение им ацикловира и кортикостероидов. Однако другие исследователи указывали на высокую частоту ложноположительных анализов на антигены VZV. Они обнаруживали антигены VZV лишь в 12% случаев гистологически подтвержденного GCA [49,50]. По мнению Gilden, VZV играет критическую роль в патогенезе GCA по крайней мере у части больных; назначение этим пациентам глюкокортикостероидов (ГКС) без противовирусных препаратов может способствовать реактивации вируса, что ухудшит прогноз [47]. Имеются данные об отсутствии связи между вакцинацией против VZV и риском возникновения GCA, однако само по себе это не исключает этиологической роли VZV [51].

При ZSH возможно поражение внутреннего уха (например, лабиринтит и синдром Меньера) [23].

Считается установленной связь VZV с синдромом Гийена — Барре, однако очень редко описывают предшествующий ему эпизод HZ. Из-за этого возникают сомнения относительно связи этих заболеваний [52]. Исход синдрома Гийена — Барре при перенесенном HZ тем хуже, чем короче интервал между ними (наиболее серьезен прогноз, если между сыпью и возникновением синдрома Гийена — Барре прошло меньше 2 недель) [52].

Диагностика

Для диагностики опоясывающего герпеса можно использовать серологические исследования (ИФА, РНИФ), ПЦР или выращивание вируса на культуре тканей [29]. Подтверждением активности VZV-инфекции может служить любой из сле-

дующих критериев: наличие а/VZV IgM в крови или ЦСЖ, наличие а/VZV IgG в ЦСЖ, выявление ДНК VZV в мононуклеарах крови, в слюне или в ЦСЖ.

а/VZV IgM не вполне специфичны для НЗ, в крови и/или ЦСЖ выявляются редко и циркулируют относительно короткое время (почти всегда исчезают в течение 1,5 месяцев) [16]. По мнению А.С. Казановой и др., анализ выработки а/VZV IgM в культуре мононуклеаров периферической крови больных НЗ на практике также не может быть успешно реализован [2].

а/VZV IgG присутствуют в крови большинства взрослых пациентов, поэтому их выявление подтверждением диагноза не считается [15]. Концентрации а/VZV IgG в сыворотке крови больных НЗ и здоровых доноров достоверно различаются, но их максимальные значения сопоставимы [2].

Высокой чувствительностью обладает метод определения интратекальных а/VZV IgG. Однако необходимость проведения люмбальной пункции существенно ограничивает использование данного метода. При этом анализ спонтанной продукции а/VZV IgG мононуклеарами периферической крови больных *in vitro* с 3-го дня болезни обладает высокой чувствительностью (97,4%) и специфичностью (100%). В случае латентной VZV-инфекции спонтанной продукции а/VZV IgG мононуклеарами периферической крови не обнаружено [2].

При гистологическом исследовании в ганглиях пораженных нервов можно выявить кровоизлияния, отек и лимфоцитарную инфильтрацию на протяжении всего чувствительного нерва. Выраженность этих нарушений коррелирует с интенсивностью боли [53, 54]

Наличие ZSH тоже подтверждается выявлением ДНК VZV в ЦСЖ или мононуклеарах крови, а также выявлением а/VZV IgG в ЦСЖ (тест на IgG более чувствительный) [55]. Однако, по данным Furuta et al., у больных ZSH ДНК VZV в мононуклеарах периферической крови не определяется [32]. В пользу ZSH также свидетельствует лимфоцитоз (иногда с умеренным повышением концентрации белка) в ЦСЖ, однако, во-первых, эти изменения не специфичны для НЗ, а во-вторых, часто даже при развернутой клинике НЗ изменения в ЦСЖ отсутствуют [23].

О субклинической реактивации вируса свидетельствует пятикратное повышение концентрации антител к VZV или выявление ДНК VZV в слюне при отсутствии симптомов болезни [18].

В отсутствие везикул на коже и/или слизистых диагноз «Синдром Рамсея Ханта» подтверждается четырехкратным нарастанием титра антител к VZV или выявлением ДНК VZV в коже в области ушной раковины, мононуклеарах крови, слюне или жидкости среднего уха [15].

У некоторых больных с острым параличом мимических мышц антителный ответ на VZV отсутствует, к тому же ПЦР является более ранним методом диагностики [14]. ПЦР оптимальна для ранней диагностики ZSH у больных острым периферическим параличом мимических мышц, однако в 36% образцов слюны ДНК VZV не обнаруживается даже при обследовании в первые 5 дней болезни [14]. Паралич мимических мышц может проявиться через 2 дня и более после появления сыпи. В таких случаях ДНК VZV выявляется редко (14%). При одновременном появлении паралича мимических мышц и высыпаний ДНК VZV выявляется в 67% случаев [32].

У больных с синдромом Рамсея Ханта и ZSH методом ПЦР можно обнаружить ДНК VZV в 58–59% образцов слюны [32]. ДНК VZV определяется в слюне как при наличии высыпаний в области уха, так и при их отсутствии (ZSH), то есть в случае реактивации VZV миграция вируса в орофарингеальный эпителий может не сопровождаться появлением везикул [32]. При наличии только синдрома Рамсея Ханта ДНК VZV была выявлена в слюне у 52% больных, а при наличии только ZSH – у 55% больных. При этом концентрация вирусной ДНК в слюне больных с синдромом Рамсея Ханта при наличии орофарингеальных высыпаний высока [32]. Если герпетические высыпания появляются на несколько дней раньше паралича мимических мышц, то к моменту появления паралича концентрация вируса может снизиться до неопределяемого уровня [32].

У больных с синдромом Рамсея Ханта концентрация вируса в слюне возрастает после появления паралича мимических мышц и достигает максимума к моменту появления высыпаний. Если паралич мимических мышц и высыпания появляются одновременно, то концентрация ДНК VZV либо постепенно снижается, либо, напротив, достигает пика через несколько дней [32]. Корреляция вирусной кинетики с появлением паралича мимических мышц схожа при синдроме Рамсея Ханта и ZSH, а концентрация вирусной ДНК при этих заболеваниях достоверно не отличается [32].

Отсутствие антител к вирусу простого герпеса (а/HSV) считается достаточно надежным признаком ZSH и синдрома Рамсея Ханта у больных, которым первично был выставлен диагноз «Паралич Белла». Поэтому у молодых пациентов с отрицательным анализом ПЦР на ДНК VZV целесообразно исследование а/HSV (оно даст результат раньше, чем больной будет обследован на а/VZV методом парных сывороток) [14].

При подозрении на вирусный энцефалит и у всех больных с признаками поражения черепно-мозговых нервов следует назначать ПЦР в реальном времени на ДНК VZV, а также исследовать

концентрацию IgM и IgG к VZV в цереброспинальной жидкости [19,38]. При инструментальном обследовании больных VZV-энцефалитом можно выявить ишемические или геморрагические инфаркты разного размера в коре и подкорковых структурах [19].

Диагноз VZV-менингоэнцефалита подтверждается выявлением в ЦСЖ плеоцитоза, ДНК VZV и/или a/VZV IgG. Изменения на ЭЭГ неспецифичны, а могут и вовсе отсутствовать [17]. ДНК VZV определяется с первых дней болезни, затем происходит наработка интратекальных a/VZV [19].

Случаи моторной радикулопатии с нормальными результатами МРТ пояснично-крестовой зоны требуют исследования ЦСЖ на ДНК VZV даже при отсутствии герпетических высыпаний [30]. При поражении двигательных нервов наличие сопутствующей онкопатологии (особенно онкогематологических заболеваний) также может быть поводом к обследованию на VZV [30].

При поражении мотонейронов со стороны пораженных групп мышц при электромиографии выявляются характерные изменения (положительные волны и фибрилляции) [16]. При сегментарных моторных нарушениях изменения могут быть выявлены и с помощью МРТ [20].

Из 27 больных с герпетическими высыпаниями и подозрением на радикулит или менингит у 23 (85%) в ЦСЖ определялся лимфоцитарный плеоцитоз [19].

В офтальмологии подтверждению диагноза ZSH способствует исследование водянистой влаги методом ПЦР [34]. В исследовании Kido et al. ДНК VZV была выявлена в высоких концентрациях во всех 8 образцах водянистой влаги, взятых у больных HZO и ZSH. При этом ни у кого из больных не было выявлено значимых повреждений роговицы или глазного дна [56]. Также при офтальмогерпесе возможна ранняя неинвазивная диагностика ZSH методом ПЦР с использованием отделяемого из носа и конъюнктивы [57]. Вспомогательное диагностическое значение может иметь МРТ: описано одностороннее утолщение наружных мышц глаза и глазодвигательного нерва у больной офтальмогерпесом с миозитом наружных мышц глаза, параличом глазодвигательного нерва и передним увеитом [35].

Этиологическая роль VZV при васкулопатиях и миелопатиях (с герпетическими высыпаниями или без них) подтверждается как выявлением антител (IgM и интратекальных IgG), так и выявлением ДНК VZV методом ПЦР в крови или ЦСЖ. ИФА считается более чувствительным методом: по данным Nagel et al., при васкулопатии ДНК VZV в ЦСЖ выявляется только у 30% больных, а IgG в ЦСЖ — у 93% [44]. Все же при длительных корешковых болях без герпетических высыпаний

рекомендовано исследовать ЦСЖ обоими методами [21,31,41].

Наличие ишемии или геморрагий при VZV-васкулопатиях может быть подтверждено с помощью МРТ или КТ, а при ангиографии можно выявить признаки васкулита [31,41]. МРТ-критерием VZV-васкулопатий является выявление глубоко расположенных инфарктов на границе белого и серого вещества. МР-ангиография, кроме того, может выявить фокальный стеноз [60] с полисегментарным сужением любой артерии на ипсилатеральной (по отношению к пораженному дерматому) стороне [41].

Диагноз VZV-миелита подтверждается выявлением в ЦСЖ плеоцитоза, ДНК VZV и/или a/VZV IgG. При проведении МРТ соответствующего отдела позвоночника можно выявить Т2 гиперинтенсивные поражения и отек спинного мозга [31].

Лечение

Как и при ветряной оспе, назначение ацикловира больным HZ приводит к снижению вирусной нагрузки уже на 2-е сутки лечения [32, 58]. Однако, по некоторым данным, прием препарата не приводит ни к снижению виремии, ни к уменьшению боли, более того, несмотря на лечение, через месяц от начала болезни уровень виремии при ZSH был достоверно выше, чем при HZ [59]. При ZSH из-за отсутствия сыпи трудно дифференцировать прегерпетические невралгии и герпетическую боль (требующие назначения противовирусной терапии) от постгерпетических невралгий. Могут помочь сведения о давности заболевания (о наличии ПГН можно говорить через 1–3 месяца от момента появления болей), а также наличие или отсутствие ДНК VZV и a/VZV IgM [24].

Исчезновение как ПГН, так и ZSH на фоне внутривенного введения ацикловира говорит в пользу их связи с VZV-ганглионитом. При этом эффективным оказалось только внутривенное введение ацикловира, но не пероральный его прием [28]. Хотя противовирусные препараты могут повлиять на характер ПГН, считается нецелесообразным применять их при уже возникших ПГН [17].

Больным с VZV-васкулопатиями назначается 2-недельный курс ацикловира внутривенно и таблетированные ГКС в течение недели. При рецидивирующем течении и у больных с иммуносупрессией продолжительность введения препаратов увеличивается [31]. Быстрая диагностика VZV-васкулопатии важна, потому что при этом жизнеугрожающем состоянии (летальность до 25%) назначение ацикловира значительно улучшает прогноз. Обычно назначают 10–15 мг/кг ацикловира внутривенно 3 раза в день в течение 10–14 дней в комбинации с преднизолоном 1 мг/кг внутривенно

но или регресс в зависимости от тяжести болезни [60]. В большинстве исследований показано улучшение прогноза при назначении ГКС [61].

При VZV-менингоэнцефалите назначается внутривенно ацикловир курсом 2 недели; возможно назначение таблетированных ГКС курсом 1 неделя [17]. ГКС также рекомендованы при первичном VZV-энцефалите и при тяжелом VZV-энцефалите или васкулопатии у иммунокомпетентных больных, но эффективность их использования остается спорной [36].

При сегментарном поражении мотонейронов назначаются 2-недельный курс ацикловира внутривенно и таблетированные ГКС курсом 5–7 дней [17].

При лечении невропатий, вызванных VZV, используются таблетированный ацикловир (валацикловир, фамцикловир) и ГКС [17].

При НЗО раннее начало противовирусной терапии позволяет избежать формирования необратимых изменений в тканях глаза и нарушения зрения [56]. Раннее начало системной противовирусной терапии (поводом для которой может служить выявление ДНК VZV) может предотвратить или свести к минимуму повреждение тканей радужки. Курс лечения должен быть длительным. При системном введении противовирусных препаратов курсом 7 дней (препарат назначался после появления сыпи) исходом заболевания были атрофия радужки и деформация зрачка различной степени [56]. Оптимальным лечением ОАС при НЗО считается комбинация внутривенного ацикловира и ГКС [40]. Лечение должно быть начато в течение 72 ч от начала болезни. Эффективность системного введения ГКС при этом остается спорной [39].

Боли при НЗО могут потребовать назначения наркотических анальгетиков [57].

Заключение

Неврологические проявления реактивации VZV чрезвычайно разнообразны. При этом не всегда очевидна этиологическая связь между болезненным синдромом, моторными нарушениями, поражением ЦНС и НЗ (особенно если он протекает в форме ZSH).

Поводами для обследования на VZV и назначения противовирусных препаратов могут быть:

- 1) односторонняя сегментарная боль, односторонний паралич отдельных групп мышц;
- 2) односторонняя невралгия в области глазной ветви тройничного нерва с поражением глазного яблока и/или наружных мышц глаза;
- 3) односторонняя боль в области уха без признаков среднего отита в сочетании с параличом мимических мышц, гиперакузией или потерей вкуса в передних двух третях языка;

4) острый лабиринтит или синдром Меньера с признаками поражения смежных нервов (особенно лицевого);

5) односторонний паралич мягкого неба, мышц глотки или гортани, особенно в сочетании с болями в ухе или с воспалительной реакцией в гортани [23];

6) длительные корешковые боли;

7) заболевания головного или спинного мозга неясной этиологии, особенно если в ЦСЖ присутствует плеоцитоз [17]. Обследуя пациента с подозрением на инфекцию ЦНС, не следует забывать о возможном сочетании герпес-вирусной инфекции с другими возбудителями [62].

Литература

1. Колпаков, С.А. Клинические и эпидемиологические закономерности ветряной оспы у взрослых в Приморском крае / С.А. Колпаков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. Т. 11, № 3. — С. 32–37.
2. Казанова А.С. Новый метод диагностики инфекции, возникающей вследствие реактивации вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая / А.С. Казанов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 4 (65). — С. 57–60.
3. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection. *NatRevDisPrim.* 2015;1:15016.
4. Kennedy PGE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J. Gen. Virol.* 2015;96(7):1581–1602.
5. Ouwendijk WJ, Choe A, Nagel MA, Gilden D et al. Restricted varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia obtained soon after death. *J. Virol.* 2012;86:10203–10206.
6. Galetta KM, Gilden D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):38-45.
7. John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):811-826.
8. Rizzo AC, Ulivi M, Brunelli N, Pepe A et al. A case of Miller Fisher syndrome associated with preceding herpes zoster ophthalmicus. *Muscle & Nerve.* 2017:e15-e16.
9. Максимова МЮ. Неврологические нарушения при опоясывающем герпесе. *Medica mente.* 2017;3(1):21-24.
10. Voloshyna NP, Vasilovsky VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal.* 2014;(3-4):70-77;
11. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014;4(6):e004833.
12. Singh P, Karmacharya S, Rizyal A, Rijal AP. Herpes zoster ophthalmicus with retrobulbar neuritis. *Nepal J Ophthalmol.* 2016;8(15):78-81.
13. Mateyko HB, Antoniuk LV, Ihnatovska SP. Modern ideas about maternal-fetal varicella-zoster viral infection. *Infectious diseases.* 2015;(82):74-78.
14. Furuta Y. Virus – Seronegative Patients with Acute Peripheral Facial Palsy. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30:529-533.
15. Gilden D. Neurological Disease Produced by Varicella Zoster Virus Reactivation Without Rash. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010;342:243–253
16. McAllister RK. Thoracic Motor Paralysis Secondary to Zoster Sine Herpete. *Anesthesiology.* 2002;4(97):1009-1011.

17. Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10:609.
18. Birlea M. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):22–24.
19. Gregoire SM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:938–942.
20. Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:265–283.
21. Blumenthal DT, Shacham-Shmueli E, Bokstein F, Schmid DS et al. Zoster sine herpette: virological verification by detection of anti-VZV IgG antibody in CSF. *Neurology*. 2011;484:485.
22. Chen W-H. Varicella-zoster Virus Infection and Nummular Headache: A Possible Association with Epicranial Neuralgia. *Intern Med*. 2012;51:2439-2441.
23. Lewis G-V. Zoster sine herpette. *British medical journal*. 1958;2(5093):418-421.
24. Kasahara M. A case of zoster sine herpette of the trigeminal nerve. *Bull Tokyo Dent Col*. 2011;52(1):47-51.
25. Drago F. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpette. *Journal of medical virology*. 2019;91:287-295.
26. Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-193.
27. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:88-93.
28. Wolf J. Chronic active varicella zoster virus infection. *Neurology*. 2012;79:828-829.
29. Lee JY, Ok SJ, Oh CK, Park SK et al. Spinal Arteriovenous Malformation Masquerading Zoster Sine Herpette. *Korean J Pain*. 2013;1(26):72-75.
30. ter Meulen BC. Motor radiculopathy caused by varicella zoster virus without skin lesions ('zoster sine herpette'). *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112:933.
31. Kennedy PGE. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13:509–513.
32. Furuta Y. Quantitation of Varicella-Zoster Virus DNA in Patients with Ramsay Hunt Syndrome and Zoster Sine Herpette. *Journal of clinical microbiology*. 2001;8(39):2856–2859.
33. Hon C, Au WY, Cheng VC. Ophthalmic zoster sine herpette presenting as oculomotor palsy after marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):EIM04.
34. Chen MJ, Chen KH, Chung YM, Li AF et al. Detection of Varicella-Zoster Virus DNA in the Iris of a Zoster Sine Herpette Patient. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(3):302-304.
35. Daswani M, Bhosale N, Shah VM. Rare case of herpes zoster ophthalmicus with orbital myositis, oculomotor nerve palsy and anterior uveitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83(3):365-367.
36. Pisapia R, Rianda A, Mariano A, Testa A et al. Varicella zoster virus infection presenting as isolated diplopia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13:138.
37. Chaker N, Bouladi M, Chebil A, Jemmeli M et al. Herpes zoster ophthalmicus associated with abducens palsy. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014;5:180–182.
38. Borgo CD, Belvisi V, Valli MB, Curra A et al. Diplopia as isolated presentation of varicella zoster central nervous system reactivation. *J Neurovirol*. 2017;23:621–624.
39. Lee CY, Tsai HC, Lee SSJ, Chen YS. Orbital apex syndrome: an unusual complication of herpes zoster ophthalmicus. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:33.
40. Arda H, Mirza E, Gumus K, Oner A et al. Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:1–4.
41. Nagel MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2014;16:407.
42. Chan J. Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpette. *American Journal of Otolaryngology*. 2004;25(5):357-360.
43. Hashemi N, Zhang J, Volpi J, Lee AG, Gordon LK. A pox upon your house. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(6):640-643.
44. Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, de Freitas D, Belfort RJ. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy // *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(2):126-129
45. Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2013;80(1):62-68.
46. Gershon AA, Gershon M. Varicella Zoster Virus and Giant Cell Arteritis. *J.Infect. Dis*. 2016;213:1859–1861.
47. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84:1948–1955.
48. Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1281–1287.
49. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, Syed NA et al. Identification of Herpes Zoster-Associated Temporal Arteritis Among Cases of Giant Cell Arteritis. *Am. J. Ophthalmol*. 2018;187:51–60.
50. Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp. Mol. Pathol*. 2016;100:114–115.
51. Lotan I, Steiner I. Giant cell arteritis following varicella zoster vaccination. *J.Neurol. Sci*. 2017;375:158–159.
52. Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH, Jahan I et al. Guillain-Barre syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018;37:511–518.
53. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77.
54. Ходак, Л.А. Трудности диагностики болевого синдрома при опоясывающем герпесе у ребенка 16 лет (клиническое наблюдение) / Л.А. Ходак, В.И. Огиенко, А.С. Ходак // *Актуальная инфектология*. — 2019. — № 7(3). — С. 172–174.
55. Kennedy PGE. Zoster sine herpette: It would be rash to ignore it. *Neurology*. 2011;76:416–417.
56. Kido S. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:505–508.
57. Goon P. Ophthalmic zoster sine herpette. *Journal of the royal society of medicine*. 2000;93:191-192.
58. Levin MJ. Varicella zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella zoster virus infections. *J Clin Virol*. 2014;61:487-495.
59. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.
60. Nagel MA, Gilden D. The challenging patient with varicella-zoster virus disease. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):109-17.
61. Nagel M, Ortiz GA. Does herpes zoster ophthalmicus increase the risk of stroke? *Neurology*. 2010;74(10):788-789.
62. Скрипченко, Н.В. Герпес-вирусы как возможная причина осложненного течения генерализованной менингококковой инфекции (клиническое наблюдение) / Н.В. Скрипченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2016. — № 2(8). — С. 105–108.

References

- Kolpakov SL, Popov AF, Tihonov NYU, Simakova AI i dr. Klinicheskie i epidemiologicheskie zakonomernosti vetryanoy opsy u vzroslykh v primorskom krae. *ZHurnal infektologii*. 2019;3(11):32-37.
- Kazanova AS, Lavrov VF, Kuzin SN, Ebralidze LK i dr. Novyj metod diagnostiki infekcii, vznikayushchej v sledstvie reaktivatsii virusa vetryanoy opsy i opoyasyvayushchego lishaya. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2012;4(65):57-60.
- Gershon AA, Breuer J, Cohen JL, Cohrs RJ et al. Varicella zoster virus infection. *NatRevDisPrim*. 2015;1:15016.
- Kennedy PGE, Rovnak J, Badani H, Cohrs RJ. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J. Gen. Virol*. 2015;96(7):1581 – 1602.
- Ouwendijk WJ, Choe A, Nagel MA, Gilden D et al. Restricted varicella-zoster virus transcription in human trigeminal ganglia obtained soon after death. *J. Virol*. 2012;86:10203 – 10206.
- Galettta KM, Gilden D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci*. 2015;358(1-2):38-45.
- John A, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):811-826.
- Rizzo AC, Ulivi M, Brunelli N, Pepe A et al. A case of Miller Fisher syndrome associated with preceding herpes zoster ophthalmicus. *Muscle & Nerve*. 2017:e15-e16.
- Maksimova MYU. Nevrologicheskie narusheniya pri opoyasyvayushchem gerpese. *Medica mente*. 2017;3(1):21-24.
- Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77;
- Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014;4(6):e004833.
- Singh P, Karmacharya S, Rizyal A, Rijal AP. Herpes zoster ophthalmicus with retrobulbar neuritis. *Nepal J Ophthalmol*. 2016;8(15):78-81.
- Mateyko HB, Antoniuk LV, Ihnatovska SP. Modern ideas about maternal-fetal varicella-zoster viral infection. *Infectious diseases*. 2015;(82):74-78.
- Furuta Y. Virus – Seronegative Patients with Acute Peripheral Facial Palsy. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30:529-533.
- Gilden D. Neurological Disease Produced by Varicella Zoster Virus Reactivation Without Rash. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;342:243 – 253
- McAllister RK. Thoracic Motor Paralysis Secondary to Zoster Sine Herpete. *Anesthesiology*. 2002;4(97):1009-1011.
- Kennedy PGE, Gershon AA. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses*. 2018;10:609.
- Birlea M. Subclinical reactivation of varicella zoster virus in all stages of HIV infection. *J Neurol Sci*. 2011;304(1-2):22 – 24.
- Gregoire SM. Polymerase chain reaction analysis and oligoclonal antibody in the cerebrospinal fluid from 34 patients with varicella-zoster virus infection of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:938 – 942.
- Gilden D, Nagel MA, Cohrs RJ. Varicella-zoster. *Handb. Clin. Neurol*. 2014;123:265 – 283.
- Blumenthal DT, Shacham-Shmueli E, Bokstein F, Schmid DS et al. Zoster sine herpete: virological verification by detection of anti-VZV IgG antibody in CSF. *Neurology*. 2011;484-485.
- Chen W-H. Varicella-zoster Virus Infection and Nummular Headache: A Possible Association with Epicranial Neuralgia. *Intern Med*. 2012;51:2439-2441.
- Lewis G-V. Zoster sine herpete. *British medical journal*. 1958;2(5093):418-421.
- Kasahara M. A case of zoster sine herpete of the trigeminal nerve. *Bull Tokyo Dent Col*. 2011;52(1):47-51.
- Drago F. Acute pain and postherpetic neuralgia related to Varicella zoster virus reactivation: Comparison between typical herpes zoster and zoster sine herpete. *Journal of medical virology*. 2019;91:287-295.
- Drago F, Ciccarese G, Gasparini G, Cogorno L et al. Contemporary infectious exanthems: an update. *Future Microbiol*. 2017;12:171-193.
- Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St Sauver JL, Saddier P. Herpes zoster recurrences more frequent than previously reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:88-93.
- Wolf J. Chronic active varicella zoster virus infection. *Neurology*. 2012;79:828-829.
- Lee JY, Ok SJ, Oh CK, Park SK et al. Spinal Arteriovenous Malformation Masquerading Zoster Sine Herpete. *Korean J Pain*. 2013;1(26):72-75.
- ter Meulen BC. Motor radiculopathy caused by varicella zoster virus without skin lesions ('zoster sine herpete'). *Clinical neurology and neurosurgery*. 2010;112:933.
- Kennedy PGE. Issues in the Treatment of Neurological Conditions Caused by Reactivation of Varicella Zoster Virus (VZV). *Neurotherapeutics*. 2016;13:509 – 513.
- Furuta Y. Quantitation of Varicella-Zoster Virus DNA in Patients with Ramsay Hunt Syndrome and Zoster Sine Herpete. *Journal of clinical microbiology*. 2001;8(39):2856 – 2859.
- Hon C, Au WY, Cheng VC. Ophthalmic zoster sine herpete presenting as oculomotor palsy after marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2005;90(12 Suppl):EIM04.
- Chen MJ, Chen KH, Chung YM, Li AF et al. Detection of Varicella-Zoster Virus DNA in the Iris of a Zoster Sine Herpete Patient. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(3):302-304.
- Daswani M, Bhosale N, Shah VM. Rare case of herpes zoster ophthalmicus with orbital myositis, oculomotor nerve palsy and anterior uveitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83(3):365-367.
- Pisapia R, Rianda A, Mariano A, Testa A et al. Varicella zoster virus infection presenting as isolated diplopia: a case report. *BMC Infect Dis*. 2013;13:138.
- Chaker N, Bouladi M, Chebil A, Jemmeli M et al. Herpes zoster ophthalmicus associated with abducens palsy. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2014;5:180 – 182.
- Borgo CD, Belvisi V, Valli MB, Curra A et al. Diplopia as isolated presentation of varicella zoster central nervous system reactivation. *J Neurovirol*. 2017;23:621 – 624.
- Lee CY, Tsai HC, Lee SSJ, Chen YS. Orbital apex syndrome: an unusual complication of herpes zoster ophthalmicus. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:33.
- Arda H, Mirza E, Gumus K, Oner A et al. Orbital apex syndrome in herpes zoster ophthalmicus. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2012;2012:1 – 4.
- Nagel, MA, Gilden D. Update on varicella zoster virus vasculopathy. *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2014;16:407.
- Chan J. Lateral sinus thrombosis associated with zoster sine herpete. *American Journal of Otolaryngology*. 2004;25(5):357-360.
- Hashemi N, Zhang J, Volpi J, Lee AG, Gordon LK. A pox upon your house. *Surv Ophthalmol*. 2013;58(6):640-643.
- Bandeira F, Roizenblatt M, Levi GC, de Freitas D, Belfort RJ. Herpes zoster ophthalmicus and varicella zoster virus vasculopathy // *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(2):126-129
- Nagel MA, Traktinskiy I, Stenmark KR, Frid MG, et al. Varicella-zoster virus vasculopathy: immune characteristics of virus-infected arteries. *Neurology*. 2013;80(1):62-68.
- Gershon AA, Gershon M. Varicella Zoster Virus and Giant Cell Arteritis. *J.Infect. Dis*. 2016;213:1859 – 1861.

47. Gilden D, White T, Khmeleva N, Heintzman et al. Prevalence and distribution of VZV in temporal arteries of patients with giant cell arteritis. *Neurology*. 2015;84:1948 – 1955.
48. Nagel MA, White T, Khmeleva N, Rempel A et al. Analysis of Varicella-Zoster Virus in Temporal Arteries Biopsy Positive and Negative for Giant Cell Arteritis. *JAMA Neurol*. 2015;72:1281 – 1287.
49. Buckingham EM, Foley MA, Grose C, Syed NA et al. Identification of Herpes Zoster-Associated Temporal Arteritis Among Cases of Giant Cell Arteritis. *Am. J. Ophthalmol*. 2018;187:51 – 60.
50. Pisapia DJ, Lavi E. VZV, temporal arteritis, and clinical practice: False positive immunohistochemical detection due to antibody cross-reactivity. *Exp. Mol. Pathol*. 2016;100:114 – 115.
51. Lotan I, Steiner I. Giant cell arteritis following varicella zoster vaccination. *J. Neurol. Sci*. 2017;375:158 – 159.
52. Islam B, Islam Z, GeurtsvanKessel CH, Jahan I et al. Guillain-Barre syndrome following varicella-zoster virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018;37:511 – 518.
53. Voloshyna NP, Vasilovskyy VV, Chernenko ME. Etiotropic antiviral chemotherapy in the treatment of herpes zoster. *Ukrainian Neurological Journal*. 2014;(3-4):70-77.
54. Hodak LA, Ogienko VI, Hodak AS. Trudnosti diagnostiki bolevoogo sindroma pri opoyasyvayushchem gerpese u rebenka 16 let (klinicheskoe nablyudenie). *Aktual'naya infektologiya*. 2019;7(3):172-174.
55. Kennedy PGE. Zoster sine herpette: It would be rash to ignore it. *Neurology*. 2011;76:416 – 417.
56. Kido S. Association of varicella zoster virus load in the aqueous humor with clinical manifestations of anterior uveitis in herpes zoster ophthalmicus and zoster sine herpette. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:505 – 508.
57. Goon P. Ophthalmic zoster sine herpette. *Journal of the royal society of medicine*. 2000;93:191-192.
58. Levin MJ. Varicella zoster virus and virus DNA in the blood and oropharynx of people with latent or active varicella zoster virus infections. *J Clin Virol*. 2014;61:487-495.
59. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD006866.
60. Nagel MA, Gilden D. The challenging patient with varicella-zoster virus disease. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):109-17.
61. Nagel M, Ortiz GA. Does herpes zoster ophthalmicus increase the risk of stroke? *Neurology*. 2010;74(10):788-789.
62. Skripchenko NV, Vil'nic AA, Drap AS, Ivashchenko IA. Gerpes-virusy kak vozmozhnaya prichina oslozhnennogo techeniya generalizovannoj meningokokkovoj infekcii (klinicheskoe nablyudenie). *ZHurnal infektologii*. 2016;2(8):105-108.

Авторский коллектив:

Рюмин Александр Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)421-50-69; e-mail: selelarion@mail.ru

Собчак Девора Михайловна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(831)248-80-09; e-mail: sobchak_devora@mail.ru

Отмахова Ирина Андреевна — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)421-50-69; e-mail: otmakhovaia@gmail.com

Сабурова Оксана Андреевна — аспирант кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: 8(831)248-80-09; e-mail: saburova.oxani@yandex.ru

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НА ИНФЕКЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (ОБЗОР СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Г.Н. Леонова

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

Influence of specific prevention on the infectious activity of the virus tick-borne encephalitis (review of own research)

G.N. Leonova

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

Резюме

В статье представлены результаты собственных многолетних исследований по эффективности специфической профилактики вирусных инфекционных болезней на примере клещевого энцефалита. Особенности формирования иммунного ответа в процессе вакцинации против клещевого энцефалита показаны на модели вакцинного препарата «Энцепур® взрослый» (Германия). Обоснованы сроки ревакцинации с учетом показателей в иммуноферментном анализе напряженности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита, равной не менее чем 1:400. В эксперименте показаны механизмы пассивной иммунизации лиц, инфицированных вирусом клещевого энцефалита, основанном на защитном действии специфических антител. Установленный высокий уровень иммунной защиты при комплексной вакцинации препаратами против клещевого энцефалита разных производителей помогает понять эффективность ее относительно вакцинопрофилактики при других инфекциях.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, пассивная иммунизация.

Abstract

The results of our own long-term research on the effectiveness of specific prevention of viral infectious diseases using the example of tick-borne encephalitis are presented in the article. The peculiarities of the formation of the immune response during vaccination against tick-borne encephalitis are shown on the model of the vaccine preparation «Encepur® adult» (Germany). The terms of revaccination were substantiated, taking into account the ELISA parameters of the immunity intensity to the tick-borne encephalitis virus, equal to not less than 1: 400. The experiment shows the mechanisms of passive immunization of persons infected with the tick-borne encephalitis virus, based on the protective effect of specific antibodies. The established high level of immune protection during complex vaccination with drugs against tick-borne encephalitis from different manufacturers helps to understand its effectiveness in relation to vaccination against other infections.

Key words: tick-borne encephalitis virus, vaccine prevention, passive immunization.

Введение

Специфическая профилактика инфекционных болезней предусматривает предупреждение заболевания путем создания искусственного иммунитета к возбудителю с помощью вакцинации, обеспечивающей активную иммунизацию, или с помощью препаратов, содержащих антитела к возбудителю, обеспечивающих пассивную иммунизацию. Иммунопрофилактика инфекционных болезней — важная составная часть охраны здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия населения, а в отдельных случаях — единственное эффективное мероприятие для предупреждения, снижения и ликвидации инфекционных заболеваний [1].

Вирус клещевого энцефалита (КЭ), вызывающий опасную для человека нейроинфекцию, является хорошей моделью для изучения механизмов

взаимодействия возбудителей со специфическими антителами при активной и пассивной иммунизации. Этот вирус, широко распространенный в умеренной климатической зоне Евразийского континента [2], является представителем рода *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*, включающего около 80 различных видов вирусов [3], многие из которых являются патогенными для человека, такие как вирусы желтой лихорадки, лихорадки Западного Нила, лихорадки Денге, японского энцефалита, КЭ и другие. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) состоит из сферического рибонуклеокапсида, окруженного липопротеидной мембраной [4]. Геном ВКЭ, впервые расшифрованный А.Г. Плетневым [5, 6], представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности, состоящей приблизительно из 11 000 оснований, кодирующих один полипротеин, который имеет размер 3414 аминокислотных остатков

(а.о.). Полипротеин, в свою очередь, в процессе созревания расщепляется вирусными и клеточными протеазами с образованием 10 белков, 3 из которых являются структурными (М, С, Е). Основной структурный мембранный белок Е опосредует связывание флавивирусов с клеточными рецепторами, определяя их тропизм и вирулентность и обеспечивая образование вируснейтрализующих антител [7]. На основе генетической структуры и антигенных свойств ВКЭ был подразделен на 3 субтипа: дальневосточный, европейский и сибирский [8, 9].

С.И. Беликов и др. [10], анализируя полнотеломные нуклеотидные последовательности штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, сделали вывод о том, что существует связь между участками генома ВКЭ и вирулентностью штаммов. Филогенетический анализ полных геномов 84 штаммов ВКЭ, изолированных на Дальнем Востоке России, показал значительную вариабельность дальневосточной популяции вируса [11, 12, 13]. Выявленные нами 17 замен аминокислотных остатков достоверно отличали штаммы, вызвавшие очаговые и субклинические формы заболевания. Детальный анализ расположения ключевых замен аминокислот в геномах штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа показал, что изменения патогенности штаммов, вызывающих заболевания разной тяжести течения, с наибольшей вероятностью связаны с заменами аминокислот в капсидном белке С, белке РrМ и комплексе белков NS3/NS2B. Эти белки вовлечены в процесс образования нуклеокапсида и встраивания его в клеточную мембрану для последующего отпочкования и выхода из клетки. Эффективность и совершенство этого процесса зависят от точности согласованного действия вышеперечисленных белков, что способствует формированию штаммов ВКЭ, обладающих различной степенью патогенности для человека. Изучение генетической изменчивости и разнообразия ВКЭ является базой для дальнейшего развития и совершенствования методов профилактики, лечения и диагностики КЭ.

Цель исследования — с использованием комплекса методов исследований получить представление об эффективности специфической профилактики вирусных инфекционных болезней на примере клещевого энцефалита.

Вакцинопрофилактика против клещевого энцефалита (активная иммунизация)

Для решения вопросов специфической профилактики КЭ в настоящее время используют несколько вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая» (КЭ-Москва) и

«Клещ-Э-Вак» производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Россия), «ЭнцеВир®» и «ЭнцеВир® Нео детский» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (Россия), «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» производства Пфайзер Инк (Австрия), «Энце-пур® взрослый» и «Энце-пур® детский» производства ГСК Вакцинс ГмбХ (Германия), «SenTaiBao» (Changchun, Китай). Современные высокотехнологичные инактивированные очищенные концентрированные цельновирионные культуральные вакцины против КЭ, при общем сходстве технологий их получения зарубежными и российскими производителями, имеют некоторые отличия, которые не влияют на конечные защитные свойства и безопасность вакцинных препаратов и обеспечивают их взаимозаменяемость [14].

Особенности формирования иммунного ответа в процессе вакцинации против КЭ были изучены на модели вакцинного препарата «Энце-пур® взрослый» (Германия) [15, 16]. По данным экспериментальных исследований [17], иммуногенная (протективная) активность вакцины «Энце-пур® взрослый», содержащей самое низкое количество белка ВКЭ, — 1,5 мкг, оказалась значительно ниже показателей, установленных для отечественных вакцин КЭ и вакцины «ФСМЕ-Иммун». У лиц, привитых немецкой вакциной, случаев заболевания в литературе не описано.

Известно, что применяемые в настоящее время вакцинные препараты против разных инфекций вызывают кратковременные нетяжелые нарушения здоровья, не оставляющие стойких патологических изменений, которые называются поствакцинальными реакциями [18]. Несмотря на то, что вакцина «Энце-пур® взрослый» высоко очищена и практически лишена примесей белкового происхождения, у части привитых лиц нами была зарегистрирована ее реактогенность (болезненность, гиперемия в месте введения, кратковременная субфебрильная температурная реакция, недомогание). Выявлена общая тенденция более активного накопления антител класса IgG в ИФА и вируснейтрализующих антител у лиц с поствакцинальной реакцией, что свидетельствует о специфическом характере этого процесса. При стандартной схеме вакцинации наиболее существенное различие продемонстрировали иммунологические показатели в образцах крови (1 мес. спустя после 3-й прививки). В группе привитых без поствакцинальных осложнений показатель средней геометрической титра антител (СГТА) в вирус-нейтрализационном тесте был значительно ниже (1:97), чем в группе лиц с реактогенной реакцией (1:194). Лица молодого возраста с высокой частотой поствакцинальных реакций имели более высокие показатели клеточного и гуморального иммунитета к ВКЭ, чем при-

витые старшей возрастной группы [19]. Поствакцинальные реакции у привитых лиц полностью исключить нельзя, так как они, как было показано нами [15], обусловлены также реакцией на чужеродный белок — антиген ВКЭ, который всегда присутствует в любых вакцинах. Примером тому являются современные рекомбинантные, а также инактивированные новые вакцины против вируса SARS-CoV-2, разную степень реактогенности которых избежать также невозможно [20].

Показаны различия напряженности иммунного ответа у мужчин и женщин, вакцинированных против КЭ. Особенно выражена эта разница после 3-й прививки: у женщин показатель СГТА достигал 1:208 по сравнению с этим показателем у мужчин — 1:91, причем во всех возрастных группах женщин выявлен более выраженный иммунный ответ по сравнению с мужчинами.

При изучении специфической активности вакцины «Энцекур® взрослый» в РТГА, НМФА и реакции нейтрализации по отношению к трем региональным штаммам вируса КЭ (Dal'negorsk, Primorye-202, Primorye-69) наиболее высокие показатели иммунного ответа выявлены к высоковирулентному штамму Dal'negorsk, изолированному из мозга умершего больного с очаговой формой КЭ. Самые низкие показатели иммунного ответа были определены к штамму Primorye-69, который был выделен из крови больного с инаппарантной формой КЭ [15]. В то же время было отмечено, что с течением времени происходит постепенное снижение показателей иммунного ответа у привитых лиц. Из этого следует, что для проведения дальнейшей ревакцинации желательно в сыворотке крови этих лиц определять не только наличие (количество, %) специфических антител, но и напряженность иммунного ответа (титры антител).

Кроме того, информативным показателем явилось также определение степени avidности антител. В зависимости от срока вакцинации был проведен сравнительный анализ распределения avidных антител класса IgG в ИФА с учетом показателей возрастания индекса avidности у привитых лиц [15].

На рисунке 1 видно, что в год вакцинации преобладали высокоavidные антитела с индексом avidности более 80%. Так, доля лиц с индексом avidности 80–89% составила 38% случаев, а с индексом avidности 90% и более — 27,6%. Спустя 2 года после прививки доля лиц с высокоavidными антителами была ниже и составила 17,6% и 17,6% соответственно.

Широкое использование в практике только показателя ИФА для диагностики вирусных болезней, а также для изучения иммунологической эффективности вакцинопрофилактики не позволяет судить о функциональной активности обнаруживаемых антител [21]. В остром периоде и при

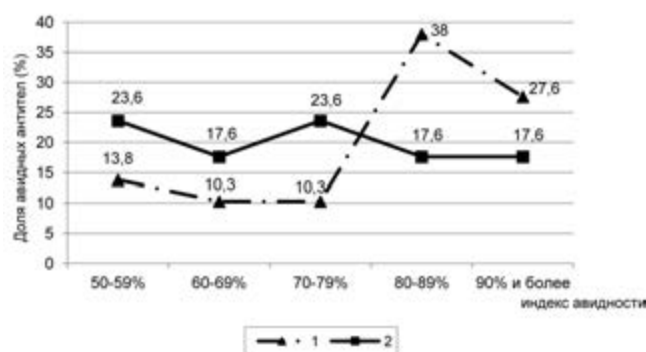


Рис. 1. Распределение avidных антител класса IgG по возрастанию индекса avidности: 1 — в год вакцинации, 2 — спустя два года после курса вакцинации

реконвалесценции больных вирусными инфекциями стали широко использовать тест на определение avidности специфических IgG антител [22–25]. При изучении краснухи было показано, как важно различать иммунные антитела прививочные от антител, появляющихся в остром периоде этой инфекции [21].

Понятие защитного титра антител появилось при изучении иммунологической активности вакцин. При этом эффективность профилактических вакцин против какой-либо инфекции оценивается по уровню иммунологических показателей, обеспечивающих защитное действие [26]. Сведения о защитном титре антител у лиц, вакцинированных против КЭ, в литературных источниках встречаются редко [27], и до настоящего времени представление о нем является предметом дискуссии [28]. Впервые титр гемагглютинирующих антител 1:10 к ВКЭ был определен как защитный в 1980 г. австрийскими исследователями [29]. В последние годы этому вопросу стали больше уделять внимание в связи с тем, что у лиц, привитых против КЭ, по результатам ИФА, зачастую (до 40–44%) формируются невысокие (1:100) титры антител класса IgG [30]. Видимо, поэтому у вакцинированных лиц могут развиваться лихорадочные формы инфекции, а в редких случаях описаны даже летальные исходы [31]. Хотя у некоторых людей даже после курса первичной вакцинации могут вырабатываться антитела с высокими титрами, которые сохраняются долго [15, 27].

В ранее опубликованных работах [32, 33] нами (на модели *in vitro*) были определены в ИФА уровни иммунологической памяти (1:100) и защитного титра (1:400) специфических антител при действии эпидемически значимой заражающей дозы вируса КЭ, равной 3,0 log TCID₅₀/ml. Мы посчитали, что такой уровень специфических антител способен обеспечить защиту пациентов на ранних стадиях инфицированности сразу после укуса клеща, содержащего ВКЭ.

Кроме того, была показана разная степень активности вируса, не нейтрализованного специфическим иммуноглобулином, в экспериментальных пробах *in vitro* и *in vivo* спустя 3, 24, 48, 72 ч после заражения культуры клеток СПЭВ и неинbredных мышей разными по вирулентности штаммами ВКЭ [32]. Установлено, что иммуноглобулин в титре 1:100 не обладал защитным действием, в титре 1:400 не ингибировал высоковирулентный штамм Dal'negorsk, в отличие от слабовирулентного штамма Primorye-437, а в титре 1:3200 — полностью ингибировал оба штамма. Однако до настоящего времени официально принято считать защитным титром антител по данным ИФА 1:100 и по реакции нейтрализации — 1:10 [29, 34].

В опытах на основе экспериментальных исследований *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* были получены дополнительные данные по обоснованию противовирусной активности специфических антител с разными титрами по отношению к высоковирулентному дальневосточному штамму Dal'negorsk ВКЭ [33]. На модели *in vitro* нами также был использован «Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита» производства «НПО «Микроген», (серия П609), титр его в ИФА составлял 1:3200. Получены доказательства прямого нейтрализующего действия специфических антител класса G с титрами 1:100, 1:400 и 1:3200 относительно ВКЭ. При этом в динамике наблюдения до 72 ч после инфицирования было также показано, что антитела в титре 1:400 не способны полностью элиминировать ВКЭ в титре 3,0 log ТЦД/мл, и только антитела с высокими титрами (1:3200) полностью нейтрализовали вирус и защищали монослой культуры клеток СПЭВ от цитопатического действия ВКЭ.

На другой экспериментальной модели *ex vivo* (кровь вакцинированных лиц с разными титрами антител к ВКЭ: 1:100; 1:200; 1:400; 1:800; 1:1600; 1:3200) были получены доказательства эффективного действия специфических антител в сочетании с другими факторами. Используя эту биологическую модель — наиболее приближенную к естественной модели (человек, вакцинированный против КЭ), мы показали, что в пробах со специфическими антителами в титрах более чем 1:400 нейтрализация вируса происходила быстро (спустя 24 ч). Под действием антител в титрах 1:100 и 1:200 элиминация вируса тоже происходила, но в более поздние сроки — на 3–4-е сутки после инфицирования проб крови. Кроме того, мы обратили внимание также на факт, что титры антител по данным ИФА и реакции нейтрализации (РН) в надосадочной жидкости опытных проб *ex vivo* оставались практически на одном уровне во все сроки наблюдения. Это позволяет нам считать, что взаимодействие ВКЭ со специфическими антителами не снижает их титры в том случае, если количество

более чем 1:200. Замедленная элиминация вируса происходила под действием антител с титрами 1:100–1:200, снижая их до отрицательных значений, что указывало на быстрое истощение запаса антител в этих пробах. Видимо, такие обстоятельства (низкое количество антител в присутствии ВКЭ более чем 3,0 log ТЦД/мл) не препятствуют репродукции вируса. У вакцинированных лиц с такими титрами специфических антител возможно возникновение случаев заболевания, что неоднократно описано в литературе [31, 35].

Полученные результаты *ex vivo* потребовали дополнительной проверки инфекционной активности ВКЭ в опытных пробах на модели неинbredных белых мышей. Показана противовирусная активность антител с разными титрами в отношении ВКЭ в разные сроки наблюдения (1 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч). Экспериментальные животные, зараженные образцом крови спустя 1 ч после его инфицирования ВКЭ, практически не выживали. И только спустя 72 ч эти показатели достигли 80–100% выживаемости, что свидетельствовало о том, что во всех экспериментальных пробах крови спустя 72 ч после ее инфицирования почти полностью произошла нейтрализация ВКЭ под действием антител с титрами от 1:100 до 1:1600.

Так какой же титр специфических антител способен защитить от развития инфекционного процесса клещевого энцефалита? Видимо, этот показатель является индивидуальным с включением комплекса факторов. Считается, что для каждого конкретного человека риск развития манифестной формы инфекционного заболевания на фоне до- или постэкспозиционной профилактики зависит от сочетанного влияния нескольких факторов: особенностей макроорганизма, свойств возбудителя и условий применения препарата иммуноглобулина [36, 37]. К первой группе факторов можно отнести возраст, пол, резистентность организма, включая приобретенные и генетически обусловленные особенности иммунной системы; ко второй — молекулярно-генетические свойства вируса и его заражающую дозу. К третьей группе факторов, по мнению авторов, следует отнести количество (дозу) антител, сроки и кратность их применения относительно момента инфицирования, специфичность антител относительно структурных и неструктурных вирусных белков.

Представленные экспериментальные данные позволяют понять причины развития инфекционного процесса у вакцинированных лиц после укуса клеща, зараженного вирусом. Чтобы принять правильное решение о сроках ревакцинации, первоначально рекомендуем исследовать кровь на напряженность иммунитета к ВКЭ. Исходя из полученных данных [32, 33, 38], мы пришли к выводу о том, что быстрая элиминация вируса (спустя

1–2 сут) может происходить у вакцинированных лиц с антителами в титрах более чем 1:400. Лицам с антителами в сыворотке крови в титрах 1:100 и 1:200, скорее всего, следует предлагать обязательное проведение ревакцинации.

Следует также учитывать длительность сохранения поствакцинальных антител. Схема иммунизации, как это принято в европейских странах [39, 40], предусматривает проведение ревакцинации через 5 лет после полного курса вакцинации, в России — от 3 до 6 лет [41].

Проведенные нами исследования [15] показали, что в год вакцинации иммунный ответ в группах лиц, привитых разными вакцинами против КЭ, был на высоком уровне и практически не различался. Особенно высокий уровень иммунной защиты отмечен у лиц, привитых комбинированно вакцинами различного производства. Показатели сероконверсии и напряженности иммунного ответа в разных серологических реакциях (ИФА, НМФА и РН) к самому вирулентному и иммуногенному штамму Dal'negorsk ВКЭ у этих лиц были высокими.

2 года спустя после завершения курса вакцинации монопрепаратами различного производства, а также при комбинированной вакцинации эти показатели снизились. Постепенное снижение уровня иммунологической защищенности этих лиц указывало на то, что эта тенденция будет продолжаться и в последующие годы. В этой связи в период после полного курса вакцинации и отдаленной ревакцинации мы рекомендуем периодически наблюдать за напряженностью гуморального иммунитета, что поможет защитить от заболевания КЭ лиц, пострадавших от укуса зараженного клеща.

Пассивная иммунизация, механизмы защитного действия специфических антител против клещевого энцефалита

В исторических очерках об открытии в 1937 г. на Дальнем Востоке клещевого энцефалита первой экспедицией под руководством вирусолога Л.А. Зильбера невролог А.Н. Шаповал [42] вспоминал о том, что М.П. Чумаков предложил использовать лечебную сыворотку из крови переболевших пациентов для лечения тяжелых форм этой нейроинфекции. Тогда же впервые были получены неоспоримые данные о терапевтическом действии серотерапии. Однако за весь исторический период серотерапия (а в настоящее время — иммуноглобулинотерапия) оценивалась не только положительно, но и подвергалась критике разными авторами [43–45].

Н.А. Пиньевской и др. [36, 37] проведен анализ накопленных в литературе данных и собственных результатов по изучению протективной активности препаратов антител к ВКЭ, оптимальных доз

и сроков их введения. В ходе анализа было установлено, что все работы с отрицательной оценкой эффективности препаратов противоклещевого иммуноглобулина (ИГ) содержат результаты исследований, дизайн которых с позиций доказательной медицины непригоден для решения этого вопроса. Например, при использовании специфических антител феномена иммунного усиления инфекционного процесса КЭ, широко обсуждаемого в научной среде [46], в лечебной практике никогда не выявляли [47–50]. В то же время на основании анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений был сделан вывод о том, что, наряду с противоречивостью некоторых полученных результатов, серопротекция снижает вероятность заболевания КЭ в 3–5 раз [42].

По мнению Н.А. Пиньевской [36, 37], несмотря на наличие пробелов в современных знаниях о механизмах антителообусловленной противовирусной защиты, многовекторность действия специфических антител различается при их доэкспозиционном и постэкспозиционном применении. Так, специфические антитела подавляют вход вируса в эукариотическую клетку и выход из нее реплицированного потомства. Они могут нейтрализовать вирус самостоятельно и при участии комплемента, тормозят активацию системы комплемента и предотвращают комплемент-опосредованное повреждение тканей, а также могут стимулировать эндогенный гуморальный и клеточный иммунный ответ, индуцируя долговременные защитные «вакциноподобные эффекты». Специфические антитела содействуют активации Т-клеточных механизмов противовирусной защиты, регулируют продукцию и активность цитокинов, в кооперации с интерферонами они способны также подавлять репродукцию вируса внутри клеток [47, 51–54].

Такая многовекторность суждения разных специалистов об эффективности специфического иммуноглобулина при экстренной профилактике и лечении КЭ определила необходимость проведения экспериментальных исследований, уточняющих и дополняющих механизмы действия и эффективности этого препарата [55].

На модели *in vitro* были проведены доклинические исследования механизмов защитного действия специфических антител по отношению к ВКЭ. Влияние специфического IgG на ВКЭ оценивали комплексно по вирулицидному, профилактическому, прямому антивирусному действию и по внутриклеточной ингибиции (лечебному действию). Использованы результаты, полученные в ИФА, по титрованию вируса и рассчитанные по коэффициенту ингибиции (КИ). С помощью нелинейного регрессионного анализа процента ан-

тигенположительных проб в ИФА получены значения половинной максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) антител: при вирулицидном — $3,8 \pm 0,7$ ед./мл, профилактическом — $42,8 \pm 9,9$ ед./мл, прямом антивирусном — $7,2 \pm 0,9$ ед./мл и лечебном — $1,7 \pm 0,4$ ед./мл действиях.

Рассматривая результаты вирусингибирующих свойств ИГ при разных модельных схемах исследования, можно дать объяснение механизмов действия специфических антител. По данным вирулицидного действия ИГ (рис. 2А), получены вполне ожидаемые результаты, свидетельствующие о нейтрализации ВКЭ под действием специфических антител. Результаты таких опытов были описаны нами многократно, в разных вариациях экспериментов *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* было установлено прямое нейтрализующее действие ИГ относительно ВКЭ [27, 32, 33].

Профилактическая модельная схема применения ИГ (рис. 2В) предусматривала действие антител на протяжении 2 ч непосредственно на клетки высокочувствительной культуры СПЭВ с последующим заражением их ВКЭ.

В то же время в клинической практике принято считать, что профилактическое применение специфического ИГ — это применение его в 1–3 е сут после укуса клеща, в котором были выявлены маркеры ВКЭ. Еще А.Н. Шаповал [42] считал, что специфические антитела могут связываться не только с ВКЭ, но и с клетками тканей, чувствительных к вирусу, и тем самым способствовать защите организма от действия вируса. Значит, в лечебной практике специфическую иммунопрофилактику правильнее рассматривать не как экстренную профилактику, а как экстренное лечение пациента в ранний период инфицирования ВКЭ. Эффективность такой пассивной иммунизации, по данным ряда авторов, достигает более 60% [56, 57]. Такой же эффект пассивной иммунизации можно наблюдать при экспериментальной схеме прямого антивирусного действия ИГ на ВКЭ, включающего одновременное адсорбирующее воздействие вируса и ИГ на клетки СПЭВ (рис. 2С). Здесь, несмотря на короткий срок взаимодействия ИГ с вирусом (1 ч), показана возможность транзита ИГ, связанного с вирусом, в чувствительные клетки и полную элиминацию вируса при концентрации препарата 32 ед./мл.

При пролонгированном действии ИГ (48 ч, срок опыта) показана наивысшая эффективность ингибирования вируса, находящегося не только вне клеток СПЭВ, но и проникшего в клетки вместе с ИГ, что указывает на внутриклеточный механизм ингибирующего действия ИГ на ВКЭ (рис. 2D). Нейтрализация вируса начала происходить под действием ИГ в дозе с 4 ед./мл, а полная защита клеток наступила при концентрации ИГ 8 ед./мл.

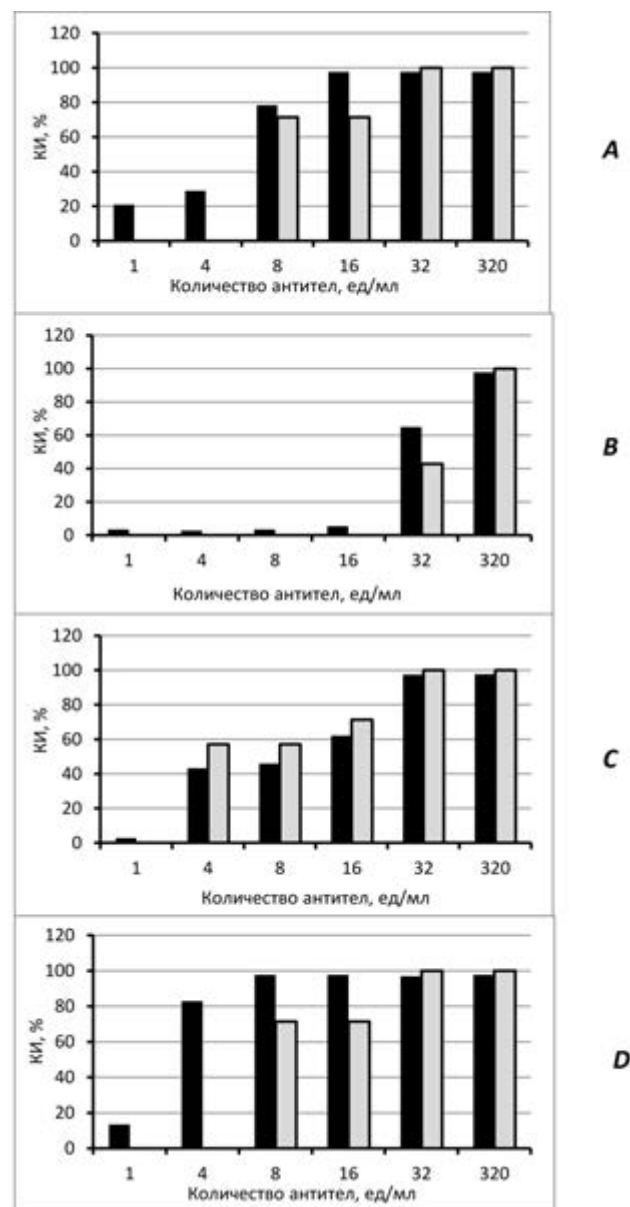


Рис. 2. Эффективность специфического иммуноглобулина с разными дозами антител при разных модельных схемах применения по отношению к вирусу клещевого энцефалита: А — вирулицидное действие; В — профилактическое действие; С — прямое антивирусное действие; D — внутриклеточная репликация. Черный столбец — коэффициент ингибции (КИ) по данным ИФА; серый — коэффициент ингибции по данным титрования вируса в пробах

Значит, вирус, непосредственно связанный с гомологичными антителами, проникает в чувствительную клетку и может обеспечить лечебный эффект противоклещевого ИГ при разных формах инфекционного процесса, как было показано многими авторами [43, 45].

Заключение

В результате проведенных экспериментов было показано, что специфический ИГ оказывает комплексное ингибирующее действие на ВКЭ, как обладая прямой нейтрализующей активностью на вирус, так и снижая его адсорбцию и внутриклеточную репликацию. Это характеризует специфический ИГ как высокоэффективный противовирусный препарат, обоснованно применяемый для лечения и пассивной иммунизации лиц, инфицированных ВКЭ. В то же время препараты сывороточного иммуноглобулина против КЭ, полученные из донорской крови, имеют недостатки — повышенный риск заражения известными и неизвестными патогенами, индикация которых затруднена или порой невозможна. Поэтому разработка новых альтернативных препаратов для экстренной профилактики КЭ остается актуальной до настоящего времени.

В то же время полученные данные помогают понять, что вряд ли антитела, содержащиеся в препарате ИГ, активно влияют непосредственно на клетки организма, в том числе на клетки культуры СПЭВ, чувствительной к ВКЭ. Полноценная защита клеток от ВКЭ при профилактической схеме эксперимента наступала только при высокой концентрации антител (320 ед./мл), которую можно достичь у лиц, вакцинированных против КЭ. В этой связи в период после полного курса и бустер-вакцинации мы рекомендуем периодически наблюдать за напряженностью гуморального иммунитета, что поможет принять решение о необходимости очередной вакцинации. В современных условиях к группе риска инфицирования следует отнести лиц, пребывающих в особых условиях организованных коллективов и проживающих на эндемичных территориях по клещевому энцефалиту [58]. В связи с тем, что эта инфекция является возрастающей проблемой общественного здравоохранения в Центральной, Северной и Восточной Европе, на национальном уровне вакцинация против клещевого энцефалита рекомендована во многих странах (Чехия, Словения, Эстония и Латвия). В России прививки против КЭ включены в Национальный календарь профилактических прививок и обеспечиваются, в основном, за счёт средств регионального бюджета, промышленных предприятий и собственных средств граждан.

Показанная эффективность комплексной вакцинации препаратами против КЭ разных производителей помогает понять современные вызовы относительно вакцинации при других инфекциях, в частности, против инфекции COVID-19, для профилактики которой уже применяются разные вакцины и еще создаются другие вакцинные препараты.

Работа выполнена в рамках темы № 0545-2019-0007 государственного задания Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора.

Литература

1. Петрова, А.Г. Мнение врачей различных специальностей о вакцинации: опасения и ожидания / А.Г. Петрова [и др.] // Журн. Инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 104–112.
2. 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. — V.86. — P. 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12.
3. Lindenbach, B.D. Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knippe DM, Howley PM. Editors. Fundamental Virology // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. — P. 589-641.
4. Heinz, F.X. C.W. Mandl. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus // APMIS. — 1993. — V.101. — P. 735-745.
5. Плетнев, А.Г. N-концевые аминокислотные последовательности структурных белков вируса клещевого энцефалита / А.Г. Плетнев, В.Ф. Ямщиков // Биоорг. Химия. — 1985. — № 11(12). — С. 1681–1684.
6. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. — 1990. — 174(1). — P. 250-263.
7. Roehrig, J.T. Antigenic structure of flavivirus proteins / J.T. Roehrig // Adv. Virus. Res. — 2003. — Vol.59. — P. 141-175.
8. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Gen. Virol. — 1999. — 80. — P. 179–185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179.
9. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B. and Lefkowitz, E.J. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. // Ed: San Diego: Elsevier. — 2012. — P. 1003-1020.
10. Беликов, С.И. Анализ полногеномных последовательностей штаммов дальневосточного субтипа вируса клещевого энцефалита, обладающих различной нейровирулентностью для человека / С.И. Беликов [и др.] // Бюлл. Сиб. Отдел. РАМН. — 2007. — № 4. — С. 22–28.
11. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties // PLoS One. 9(4):e94946. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094946.
12. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus // Arch Virol. — 2017. DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.
13. Леонова, Г.Н. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа на территории Азии / Г.Н. Леонова, С.И. Беликов // Вопр. вирусологии. — 2019. — № 64(5).
14. Воробьева, М.С. История создания и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства / М.С. Воробьева [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2013. — № 3. — С. 40–44.
15. Леонова, Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты / Г.Н. Леонова. — М: И.В. Балабанов, 2009. — 168 с.

16. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. — 640 с.
17. Афонина, О.С. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (Экспериментальное исследование) / О.С. Афонина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2017. — №1(92). — С. 62—68.
18. Медуницин, Н.В. Побочное действие вакцин / Н.В. Медуницин // Биопрепараты. — 2001. — №3. — С. 10—12.
19. Леонова, Г.Н. Реактогенность вакцины против клещевого энцефалита «Энцепур®Взрослый» и иммунный ответ на ее введение / Г.Н. Леонова [и др.] // Мед. иммунол. — 2005. — № 7(4). — С. 391—396.
20. Kenneth Lundstrom The Potential of RNA Vaccines for Infectious Diseases and COVID-19. Vaccine Research. — 2020. — 7(1). P. 25-37. DOI: 10.29252/vacres.7.1.25.
21. Kneitz R.H., Schubert J., Tollmann F., Zens W., Hedman K., Wissbrich B. A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid // BMC Infectious Diseases. — 2004. — №4. — С. 33.
22. Распопин, В.В. Индекс avidности специфических IgG в диагностике заболеваний, вызванных вирусами Западного Нила и клещевого энцефалита / В.В. Распопин [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 4. — С. 29—32.
23. Simmons V., Porter K.R., Hayes C.G., Vaughn D.M., Putnak R. Characterization of Antibody Responses to Combinations of a Dengue Virus Type 2 DNA Vaccine and Two Dengue Virus Type 2 Protein Vaccines in Rhesus Macaques // J. Virol. — 2006. — № 10. — P. 9577-85.
24. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Antiviral antibody responses: The two extremes of a wide spectrum // Nature Reviews in Immunology. — 2006. — № 6. — P. 231-243.
25. Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros Humoral Immune Response after Primary Rubella Virus Infection and after Vaccination // Clin. Vaccine Immunol. — 2007. — №5. — 644-647.
26. Брико, Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н.И. Брико // Вакцинация. — 2000. — № 5(11). — С. 6—7.
27. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Maistrovskaya O.S., Chaurov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against tick-borne encephalitis. Procedia in Vaccinology. — 2011. — vol. 4. — P. 84-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.provac.2011.07.012>
28. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus // Vaccine. — 2014. — Vol. 32, N 25. — P. 3101-3106. doi: [10.1016/j.vaccine.2014.02.046](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.046).
29. Kunz C.H., Heinz F., Hofmann H. Immunogenicity and Reactogenicity of a Highly Purified Vaccine against Tick-borne Encephalitis // J. Med. Virol. — 1980. — 6. — P.103-109. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890060202>.
30. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. // Vaccine. — 2009. — 27(21). — P. 2899-2904. doi: [10.1016/j.vaccine.2009.02.069](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.069)
31. Погодина, В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на рубеже XX—XXI веков / В.В. Погодина // Медицинская вирусология. — 2015. — № 29(2). — С. 24—32.
32. Леонова, Г.Н. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита / Г.Н. Леонова, В.А. Лубова, А.В. Калинин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 2 (93). — С. 50—54. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54>.
33. Леонова, Г.Н. Комплексная оценка влияния специфических антител на инфекционную активность вируса клещевого энцефалита / Г.Н. Леонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2019. — 9(3—4). — С.559—567.
34. Санитарные правила СП 3.1.3. 2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита».
35. Погодина, В.В. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В.В. Погодина [и др.] // Вопр. вирусологии. — 2013. — № 2. — С. 33—37.
36. Пенъевская Н.А. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (обзор полувекового опыта) / Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2010. — № 1. — С. 53—59.
37. Пенъевская, Н.А. Мета-анализ эффективности применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России / Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков, А.Л. Агафонов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2010. — № 3. — С. 58—63.
38. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human // Vaccine. — 2009. — 27(21). — P. 2899—2904.
39. Хайнц, Ф. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита / Ф. Хайнц [и др.] // Вопр. вирусологии. — 2008. — № 53(2). — С.19—27.
40. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // Arch. Virol. — 2004. — vol. 18. — P. 201-205.
41. Есюнина, М.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций / М.С. Есюнина, В.В. Романенко, А.С. Клячина // Медицинская вирусология. — 2015. — № 29(2). — С. 132.
42. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефалит / А.Н. Шаповал. — М.: Медицина, 1980. — 256 с.
43. Верета, Л.А. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения / Л.А. Верета, Т.А. Захарычева, В.И. Александров // Неврология и психиатрия. — 1994. — № 2. — С. 68—70.
44. Воробьева, М.С. Современное состояние заболеваемости и специфической серопротекции клещевого энцефалита в России / М.С. Воробьева, Г.М. Воронкова, М.Н. Расцепкина // Биопрепараты. — 2005. — № 3. — С. 20—28.
45. Олефир, Ю.В. Отечественный препарат иммуноглобулина человека для экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита / Ю.В. Олефир [и др.] // Иммунология. — 2015. — № 6. — С. 353—357.
46. Ruzek D., Županc T.A., Borde J., et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // Antiviral Research. — 2019. — Vol. 164 — P. 23—51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>.
47. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // J. Virol. — 1997. — 71(4). — P. 2921-2927.
48. Elsterova J., Palus M., Sirmarova J., et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immu-

noglobulin // *Ticks and Tick-borne Diseases*. — 2017. — 8(2). — 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.11.007>.

49. Elgundi Z., Reslan M., Cruz E., et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2017. — 122(1). — P. 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.004>.

50. Secher T., Guilleminault L., Reckampe K., et al. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2018. — Vol. 189. — P. 149–172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.003>.

51. Griffin D., Levine B., Tyor W., et al. The role of antibody in recovery from alphavirus encephalitis // *Immunol. Rev.* — 1997. — Vol. 159. — P. 155-161.

52. Kreil T.R., Maier E., Fraiss S., et al. Neutralizing antibodies protect against lethal flavivirus challenge but allow for the development of active humoral immunity to a nonstructural virus protein // *J Virol.* — 1998. — 72 (4). — P. 3076-3081.

53. Pierson Th.C., Diamond M.S. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection // *Exp. Rev. Mol. Med.* — 2008. — Vol. 10. — e12. doi: 10.1017/S1462399408000665.

54. Pelegri M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? // *Trends in Microbiology*. — 2015. — 23(10). — P. 653-665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>.

55. Leonova G. N. Mechanisms of Protective Actions of Specific Antibodies against the Tick-Borne Encephalitis Virus // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2020. — vol. 169. — P. 657–660. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04948-w>

56. Козлова, И.В. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций / И.В. Козлова [и др.]. — М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2009. — 216 с.

57. Пенъевская, Н.А. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики / Н.А. Пенъевская. — Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2010. — 232 с.

58. Брико, Н.И. Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых / Н.И. Брико [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2018. — Т. 10, № 2. — С. 5–16.

References

1. Petrova A.G., Bayanova T.A., Vanyarkina A.S., Rychkova L.V. Views of the physicians of different specialties on the vaccination: concerns and expectations. *Zhurnal Infektologii* 2020; 12(2):104-112. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-104-112 (in Russian)

2. 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; V.86: 8663-8671. doi: 10.1128/JVI.01013-12

3. Lindenbach, B.D. Flaviviridae: The viruses and their replication. In: Knippe DM, Howley PM. Editors. *Fundamental Virology* // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 589-641.

4. Heinz, F.X. C.W. Mandl. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. // *APMIS* 1993; V.101: 735-745.

5. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F. N-terminal amino acid sequences of tick-borne encephalitis virus structural proteins. *Bioorganicheskaya himiya*. 1985;11(12): 1681-1684 (in Russian).

6. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus // *Virology*. 1990; 174(1): 250-263.

7. Roehrig, J.T. Antigenic structure of flavivirus proteins / J.T. Roehrig. // *Adv. Virus. Res.* 2003; Vol.59: 141-175.

8. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J. Gen. Virol.*, 1999; 80: 179–185. doi: 10.1099/0022-1317-80-1-179

9. King, A.M.Q., Adams, M.J., Carstens, E.B. and Lefkowitz, E.J. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed: San Diego: Elsevier. 2012; 1003-1020.

10. Belikov S.I. et al. Analysis of genome-wide sequences of the Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus with variable neurovirulence for humans // *Byull. Sib. Otdel. RAMN*. 2007; №4: 22-28 (in Russian).

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

12. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus // *Arch Virol* 2017. DOI 10.1007/s00705-017-3309-1.

13. Leonova G.N., Belikov S.I. Phylogenetic analysis and distribution of the tick-borne encephalitis virus of the Far Eastern subtype in Asia. *Vopr. Virusologii*. 2019; 64(5) DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256> (in Russian)

14. Vorobieva M.S. et al. The history of creation and quality assessment of modern tick-borne encephalitis vaccines of domestic and foreign production // *Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. 2013; №3: 40–44 (in Russian).

15. Leonova G.N. Tick-borne encephalitis: topical aspects. Moscow: I.V.Balabanov, 2009. — 168. (in Russian).

16. Vaccines and vaccinations. National leadership. Short edition / ed. V.V. Zvereva, R.M. Khaitova. — M.: GEOTAR-Media. 2014: 640 (in Russian).

17. Afonina O.S., Terehina L.L., Barhaleva O.A., Ladyzhenskaja I.P., Sarkisjan K.A., Vorob'eva M.S. Experimental study of cross-immune response to TBE virus antigens different genotypes strains in mice Balb/c immunized with different variants of tick-borne encephalitis vaccine. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2014; 5 (78): 88–96 (in Russian).

18. Medunitsin N.V. Side effects of vaccines // *Biopreparaty*. 2001; №3:10-12 (in Russian).

19. Leonova G.N., et al. Reactogenicity of the vaccine against tick-borne encephalitis "Encepur®Adult" and the immune response to its administration // *Med. immunol.* 2005; 7(4): 391-396 (in Russian).

20. Kenneth Lundstrom The Potential of RNA Vaccines for Infectious Diseases and COVID-19. *Vaccine Research* 2020; 7(1): 25-37. DOI: 10.29252/vacres.7.1.25

21. Kneitz R.H., Schubert J., Tollmann F., Zens W., Hedman K., Wissbrich B. A new method for determination of varicella-zoster virus immunoglobulin G avidity in serum and cerebrospinal fluid // *BMC Infectious Diseases*. 2004; №4: 33.

22. Raspopin V.V. et al. Avidity index of specific IgG in the diagnosis of diseases caused by West Nile viruses and tick-borne encephalitis // *Klin. lab. diagnostika*. 2007; №4: 29-32 (in Russian).

23. Simmons V., Porter K.R., Hayes C.G., Vaughn D.M., Putnak R. Characterization of Antibody Responses to Combinations of a Dengue Virus Type 2 DNA Vaccine and Two Dengue Virus Type 2 Protein Vaccines in Rhesus Macaques // *J. Virology*. 2006; № 10: 9577-85.

24. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Antiviral antibody responses: The two extremes of a wide spectrum // *Nature Reviews in Immunology*. 2006; № 6: 231-243.

25. Vauloup-Fellous C., Grangeot-Keros Humoral Immune Response after Primary Rubella Virus Infection and after Vaccination // *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; №5: 644-647.

26. Briko N.I. Criteria for evaluating the effectiveness of vaccination // *Vakcinaciya*. 2000; 5(11): 6-7. (in Russian).

27. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Maystrovskaya O.S.,

- Chausov E.V. Protective antibody titer for patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Procedia in Vaccinology*. 2011; vol. 4: 84-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.provac.2011.07.012>
28. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., et al. Evaluation of immune response and protective effect of four vaccines against the tick-borne encephalitis virus // *Vaccine*. 2014; Vol. 32, N 25: 3101-3106. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.046.
29. Kunz C.H., Heinz F., Hofmann H. Immunogenicity and Reactogenicity of a Highly Purified Vaccine against Tick-borne Encephalitis. *J. Med. Virol.*, 1980; no. 6:103-109. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890060202>
30. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009; 27(21): 2899-2904. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.069>
31. Pogodina V.V. Actual problems of tick-borne encephalitis at the turn of XX-XXI centuries. *Medicinskaya virusologiya*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 24-32 (in Russian).
32. Leonova G.N., Lubova V.A., Kalinin A.V. The effect of the level of specific antibodies on elimination of different tick-borne encephalitis virus strains. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*, 2017; 2(93): 50-56. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54> (in Russian).
33. Leonova G.N. et al. Comprehensive assessment of the effect of specific antibodies on the infectious activity of the tick-borne encephalitis virus. *Infekciya i immunitet*. 2019; 9(3-4):559-567. DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-559-567> (in Russian)
34. Sanitary rules 3.1.3.2352-08 «Prevention of tick-borne encephalitis»: <http://docs.cntd.ru/document/902094567> (in Russian)
35. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Kamyshova V.Ya., Gerasimov S.G., Malenko G.V., Perminov L.V., Popov M.A., Bochkova N.G. Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Voprosy virusologii = Problems of virology*, 2013, no. 2, pp. 33-37 (in Russian).
36. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V. Efficiency of the use of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia (a review of half a century of experience) // *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2010; №1: 53-59 (in Russian).
37. Pen'evskaya N.A., et al. Meta-analysis of the effectiveness of the use of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2010; №3: 58-63 (in Russian).
38. Leonova G.N., Pavlenko E.V. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009; 27(21): 2899-2904. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.02.069
39. Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundt M. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Voprosy virusologii = Problems of virology*. 2008; 53(2):19-27 (in Russian).
40. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. *Arch. Virol.*, 2004; vol. 18: 201-205.
41. Eyunina M.S., Romanenko V.V., Kilyachina A.S. Duration of maintenance of post-vaccination immunity to tick-borne encephalitis virus after revaccinations // *Medicinskaya virusologiya*. 2015; 29(2): 132 (in Russian).
42. Shapoval A.N. Tick-borne encephalitis. Moskva. Medicina; 1980 (in Russian).
43. Vereta L.A., Zakharycheva T.A., Aleksandrov V.I. The relationship of the therapeutic effectiveness of immunoglobulin against tick-borne encephalitis with the specific activity of the drug and the timing of its administration. *Nevrologiya i psichiatriya*. 1994; №2:68-70 (in Russian).
44. Vorobieva M.S., et al. Current state of incidence and specific seroprevention of tick-borne encephalitis in Russia. *Biopreparaty*. 2005; №3:20-8 (in Russian).
45. Olefir Yu.V., Merkulov V.A., Vorobyova M.S., Rukavishnikov A.V., Bondarev V.P., Shevtsov V.A. Domestic preparation of human immunoglobulin for emergency prevention and treatment of tick-borne encephalitis // *Immunologiya*. 2015; № 6:353-357 (in Russian).
46. Ruzek D., Županc T.A., Borde J., et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines // *Antiviral Research*. 2019; Vol. 164: 23-51. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.01.014>
47. Kreil T.R., Eibl M.M. Pre- and postexposure protection by passive immunoglobulin but no enhancement of infection with a flavivirus in a mouse model // *J. Virol*. 1997;71(4): 2921-2927
48. Elsterova J., Palus M., Sirmarova J., et al. Tick-borne encephalitis virus neutralization by high dose intravenous immunoglobulin // *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2017; 8(2): 253-258. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2016.11.007>
49. Elgundi Z., Reslan M., Cruz E., et al. The state-of-play and future of antibody therapeutics // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017; 122(1): 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.11.004>
50. Secher T., Guilleminault L., Reckampe K., et al. Therapeutic antibodies: A new era in the treatment of respiratory diseases? // *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; Vol. 189:149-172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.003>
51. Griffin D., Levine B., Tyor W., et al. The role of antibody in recovery from alphavirus encephalitis // *Immunol. Rev*. 1997; Vol. 159: 155-161.
52. Kreil T.R., Maier E., Fraiss S., et al. Neutralizing antibodies protect against lethal flavivirus challenge but allow for the development of active humoral immunity to a nonstructural virus protein // *J Virol*. 1998; 72 (4): 3076-3081.
53. Pierson Th.C., Diamond M.S. Molecular mechanisms of antibody-mediated neutralisation of flavivirus infection // *Exp. Rev. Mol. Med*. 2008; Vol. 10: e12. doi: 10.1017 / S1462399408000665.
54. Pelegrin M., Naranjo-Gomez M., Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? // *Trends in Microbiology*. 2015; 23(10): 653-665. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2015.07.005>
55. Leonova G. N. Mechanisms of Protective Actions of Specific Antibodies against the Tick-Borne Encephalitis Virus Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2020; vol. 169: 657-660. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04948-w> (in Russian)
56. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Vorob'eva M.S., Verkhovina M.M. Express diagnostics and emergency prevention of ixodic tick-borne infections. M.; 2009. — 216. (in Russian).
57. Penievskaya N.A. Evaluation of the effectiveness of etiotropic prevention of infections transmitted by ixodid ticks: problems of theory and practice. Omsk; 2010. — 232. (in Russian).
58. Briko N.I. et al. *Zhurnal infekologii*. 2018;10(2):5-16. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-5-16 (in Russian).

Автор:

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Д.В. Лавренчук, К.В. Жданов, К.В. Козлов, О.В. Мальцев, В.В. Гордиенко, К.В. Касьяненко, А.В. Кушнир, И.А. Воробьев, А.М. Иванов, В.Н. Вильянинов, М.Е. Мешкова, Ю.В. Никитин, Е.Б. Масалов

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

Clinical efficacy and safety of convalescent plasma therapy for patients with SARS-CoV-2 infection

D.V. Lavrenchuk, K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, O.V. Mal'cev, V.V. Gordienko, K.V. Kas'janenko, A.V. Kushnir,

I.A. Vorob'jov, A.M. Ivanov, V.N. Vil'janinov, M.E. Meshkova, Yu.V. Nikitin, E.B. Masalov

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

Резюме

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения COVID-19 у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациента с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелой степени тяжести, которым, помимо стандартной терапии, проводили трансфузию иммунной плазмы реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции. Контрольную группу составили 58 пациентов, получавших базисную терапию. Эффективность терапии иммунной плазмы оценивалась по длительности лихорадки, уровню сатурации (SpO_2 %), выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки в динамике, а также по изменениям общеклинических и биохимических показателей крови. В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после трансфузии иммунной плазмы).

Результаты. У пациентов, получавших иммунную плазму реконвалесцентов, отмечался достоверно более короткий период вирусной репликации SARS-CoV-2 по сравнению с контрольной группой. На продолжительность лихорадки, а также динамику насыщения кислородом крови применение иммунной плазмы статистически значимого влияния не оказывало. Также не отмечалось достоверных различий по сравнению с контрольной группой при оценке общеклинических, биохимических показателей крови.

Заключение. Терапия пациентов с тяжелым течением COVID-19 иммунной плазмой реконвалесцентов, перенёвших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, достоверно не оказывала значимого клинического эффекта, однако сокращала период репликации вируса. Трансфузия иммунной плазмы также не вызывала серьезных нежелательных явлений.

Ключевые слова: иммунная плазма, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2.

Abstract

Aim: to evaluate the efficacy and safety of convalescent plasma therapy for patients with severe SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods: the study included 64 patients with laboratory-confirmed severe new coronavirus infection. The control group consisted of 58 patients who, in addition to standard therapy, received a transfusion of plasma from donors who had recovered from COVID-19. The effectiveness of immune plasma was assessed by the duration of fever, the level of oxygen (SpO_2 %) in dynamics, the detection of SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal swabs using PCR method in dynamics, as well as by the dynamics of blood tests results. Adverse events (any medically adverse events that occurred after immune plasma transfusion) were recorded as safety criteria.

Results: patients who received convalescent plasma, showed a significantly shorter period of SARS-CoV-2 replication compared with the control group. The use of immune plasma did not have a statistically significant effect on the duration of the fever, as well as the dynamics of blood oxygenation. Also, there were no significant differences compared with the control group when assessing blood tests parameters.

Conclusion: The use of COVID-19 convalescent plasma to treat severe COVID-19 did not show significant clinical effect but reduced the period of viral replication. It also showed no unexpected or serious adverse events.

Key words: convalescent plasma, novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

Вспышка COVID-19 началась в середине декабря 2019 г. в Китае и быстро распространилась по всему миру. По данным к середине мая 2021 г., количество заболевших в мире достигло более 159 млн человек, а число умерших превысило 3,3 млн.

Быстрое распространение COVID-19 поставило перед клиническими специалистами сложную задачу лечения новой инфекции [1]. Этиотропной терапии с абсолютно доказанным противовирусным эффектом на данный момент нет. В этой связи актуальным вопросом остаётся поиск альтернативных методов лечения COVID-19. Одним из таких методов терапии больных новой коронавирусной инфекцией является использование иммунной плазмы (ИП) выздоравливающих после перенесённого заболевания.

Согласно рекомендациям ВОЗ, основываясь на концепции пассивной иммунизации, принципиально одобряется применение плазмы от доноров-реконвалесцентов с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфической терапии.

ИП ранее уже демонстрировала клиническую эффективность при других вирусных инфекциях: лихорадке Эбола, гриппе, MERS, SARS [2–5]. Однако крупный систематический обзор, включивший 32 исследования, вскрыл ряд противоречий, которые привели к определённой ограниченности результатов [6].

В феврале 2021 г. были опубликованы результаты мета-анализа десяти рандомизированных клинических испытаний иммунной плазмы реконвалесцентов после COVID-19 [7]. В обзор было включено 1060 пациентов из 4 рецензированных рандомизированных клинических исследований и 10 722 пациента из 6 других клинических испытаний (5 препринтов и 1 пресс-релиз). По результатам проведённого исследования, лечение реконвалесцентной плазмой по сравнению с контрольной группой не было связано со снижением смертности. Разницы в клинических исходах также не наблюдалось: не отмечалось достоверных различий по сравнению с группой сравнения по продолжительности нахождения больных в стационаре, а также использования ИВЛ и наличия клинического улучшения или ухудшения состояния.

В середине января 2021 г. был опубликован пресс-релиз одного из крупнейших исследований RECOVERY, направленного на оценку различных методов терапии COVID-19. Часть исследования, посвящённая лечению ИП реконвалесцентов после COVID-19, была преждевременно остановлена ввиду отсутствия эффективности. Предварительные результаты, основанные на данных 10 406 пациентов, указывали на отсутствие преимущества

ИП реконвалесцентов в снижении смертности по сравнению с контрольной группой (отношение рисков [RR], 1,04; 95% ДИ, 0,95 – 1,14) [8].

В середине 2020 г. в клинике Мэйо проводилось крупное исследование, включающее 20 000 пациентов и указывающее на безопасность использования иммунной плазмы реконвалесцентов и хорошую переносимость с низким риском нежелательных явлений [9]. Благодаря этому в августе 2020 г. в США получено разрешение на экстренное использование иммунной плазмы. Однако в рандомизированных контролируемых исследованиях PlasmAr, ConPlas-19 и ConCOVID были представлены данные о серьёзных нежелательных явлениях [10, 11, 12]. У 309 пациентов, получавших иммунную плазму, нежелательные явления регистрировались в 60 случаях [7].

Таким образом, потенциальный клинический эффект, прежде всего, связанный с противовирусной активностью, и риск развития нежелательных явлений после трансфузии ИП реципиентам при COVID-19 все еще требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения ИП реконвалесцентов для лечения COVID-19 у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

Материалы и методы

В наше исследование было включено 246 доноров и 64 реципиента ИП с подтверждённым диагнозом новой коронавирусной инфекции тяжёлой степени тяжести, проходивших обследование и лечение в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Опытную группу составили 64 пациента, которым, помимо базисной терапии (режим, диета, противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная, противовоспалительная и симптоматическая терапия), была произведена трансфузия ИП реконвалесцентов. Контрольную группу составили 58 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые получали стандартную терапию.

В опытной группе из 64 пациентов было зарегистрировано 8 летальных исходов (12,5%), в группе, получающей стандартную терапию, — 6 летальных исходов (10,3%), $\chi^2 < 3$, $p > 0,05$.

Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов из сравниваемых групп была сопоставимой и соответствовала тяжелому течению. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки.

Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 4,7$ лет. Объём плазмы, используемой для реципиентов, составил 36,9 л.

Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 у доноров ИП составил: у 27 1:1600 (42,2%), у 21 — 1:800 (32,8%) и в 16 случаях 1:400 (25%). Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП: определён уровень IL-6 и ФНО- α . Значение IL-6 составило $1,37 \pm 0,73$ пг/мл, ФНО- α $0,58 \pm 0,07$ пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Исследование было одобрено независимым этическим комитетом при ВМедА и соответствовало требованиям надлежащей клинической практики. Трансфузия ИП осуществлялась в соответствии с временным клиническим протоколом трансфузионной терапии больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, ИП, полученной от реконвалесцентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID 19), в клиниках Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, утверждённым начальником Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, после получения информированного согласия.

Общими показаниями для назначения ИП являлись: COVID-19-пневмония тяжелого течения, тяжёлый острый респираторный дистресс-синдром, сепсис [12].

Клиническая эффективность ИП оценивалась по динамике и длительности лихорадки; уровню насыщения крови кислородом (SpO_2); выявлению РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки; значению показателей общеклинического анализа и биохимического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ, общий белок, альбумин, активность АЛТ, АСТ, СРБ, Д-димер, фибриноген), оценка проводилась на контрольных точках после каждой дозы ИП.

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после трансфузии ИП). Степень тяжести побочных явлений оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ (версия 3.0 от 01.09.2015 г.).

Трансфузионная терапия ИП осуществлялась в дозе не менее 3,125 мл на 1 кг массы тела однократно. Количество инфузий рассчитывалось индивидуально для каждого пациента, но не превышало 20 мл на кг массы тела.

Трансфузия первой дозы ИП осуществлялась в среднем на 1–5-е сутки, второй дозы ИП — на 8–14-е сутки терапии. Контрольные исследования крови оценивались после каждой трансфузии.

В группе контроля исследование крови осуществлялось при поступлении пациентов на стационарное лечение, на 7-е и 14-е сутки госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода, меньшая или равная 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования была проведена оценка особенностей клинического течения тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Основными жалобами пациентов из опытной группы при поступлении были кашель с трудноотделяемой мокротой (85% случаев), повышенная утомляемость (60% случаев), одышка при физической нагрузке (50% случаев), повышение температуры тела (60% случаев), головная боль (80% случаев), заложенность носа (40% случаев), аносмия (40% случаев).

Значения уровня SpO_2 при поступлении реципиентов ИП и пациентов из контрольной группы составили $87,61 \pm 2,7\%$ и $85,38 \pm 3,3\%$ соответственно ($p > 0,05$). Стоит отметить, что у пациентов с летальным исходом из обеих групп данный показатель при поступлении был статистически значимо ниже — $83,2 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) в исследуемой и $80,1 \pm 2,07\%$ в контрольной группах соответственно. Кроме того, динамика изменений SpO_2 статистически значимо не различалась в зависимости от проводимой терапии. Так, у реципиентов ИП стабильная нормализация данного показателя происходила в среднем на $7,93 \pm 0,61$ сутки, а в группе контроля — на $8,32 \pm 0,76$ ($p > 0,05$). Стоит отметить, что пациенты обеих групп получали инсультацию кислорода через лицевую маску, уровень потока O_2 определялся индивидуально. Сроки перевода из ОРИТ в палату у обеих групп статистически значимо не различались.

У пациентов с летальным исходом как опытной, так и контрольной групп оценить лабораторные и клинические показатели в динамике не представилось возможным по причине более короткого периода наблюдения, в связи с этим в статье приведён анализ результатов выздоровевших пациентов.

Повышение температуры тела выше нормальных значений в группе контроля в среднем сохранялось до $11,31 \pm 2,65$ дня стационарного лечения, а у пациентов из опытной группы — до $10,52 \pm 3,01$ ($p > 0,05$). Общая продолжительность кашля для опытной группы составила $8,92 \pm 1,25$ против $9,31 \pm 1,46$ суток группы контроля.

Статистически значимых различий по длительности нахождения в стационаре выявлено не было: у пациентов исследуемой группы этот показатель составил $16,34 \pm 2,58$ суток, у группы контроля $15,41 \pm 3,29$ суток.

Важным критерием эффективности лечения является подавление репликации SARS-CoV-2.

На фоне проводимой базисной терапии у пациентов из группы контроля отрицательные результаты ПЦР на РНК SARS-CoV-2 были получены на $17,38 \pm 3,25$ сутки от момента начала заболевания. В то же время у пациентов после трансфузии первой дозы ИП РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рото-/носоглотки не определялась на $6,73 \pm 1,01$ суток ($p < 0,05$).

В ходе исследования в динамике была проведена оценка показателей общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ), данные представлены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, продемонстрировали характерную для новой коронавирусной инфекции лимфопению. При этом в груп-

пе контроля, по сравнению с реципиентами ИП, содержание в крови лимфоцитов и тромбоцитов к 14-м суткам терапии было статистически значимо выше, что теоретически можно объяснить иммуноопосредованным влиянием донорской плазмы на клетки периферической крови.

У пациентов с летальным исходом также отмечалась лимфопения, однако показатели СОЭ и лейкоцитов были более высокими по сравнению с группой больных, у которых в исходе заболевания наступило выздоровление. Данное наблюдение в ряде случаев подтверждалось обнаружением вторичной бактериальной инфекции нижних отделов дыхательных путей (эндобронхит, пневмония).

Результаты показателей биохимического исследования крови у пациентов с выздоровлением представлены в таблице 2.

Таблица 1

Показатели общеклинического анализа крови у выздоровевших реципиентов ИП и группы контроля ($M \pm SD$)

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1 – 5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8 – 14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$4,18 \pm 0,07$	$4,75 \pm 0,61$	$4,95 \pm 0,25$	$4,78 \pm 0,54$	$4,43 \pm 0,75$	$4,81 \pm 0,28$
Гемоглобин (г/л)	$125,18 \pm 2,34$	$137,32 \pm 1,84$	$132,53 \pm 2,17$	$126,49 \pm 3,27$	$129,8 \pm 2,03$	$127,72 \pm 1,43$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$8,37 \pm 1,26$	$11,3 \pm 1,74$	$8,2 \pm 1,35$	$7,18 \pm 1,32$	$9,8 \pm 2,81$	$8,53 \pm 1,94$
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	$205,12 \pm 15,85$	$243,52 \pm 19,14$	$256,75 \pm 20,83$	$207,68 \pm 16,72$	$279,8 \pm 22,57$	$345,31 \pm 19,61^*$
Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	$0,84 \pm 0,17$	$0,91 \pm 0,24$	$0,81 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,31$	$0,76 \pm 0,19$	$1,53 \pm 0,41^*$
СОЭ (мм/ч)	$23,58 \pm 3,27$	$22,39 \pm 2,51$	$23,97 \pm 3,25$	$27,48 \pm 3,57$	$28,81 \pm 3,93$	$26,38 \pm 3,61$

* – $p < 0,05$ (при сравнении с днём поступления).

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови у реципиентов ИП и больных из группы контроля ($M \pm SD$)

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1-5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8-14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Общий белок (г/л)	$61,74 \pm 4,12$	$62,81 \pm 3,32$	$64,92 \pm 2,14$	$56,71 \pm 2,47$	$58,42 \pm 3,52$	$63,73 \pm 3,58^*$
Альбумин (г/л)	$30,87 \pm 1,43$	$33,96 \pm 1,08$	$34,25 \pm 0,94$	$31,58 \pm 1,46$	$33,07 \pm 1,27$	$36,01 \pm 2,08$
АЛТ (Ед/л)	$55,91 \pm 3,04$	$55,07 \pm 2,14$	$69,13 \pm 3,75$	$51,39 \pm 2,72$	$57,62 \pm 3,49$	$55,09 \pm 3,05$
АСТ (Ед/л)	$52,07 \pm 3,78$	$49,32 \pm 2,45$	$42,51 \pm 1,37$	$48,39 \pm 2,35$	$52,75 \pm 1,24$	$45,36 \pm 1,74$
СРБ (мг/л)	$112,23 \pm 3,17$	$89,83 \pm 1,91$	$108,54 \pm 3,28$	$97,57 \pm 1,27$	$71,34 \pm 2,73$	$15,53 \pm 2,14^*$

* – $p < 0,05$ (при сравнении с днём поступления).

Результаты биохимического исследования крови, представленные в таблице 2, свидетельствовали об увеличении концентрации альбумина как в опытной, так и в контрольной группах, однако статистической значимости получено не было.

У пациентов из опытной группы после трансфузии ИП отмечалось увеличение уровня общего белка. У больных группы контроля на фоне базисной терапии также происходило статистически значимое увеличение данного показателя: $56,71 \pm 2,47$ г/л при поступлении и $63,73 \pm 3,58$ г/л через 14 суток наблюдений ($p < 0,05$).

Более того, обращало на себя внимание увеличение активности АЛТ после применения 2-й и 3-й доз ИП у больных из опытной группы, однако статистически значимых различий не установлено. При этом после трансфузии ИП активность АСТ имела тенденцию к снижению. У пациентов с летальным исходом активность аминотрансфераз значительно увеличивалась после трансфузий ИП реконвалесцентов, однако необходимо отметить, что данная группа пациентов не только находилась в более выраженной гипоксии, но и получала большее количество препаратов.

Концентрация СРБ на фоне применения ИП имела тенденцию к снижению после первой дозы ИП, однако после второй — вновь увеличивалась. Полученные результаты могут быть связаны с трансфузией не только защитных антител IgG, но и провоспалительных цитокинов, входящих в состав ИП реконвалесцентов. При этом в контрольной группе к 7-м суткам (1-я контрольная точка) отмечались максимальные значения СРБ крови с последующим статистически значимым снижением показателя до $15,53 \pm 2,14$ мг/л ($p < 0,05$).

В ходе работы также были проанализированы показатели, характеризующие гемостаз, — фибриноген и Д-димер (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствовали об увеличении концентрации Д-димера после трансфузии ИП, что может быть обусловлено плазменным Д-димером реконвалесцентов. В то же время стоит отметить, что к моменту выписки значения данного показателя уменьшались. В группе

контроля также определялись высокие значения Д-димера на момент госпитализации, увеличиваясь к 7-м и 14-м суткам наблюдения соответственно.

В группе пациентов с летальным исходом значение Д-димера при поступлении в среднем составило $46728,37 \pm 4285,19$, что подчеркивало важность степени гиперкоагуляции в танатогенезе и прогнозе летальности.

При оценке концентрации фибриногена в крови у больных, получавших ИП, после первой дозы отмечалось снижение данного показателя, однако после второй дозы уровень фибриногена снова увеличивался. В контрольной группе максимальные значения данного показателя крови определялись на 7-е сутки с последующим статистически значимым снижением.

Одной из задач исследования была оценка безопасности применения ИП реконвалесцентов. В нашем исследовании из всех пациентов, получавших трансфузию ИП, в 5 случаях (7,8%) отмечалась тошнота в первые 4–6 ч после проведения процедуры. У 1 пациента (1,5%) был зарегистрирован учащённый диурез, купировавшийся самостоятельно в течение 1-х суток. В дальнейшем нежелательных явлений не отмечалось.

Пик вирусной репликации для большинства вирусных инфекций приходится на 1-ю неделю заболевания. К этому времени развивается иммунный ответ, в результате которого происходит элиминация возбудителя. Соответственно, наибольший эффект иммунная плазма реконвалесцентов должна демонстрировать при использовании на начальных этапах заболевания. В проведённом нами исследовании трансфузия ИП осуществлялась в среднем первой дозы на 1–5-е сутки, второй — на 8–14-е сутки. Результаты нашей работы продемонстрировали, что лечение ИП реконвалесцентов действительно сокращает период вирусной репликации SARS-CoV-2, однако ожидаемого положительного клинического эффекта по сравнению с группой контроля зарегистрировано не было. Показатели летальных исходов в сравниваемых группах также были сопоставимы.

Таблица 3

**Показатели Д-димера и фибриногена крови у реципиентов ИП
и пациентов из группы контроля ($M \pm SD$)**

Показатель	Группа реципиентов ИП			Группа контроля		
	При поступлении	После трансфузии первой дозы ИП (1–5-е сутки)	После трансфузии второй дозы ИП (8–14-е сутки)	При поступлении	7-е сутки	14-е сутки
Д-димер (нг/мл)	$1427,83 \pm 451,27$	$1951,65 \pm 382,35$	$2134,21 \pm 573,14$	$1258,74 \pm 427,54$	$1704,36 \pm 398,07$	$2173,82 \pm 352,71$
Фибриноген (г/л)	$5,14 \pm 0,12$	$4,73 \pm 0,48$	$5,62 \pm 0,17$	$5,01 \pm 0,07$	$6,92 \pm 1,57$	$4,12 \pm 0,15$

Возможно, применение ИП доноров, выздоровевших от COVID-19, может быть эффективным не только в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 с различными клиническими формами и степенью тяжести заболевания, но и в качестве метода специфической профилактики. В этой связи применение пассивной иммунотерапии антителами против быстро растущего числа случаев COVID-19 может предоставить беспрецедентную возможность для проведения клинко-эпидемиологических исследований эффективности и безопасности данного вида иммунной терапии.

В связи с тем, что в настоящее время не доказана безопасность и эффективность лечения пациентов с COVID-19 ИП, клиническое использование этого продукта должно рассматриваться как экспериментальная терапия в соответствии с этическими и юридическими нормами (информирование и согласование с донорами и пациентами, одобрение администрации, особая маркировка плазмы как исследуемого продукта, соответствие применяемым регуляторным требованиям).

Заключение

В данном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности применения ИП, полученной от реконвалесцентов, дана характеристика основным клинко-лабораторным показателям у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 тяжелого и крайне тяжелого течения. В работе продемонстрированы показатели титров антител класса IgG к SARS-CoV-2 у доноров ИП. Проведена оценка цитокинового статуса донорской ИП, по результатам которой уровень IL-6 составил $1,37 \pm 0,73$ пг/мл, ФНО- α $0,58 \pm 0,07$ пг/мл, что указывает на отсутствие воспалительных изменений в ИП.

Результаты, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о сокращении периода репликации SARS-CoV-2, а также относительно низком риске развития нежелательных явлений при использовании ИП реконвалесцентов для лечения пациентов с COVID-19 тяжёлой степени тяжести. Однако трансфузия ИП реконвалесцентов не продемонстрировала выраженного положительного клинко-лабораторного эффекта по сравнению с группой контроля. Уровень летальных исходов в исследуемых группах также был сопоставим.

Литература

1. Есипов, А.В. Covid-19: Первый опыт оказания медицинской помощи и возможные решения проблемных вопросов (обзор) / А.В. Есипов, А.В. Алехнович, В.В. Абушинов // Госпитальная медицина: наука и практика. — 2020. — Т. 1, № 1. — С. 5–8. DOI: 10.36425/rehab63589.
2. Van Griensven J, Edwards D, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. Ebola-Tx Consortium. New Engl J Med. 2016; 374(1):33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812

3. Hung I.F., To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011; 52(4):447-56. DOI: 10.1093/cid/ciq106

4. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\).Situation-Report](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19).Situation-Report) — 132.

5. Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong Kong Med J. 20039(3):199-201.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015;211 (1):80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396

7. Janiaud P, Axfors C, Schmitt A.M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060> Accessed May 11, 2021

8. RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. <http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> Accessed May 11, 2021

9. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. / Joyner MJ, Mayo Clin Proc. 2020; 95(9):1888–1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028

10. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. PlasmaAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. New Engl J Med. 2021; 384:619-629. DOI:10.1056/NEJMoa2031304

11. Avendaño-Solà C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. 2020.08.26.20182444. DOI:10.1101/2020.08.26.20182444

12. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020.07.01.20139857. DOI:10.1101/2020.07.01.20139857

13. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации версия 14 (27.12.2021г.). — Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf Ссылка активна на 08.02.2022

References

1. Esipov A.V., Alekhovich A.V., Abushinov V.V. Covid-19: Pervyj opyt okazaniya medicinskoj pomoshchi i vozmozhnye resheniya problemnyh voprosov (obzor) // Gosital'naya medicina: nauka i praktika. 2020. T. 1, № 1. S. 5-8. DOI: 10.36425/rehab63589
2. Van Griensven J, Edwards D, de Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. Ebola-Tx Consortium. New Engl J Med. 2016; 374(1):33-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1511812
3. Hung I.F., To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic

influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clin Infect Dis. 2011; 52(4):447-56. DOI: 10.1093/cid/ciq106

4. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-\(COVID-19\).-Situation-Report](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus-disease-(COVID-19).-Situation-Report) – 132.

5. Wong VW, Dai D, Wu AK, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. Hong Kong Med J. 20039(3):199-201.

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015;211 (1):80-90. DOI: 10.1093/infdis/jiu396

7. Janiaud P, Axfors C, Schmitt A.M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060> Accessed May 11, 2021

8. RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. [http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-](http://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19)

plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19 Accessed May 11, 2021

9. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. / Joyner MJ, Mayo Clin Proc. 2020; 95(9):1888 – 1897. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028

10. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. PlasmaAr Study Group. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. New Engl J Med. 2021; 384:619-629. DOI:10.1056/NEJMoa2031304

11. Avendaño-Solà C, Ramos-Martinez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. medRxiv. 2020.08.26.20182444. DOI:10.1101/2020.08.26.20182444

12. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020.07.01.20139857. DOI:10.1101/2020.07.01.20139857

13. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation version 14 (27.12.2021) (In Russ.) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%AO_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf

Авторский коллектив:

Лавренчук Дмитрий Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-960-245-17-92, e-mail: lavr-d@mail.ru

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

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

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

Гордиенко Вера Васильевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-849-63-95, e-mail: ivanovavmeda@gmail.com.

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, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Кушнир Алёна Владимировна — слушатель 6 курса факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских и фармацевтических специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-180-11-01, e-mail: alenchik_k@bk.ru

Воробьев Иван Андреевич — курсант 4 курса факультета подготовки врачей для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-981-941-28-76, e-mail: ivanvorobev19@yandex.ru

Иванов Андрей Михайлович — заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: iamvma@mail.ru

Вильянинов Владимир Николаевич — начальник Центра крови и тканей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)495-72-51, e-mail: vilyaninov@mail.ru

Мешкова Марина Евгеньевна — старший преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н.; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: meshkova.63@mail.ru

Никитин Юрий Владимирович — преподаватель кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-25, e-mail: dr.iuriinikitin@gmail.com

Масалов Евгений Борисович — врач клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-911-263-13-93, e-mail: jonmasvmf@mail.com

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Е.А. Козырев¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, А.В. Орлов^{3,4}, Л.А. Алексеева¹, Е.Д. Орлова¹

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

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

³Детская городская больница Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

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

Platelet variables in community-acquired pneumonia in children with respiratory infections

E.A. Kozыrev¹, I.V. Babachenko^{1,2}, A.V. Orlov^{3,4}, L.A. Alekseeva¹, E.D. Orlova¹

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

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

³St. Olga City Children's Hospital, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: оценить взаимосвязь тромбоцитарных показателей с этиологией, тяжестью внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями и основными биомаркерами системного воспаления.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 65 детей в возрасте от 9 месяцев до 16 лет 11 месяцев с внебольничной пневмонией, получавших лечение в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней и Детской городской больницы Святой Ольги. Всем детям при поступлении проводились: клинический анализ крови на гематологическом анализаторе (с расчетом тромбоцитарных показателей — средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов по объему, коэффициент крупных тромбоцитов), биохимический анализ крови с определением концентрации С-реактивного белка, рентгенограмма органов грудной клетки в двух проекциях. Все дети обследованы на широкий спектр возбудителей внебольничной пневмонии: респираторные вирусы, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Тяжесть пневмонии оценивалась с помощью респираторного индекса тяжести у детей в модификации. В зависимости от этиологии были выделены 4 группы внебольничной пневмонии: бактериальные, вирусные, микоплазменные, другие.

Результаты. Значимых различий тромбоцитарных показателей в зависимости от этиологии пневмонии не обнаружено. При микоплазменной пневмонии тромбоцитарные индексы обратно пропорциональны содержанию лейкоцитов. В ходе инфекционного процесса у всех пациентов отмечался достоверный прирост тромбоцитов. Содержание тромбоцитов при поступлении прямо коррелирует с абсолютными количествами лейкоцитов и нейтрофилов. Показано отсутствие значимых корреляций тромбоцитарных показателей с концентрацией С-реактивного белка сыворотки.

Заключение. Не обнаружено достоверных различий тромбоцитарных показателей в зависимости от этио-

Abstract

Purpose: to assess the relationship of platelet variables with the etiology, severity of community-acquired pneumonia in children and the main biomarkers of systemic inflammation.

Object and methods. The study included 65 children aged 9 months to 16 years 11 months with community-acquired pneumonia, who were treated at the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases and the St. Olga City Children's Hospital. Upon admission, the children underwent: complete blood count using a hematology analyzer (with the assessment of platelet parameters such as mean platelet volume, platelet distribution width, platelet large cell ratio), blood biochemistry (with the assessment of the C-reactive protein level), chest X-ray with radiographs in two projections. All children were examined for a wide range of pathogens of community-acquired pneumonia: respiratory viruses, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. The severity of pneumonia was assessed using the modified Respiratory Index of Severity in Children. Depending on the probable etiology, 4 groups of community-acquired pneumonia were identified: bacterial, viral, mycoplasma, and others.

The results of the study. No significant differences in platelet variables depending on the etiology of pneumonia were found. In mycoplasma pneumonia, platelet variables are inversely proportional to the total white blood cell count. During the infectious process, all patients showed a significant increase in platelet count. The platelet count on admission directly correlates with the absolute white blood cell count and absolute neutrophil count. There are no significant correlations of platelet count and C-reactive protein concentration.

Conclusion. There were no significant differences in platelet count depending on the etiology and severity of pediatric pneumonia. There are features of platelet variables in mycoplasma pediatric pneumonia.

логии и тяжести пневмонии у детей. Выявлены особенности тромбоцитарных показателей при микоплазменной пневмонии у детей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, респираторные инфекции у детей, этиология пневмонии, тромбоциты, тромбоцитарные индексы.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является частой причиной госпитализации у детей. Заболеваемость ВП у детей в Европе составляет 14,5 на 10 тыс., при этом среди лиц младше 5 лет данный показатель в 2 раза выше — 33 на 10 тыс. [1]. Не менее актуальна проблема ВП в Российской Федерации: в 2020 г. заболеваемость ВП составила 1856,2 на 100 тыс. населения, при этом заболеваемость детей — 595,2 на 100 тыс. Появление и распространение новой коронавирусной инфекции оказали огромное влияние на основные эпидемиологические показатели ВП; так, в 2020 г. более чем в 100 раз относительно прошлого года увеличилась заболеваемость пневмонией вирусной этиологии [2]. Пневмония является частым клиническим проявлением или осложнением инфекционных заболеваний респираторного тракта. Наиболее частыми возбудителями ВП у детей являются вирусы, бактерии или их комбинации. Тяжесть ВП у детей варьирует от средне-тяжелого заболевания, которое можно лечить в амбулаторных условиях, до угрожающего жизни, требующего продолжительной интенсивной терапии, что во многом определяется его этиологией. Следовательно, определение этиологии пневмонии и точная оценка тяжести и прогноза заболевания имеют решающее значение для эффективной терапевтической тактики, включая принятие решений о назначении антибиотиков и госпитализации пациентов. Были предложены различные лабораторные показатели в качестве маркеров бактериальной/вирусной пневмонии, ее тяжести и неблагоприятных исходов, в том числе: содержание лейкоцитов (WBC), абсолютные значения нейтрофилов (ANC) и их палочкоядерных форм (ABC), скорость оседания эритроцитов (ESR), белки «острой» фазы (С-реактивный белок (CRP), прокальцитонин (PCT), фибриноген) в сыворотке крови, а также относительно новые биомаркеры — липокалин 2 (LIP2), синдекан-4 (SYN4), растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток-1 (sTREM-1), ряд цитокинов (интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухоли α), которые требуют дальнейшего изучения и валидации [3].

Появляется все больше клинических данных о том, что тромбоциты играют важную роль в воспалении. В ряде исследований оценивались взаи-

Key words: community-acquired pneumonia in children, etiology of pneumonia, respiratory infections, platelets, platelet variables.

мосвязи между показателями тромбоцитов (PLT), тромбоцитарных индексов (средний объем тромбоцита — MPV, ширина распределения тромбоцитов по объему — PDW и коэффициент крупных тромбоцитов — P-LCR) и тяжестью воспаления, прогнозом и даже этиологией заболевания. Однако имеющиеся литературные данные остаются крайне противоречивыми. Некоторые авторы показали, что повышенный MPV является положительным реактантом острофазного ответа [4–8], в то время как другие отметили снижение MPV при остром воспалении [9, 10]. Наиболее активно MPV как положительный острофазовый реактант изучался у пациентов с сепсисом.

Менее изученной остается роль тромбоцитов при инфекциях нижних дыхательных путей. Известно, что в легких производится около половины всех кровяных пластинок, а их содержание в малом круге кровообращения примерно на 30% больше, чем в большом; данный феномен необходим для стабилизации эндотелиального барьера сосудов легких [11]. S. Farghly et al. (2020) обнаружили, что PDW при поступлении и прирост MPV в ходе лечения положительно коррелируют с индексами тяжести пневмонии (PSI, CURB-65) и большей летальностью у взрослых [12]. J. Cho et al. (2020) показали, что соотношение MPV/PLT (MPR) положительно коррелирует с краткосрочной смертностью и расценивали его как прогностический маркер смертности при ВП [13]. O. Gorelik et al. (2017) ассоциировали повышение MPV с более тяжелым течением ВП и считали его предиктором внутрибольничной смертности [14]. Исследованию тромбоцитарного звена гемостаза у детей посвящены единичные публикации. E. Karadag-Oncel et al. (2013) показали, что здоровые дети имели более низкие значения MPV по сравнению с группой больных ВП, что позволило заключить, что MPV может быть предиктором тяжести ВП (чувствительность 91%, специфичность 51%) [15]. M. Lilisari et al. (2016) доказали наличие положительной корреляции между MPV и концентрацией провоспалительного интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови у детей с ВП [16].

Цель исследования — оценить взаимосвязь показателей тромбоцитарного звена гемостаза, их динамики с предполагаемой этиологией, тяжестью ВП и биомаркерами системного воспаления.

Материалы и методы

В период с апреля 2021 г. по сентябрь 2021 г. проведено проспективное открытое наблюдательное исследование детей с ВП на фоне респираторных инфекций, получавших лечение в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Детской городской больнице Святой Ольги (ДГБ Св. Ольги). На основании информированного согласия родителей в исследование включены 65 детей с подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония» в возрасте от 9 месяцев 11 дней до 16 лет 11 месяцев (табл. 1). Диагноз пневмонии был поставлен на основании выявления на рентгенограмме грудной клетки инфильтрации легочной ткани и наличия не менее 2 из нижеследующих критериев: лихорадка выше 38°C в течение 3 и более суток; кашель с мокротой; физикальные симптомы пневмонии; лейкоцитоз $> 15 \times 10^9 / \text{л}$ и/или число палочкоядерных нейтрофилов $> 10\%$ [17]. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 1 мес. до 17 лет 11 месяцев 29 дней; соответствие пневмонии критериям внебольничной (пневмония, возникшая вне стационара или в первые 72 ч с момента госпитализации); рентгенологическое подтверждение диагноза внебольничной пневмонии; длительность антибактериальной терапии на момент поступления не более 48 ч. Всем детям при поступлении в течение первых 12 ч проводились: клинический анализ крови (гематологический анализатор Sysmex XP-300 (Япония)), биохимический анализ крови с определением уровня CRP (автоматический анализатор Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия)) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и BioSystems (Испания), рентгенограмма органов грудной клетки в двух проекциях, отбор биоматериала для этиологического обследования. В гемограмме оценивались следующие параметры: количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему, коэффициент крупных тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов; также проводилась микроскопия мазка

крови с подсчетом лейкоцитарной формулы после стандартной фиксации и окрашивания мазков по Романовскому. С учетом литературных данных, рассчитывались дополнительные индексы — разница между тромбоцитарными показателями при выписке и при поступлении: $\Delta \text{PLT} = \text{PLT}(\text{вып.}) - \text{PLT}(\text{пост.})$, $\Delta \text{PDW} = \text{PDW}(\text{вып.}) - \text{PDW}(\text{пост.})$, $\Delta \text{MPV} = \text{MPV}(\text{вып.}) - \text{MPV}(\text{пост.})$; $\text{MPR} = \text{MPV} / \text{PLT}$. Референсные диапазоны уровней MPV: 6,2–11,6 фл; PDW: 9,0–17 фл; P-LCR: 13–43%. Тромбоцитопенией считалось содержание тромбоцитов менее 150 тыс./мкл, тромбоцитозом — более 450 тыс./мкл. Рентгенограмма органов грудной клетки на предмет наличия пневмонической инфильтрации оценивалась врачом-рентгенологом стационара. Этиология заболевания была определена с использованием нескольких методов: 1) молекулярно-генетический: исследование мазков из носоглотки на нуклеиновые кислоты (НК) респираторных вирусов (вирусы гриппа А (H1N1, H2N3), гриппа В, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), вирусы парагриппа 1–4 типов, метапневмовирусы, сезонные коронавирусы, риновирусы, аденовирусы, боксавирусы) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследование объединенных мазков из носоглотки и задней стенки глотки на *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ПЦР (в случае длительности заболевания до 7 дней); исследование крови, плевральной жидкости на *S. pneumoniae* методом ПЦР; 2) серологический: обнаружение специфических антител класса IgM, IgG к *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* в сыворотках крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) в случае длительности заболевания ≥ 7 дней; 3) бактериологический: посевы отделяемого носоглотки, крови, плевральной жидкости (при плеврите) на флору.

Всем детям ежедневно проводились физикальное обследование, пульсоксиметрия, термометрия в подмышечных ямках. Одышкой считалось наличие тахипноэ, не связанного с лихорадкой, и/или диспноэ (раздувание крыльев носа, хрипящее дыхание, втяжение уступчивых мест грудной клетки). Использовались возрастные критерии тахипноэ

Таблица 1

Характеристика обследованных детей в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии

Группа по этиологии			Мальчики/ девочки	Me*/Q1–Q3** возраста (лет)	Me/Q1–Q3 дня поступления в стационар	Длительность госпитализации, M $\pm$ σ *** (сут.)
N	n	доля (%)				
1	17	26	10/7	3,6 (2,1–4,3)	5 (3–6)	9,3 $\pm$ 4,5
2	17	26	7/10	4,1 (3,4–5,5)	6 (4–7)	10,1 $\pm$ 3,4
3	9	14	6/3	2,7 (2,5–11,1)	7 (4–8)	9,1 $\pm$ 4,5
4	22	34	12/10	2,7 (2,4–4,2)	4,5 (3–6)	9,8 $\pm$ 2,9
Всего	65	100	35/30	3,6 (2,5–4,9)	5 (3–7)	9,7 $\pm$ 3,7

* — медиана; ** — интерквартильный размах; *** — средняя величина.

согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): у детей <2 мес. частота дыхательных движений (ЧДД) ≥ 60 /мин., у детей 2 мес. — 12 мес. ЧДД ≥ 50 /мин., у детей >12 мес. ЧДД ≥ 40 /мин. [18]. Снижением сатурации кислорода (SpO_2) считались значения пульсоксиметра менее 95% (при дыхании атмосферным воздухом). Перед выпиской в среднем через $9,6 \pm 3,7$ дней всем детям повторно проводился клинический анализ крови.

Количественная оценка тяжести ВП является актуальной проблемой в педиатрии, поскольку у детей, в отличие от взрослых, нет единых рекомендованных шкал оценки тяжести и клинического прогноза ВП. Согласно отечественной классификации, выделяют среднетяжелую и тяжелую ВП у детей [17]. В нашем исследовании для объективизации степени тяжести использовалась количественная балльная оценка с расчетом модифицированного респираторного индекса тяжести у детей (modified Respiratory Index of Severity in Children — mRISC). В предложенной шкале максимальное количество баллов соответствует наибольшей тяжести ВП [19]. Оценка тяжести ВП проводилась суммацией баллов по следующим критериям: 1) $SpO_2 < 90\%$ — 3 балла; 2) втяжение грудной клетки при дыхании — 2 балла; 3) наличие сухих свистящих хрипов — 2 балла; 4) отказ ребенка от еды (в случае детей школьного возраста — выраженные явления интоксикации в виде вялости, сонливости, снижения аппетита) — 1 балл; 5) оценка массы тела по возрасту по шкале «Z-score» (шкалы ВОЗ): $z \leq -3$ — 2 балла, $-2 \leq z < -3$ — 1 балл, $z > -2$ — 0 баллов.

Все случаи ВП были разделены на 4 группы (см. табл. 1) в зависимости от вероятной этиологии заболевания: 1) вирусные ВП (критерии: наличие ≥ 1 респираторного вируса в мазке из носоглотки, отсутствие критериев бактериальной ВП); 2) бактериальные ВП (критерии: эмпиема плевры и/или деструкция легочной ткани и/или обнаружение в крови/плевральной жидкости бактерий культуральными или молекулярно-генетическими методами и/или повышение CRP сыворотки ≥ 40 мг/л, независимо от выявления респираторных вирусов в мазке из носоглотки); 3) микоплазменные ВП (критерии: обнаружение *M. pneumoniae* в объединенном мазке из носоглотки и задней стенки глотки и/или выявление антител класса IgM к *M. pneumoniae*, независимо от выявления респираторных вирусов в мазке из носоглотки); 4) другие ВП (отсутствие критериев вероятной бактериальной/вирусной/микоплазменной ВП). Случаи ВП, вызванной *S. pneumoniae*, отсутствовали. В группе вирусных ВП у 4 детей идентифицирован РСВ, у 3 — парагрипп 3 типа, у 2 — метапневмовирус, у 2 — бокавирус, у 1 ребенка — аденовирус; у 4 пациентов выявлена вирусная микст-

инфекция: бокавирус + РСВ, парагрипп-3 + РСВ, аденовирус + РСВ, метапневмовирус + РСВ. В группе бактериальных ВП у 1 ребенка диагностированы эмпиема плевры, абсцесс легкого, выделен *S. pneumoniae* из плевральной жидкости и крови; у 5 детей в носоглотке дополнительно обнаружены респираторные вирусы (аденовирус — 2, риновирус — 1, бокавирус — 1, РСВ — 1). В группе микоплазменных ВП у 2 детей в носоглотке дополнительно идентифицированы респираторные вирусы (метапневмовирус — 1, риновирус — 1).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних величин, стандартного отклонения (для количественных данных с нормальным распределением) и медианы, интерквартильного размаха (для количественных данных с отличным от нормального распределением). Проверка количественных данных на нормальность распределения проводилась с помощью визуального анализа гистограммы и расчетов критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между признаками в независимых группах оценивалась с помощью критерия Стьюдента (для 2 групп количественных данных с нормальным распределением), дисперсионного анализа (для нескольких групп количественных данных с нормальным распределением), критерия Манна — Уитни (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных), критерия Краскела — Уоллиса (для нескольких групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Достоверность различий между признаками в зависимых группах оценивалась с помощью парного критерия Стьюдента (для 2 групп количественных данных с нормальным распределением) и критерия Уилкоксона (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Взаимосвязь признаков определялась с использованием коэффициента корреляции Пирсона (для количественных данных с нормальным распределением), коэффициента ранговой корреляции Спирмена (для количественных данных с отличным от нормального распределением) или коэффициента корреляции Кендалла (для оценки связи между порядковыми и количественными данными). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики показателей тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от предполагаемой этиологии ВП представлены в таблице 2.

Все оцениваемые параметры при поступлении в стационар и при выписке находятся в пределах референсных значений, однако имеет место достоверное превышение количества тромбоцитов при выписке во всех сравниваемых группах ($p < 0,05$). При бактериальной ВП отмечена тенденция к более низкому содержанию тромбоцитов, как при поступлении, так и при выписке (по сравнению с другими группами больных по этиологии ВП), однако данные различия статистически не значимы. Описанная тенденция может быть связана с важной ролью тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. Являясь самыми многочисленными клетками крови, тромбоциты одними из первых запускают каскад защитных реакций при микробной колонизации. Многие бактерии (в том числе *S. aureus*, *S. pneumoniae*) способны непосредственно или опосредованно опсонинами адгезироваться на тромбоцитах, вызывать их активацию, агрегацию и дегрануляцию внутриклеточного содержимого. Убедительно показана способность тромбоцитов особым образом фагоцитировать бактерии; при этом не формируется фаголизосома, однако вокруг бактериальной клетки создаются высокие концентрации бактерицидных веществ α -гранул и активных форм кислорода. В результате активации и агрегации тромбоцитов вокруг бактерий формируется тромб, в котором микробы изолируются и уничтожаются [20]. Данные процессы

могут объяснять повышенное потребление тромбоцитов и, следовательно, более низкое их содержание в периферической крови в случае бактериального воспаления.

Статистически значимых различий тромбоцитарных индексов (MPV, PDW, P-LCR) в зависимости от этиологии ВП не обнаружено. Отмеченное нами во всех сравниваемых группах достоверное нарастание PLT к моменту выписки из стационара может отражать активацию тромбопоэза при остром воспалении. Прирост тромбоцитов в течение инфекционного заболевания отражается показателем Δ PLT (разница между количеством тромбоцитов при выписке и при поступлении). Достоверной разницы между Δ PLT в зависимости от этиологии ВП обнаружено не было. Имеет место тенденция к меньшему приросту содержания тромбоцитов при микоплазменной ВП. Накоплены данные о влиянии микоплазменной инфекции на гематологические показатели с развитием гемолитической анемии, тромбоцитопении, иммунной тромбоцитопенической пурпуры и гемофагоцитоза [21]. Описаны несколько патофизиологических механизмов образования антитромбоцитарных антител при инфекции *M. pneumoniae* — молекулярная мимикрия, формирование иммунных комплексов и прямое связывание микоплазм с тромбоцитами. Это приводит к агрегации тромбоцитов и их удалению иммунной системой [22]. Данные

Таблица 2

Значения содержания тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в зависимости от предполагаемой этиологии внебольничной пневмонии (Me/Q1–Q3)

Показатель гемограммы	Вирусные ВП n = 17	Бактериальные ВП n = 17	Микоплазменные ВП n = 9	Другие ВП n = 22	Все больные n = 65
PLT пост. (тыс./мкл)	296 (221 – 390)	241 (224 – 324)	292 (259 – 307)	279 (191 – 318)	270 (219 – 332)
MPV пост. (фл)	9,3 (8,7 – 9,5)	9,2 (8,9 – 9,5)	9,3 (8,7 – 9,6)	9,0 (8,6 – 9,9)	9,2 (8,7 – 9,6)
PDW пост. (фл)	10,5 (9,9 – 12,1)	10,7 (10,0 – 11,2)	11,0 (10,8 – 11,6)	10,4 (9,5 – 12,0)	10,7 (9,8 – 11,7)
P-LCR пост. (%)	19,3 (15,5 – 21,9)	18,3 (17,5 – 20,9)	19,6 (16,8 – 22,4)	17,5 (14,2 – 24,5)	18,3 (15,6 – 22,4)
MPR пост.	0,028 (0,023 – 0,039)	0,037 (0,028 – 0,042)	0,032 (0,028 – 0,036)	0,033 (0,028 – 0,050)	0,035 (0,026 – 0,042)
PLT вып. (тыс./мкл)	420 (345 – 492)*	353 (290 – 424)*	424 (347 – 443)*	400 (316 – 488)*	400 (316 – 487)*
MPV вып. (фл)	9,6 (8,7 – 10,0)	9,0 (8,7 – 9,3)	8,7 (8,3 – 9,1)	8,8 (8,5 – 10,0)	9,0 (8,5 – 9,8)
PDW вып. (фл)	11,2 (10,3 – 12,2)	10,6 (9,8 – 11,4)	10,3 (10,0 – 10,5)	10,4 (9,8 – 11,8)	10,5 (9,8 – 11,6)
P-LCR вып. (%)	19,8 (15,6 – 25,2)	18,7 (15,9 – 20,0)	15,7 (13,6 – 18,3)	14,8 (13,2 – 22,8)	17,7 (13,9 – 22,0)
Δ PLT (тыс./мкл)	114 (30 – 193)	105 (58 – 133)	80 (57 – 137)	124 (64 – 242)	114 (54 – 193)
Δ MPV (фл)	0,2 (–0,3 – 0,5)	–0,3 (–0,5 – 0,1)	–0,7 (–0,7 – (–0,5))	–0,1 (–0,4 – 0,5)	–0,2 (–0,5 – 0,3)
Δ PDW (фл)	0,1 (–0,7 – 0,5)	–0,3 (–0,8 – 0,1)	–0,9 (–1,2 – (–0,2))	0,1 (–0,4 – 0,5)	–0,1 (–0,7 – 0,4)
Δ P-LCR (%)	0,5 (–2,8 – 3,0)	–1,6 (–3,4 – 1,6)	–4,3 (–4,7 – (–3,6))	–0,9 (–3,5 – 1,1)	–1,3 (–4,3 – 1,7)

* $p < 0,05$ (при сравнении PLT при выписке с PLT при поступлении в стационар в каждой группе с учетом этиологии).

особенности могут влиять на меньший прирост тромбоцитов в ходе микоплазменной ВП.

Этиология ВП не влияла на изменение (Δ) PLT, тромбоцитарных индексов в ходе лечения. Можно отметить общую тенденцию к некоторому снижению MPV, PDW, P-LCR у больных всех групп в динамике. Данный феномен может отражать стихание общего воспаления в организме и возвращение функциональной активности тромбоцитов в исходное состояние, поскольку увеличение среднего объема тромбоцитов (MPV) и степени их анизоцитоза (PDW), наблюдаемое при накоплении плотных гранул и повышении доли молодых тромбоцитов в кровотоке, являются маркерами активации тромбоцитов [23].

Распределение всех случаев ВП в зависимости от количественной оценки тяжести заболевания (критерии оценки см. выше) представлено в таблице 3.

Статистически значимой разницы между тяжестью ВП в зависимости от ее вероятной этиологии не выявлено. Не обнаружены различия между содержанием тромбоцитов, тромбоцитарными индексами в зависимости от степени тяжести ВП. Корреляционный анализ для оценки силы линейной связи между тяжестью ВП и содержанием тромбоцитов, тромбоцитарными индексами при анализе всей выборки ($n=65$) показал отсутствие статистически значимых корреляций. При оценке аналогичных корреляций в зависимости от вероятной этиологии ВП (группы 1–4) обнаружена умеренная обратная взаимосвязь PLT вып. с балльной оценкой тяжести при вирусных ($r = -0,36$, $p < 0,05$) и микоплазменных ($r = -0,6$, $p < 0,05$) пневмониях, т.е. большее количество тромбоцитов при выписке ассоциировано с менее тяжелым течением заболевания. Способность макроорганизма создать к моменту реконвалесценции достаточные и близкие к верхней границе нормы уровни тромбоцитов, вероятно, отображают не нарушенную инфекционным процессом функциональную активность защитных механизмов, в том числе красного кост-

ного мозга. В 4 группе исследования выявлены умеренные обратные корреляции между Δ MPV, Δ P-LCR и тяжестью ВП в баллах ($r = -0,34$, $p < 0,05$ и $r = -0,31$, $p < 0,05$ соответственно). Описанные взаимосвязи противоречат данным литературы о прямой значимой корреляции тяжести ВП со значениями PDW пост., MPV пост., Δ MPV и MPR. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Возможно, нами была проанализирована выборка недостаточного объема. Выбранная шкала для оценки тяжести ВП могла не обладать должными дискриминацией и калибровкой на данной выборке (учитывая то, что шкала mRISC была разработана на популяции детей Южной Африки, а также некоторые принятые отклонения от системы оценки в настоящей работе). Также следует отметить часто имеющую место противоречивость выводов авторов научных публикаций о динамике количества кровяных пластинок и тромбоцитарных индексов при инфекционных заболеваниях, что требует дальнейших исследований.

Изучены корреляции PLT и тромбоцитарных индексов с маркерами бактериального/вирусного процесса (WBC, ANC, ABC, ESR, CRP). Уровень тромбоцитов при поступлении в стационар прямо пропорционален уровню лейкоцитов ($r = 0,45$) и абсолютному содержанию нейтрофилов ($r = 0,4$), причем наибольшая сила связи отмечена в группах вирусных ($r = 0,68$) и бактериальных ВП ($r = 0,6$). Это наглядно отражает важную адаптивную функцию тромбоцитарного звена при остром инфекционном процессе, а также тесное взаимодействие тромбоцитов с врожденным клеточным иммунитетом. Отношение MPV/PLT, напротив, обратно пропорционально WBC ($r = -0,39$), ANC ($r = -0,34$), особенно в группе вирусных ВП ($r = -0,55$, $r = -0,49$ соответственно); учитывая отсутствие значимых корреляций MPV с WBC, ANC, данный факт может отражать прямую связь PLT с WBC и ANC.

Выявлены общие закономерности корреляции абсолютного прироста тромбоцитарных индексов в течение заболевания с уровнем лейкоцитов

Таблица 3

Балльная оценка тяжести внебольничной пневмонии по модифицированной шкале mRISC

Количество баллов	Всего детей	%	Мальчики/ девочки	Вир. ВП (n)	Бакт. ВП (n)	Микопл. ВП (n)	Другие ВП (n)
«-2»	2	3	1/1	1	0	0	1
«-1»	8	12	3/5	1	3	1	3
«0»	24	37	17/7	6	3	6	9
«1»	2	31	9/11	5	7	2	6
«2»	5	8	2/3	1	3	0	1
«3»	6	9	3/3	3	1	0	2
Ме/Q1-Q3 баллов тяжести ВП	0 (0–1)	—	—	1 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–0)	0 (0–1)

и нейтрофилов при поступлении. Так, больший прирост MPV, PDW, P-LCR к моменту выписки из стационара (т. е. большая активация тромбоцитарного звена) ассоциируется с меньшими значениями ANC и ABC при поступлении, что особенно характерно для бактериальных ВП. Патологические механизмы этого наблюдения неясны и требуют дальнейшего изучения; возможно, оно отражает взаиморегуляцию тромбоцитов и лейкоцитов в ходе иммунного ответа на патоген.

В группе микоплазменных ВП выявлен ряд особенностей. Тромбоцитарные индексы MPV, PDW, P-LCR при поступлении в стационар обратно пропорциональны уровню лейкоцитов ($r = -0,69$, $r = -0,8$, $r = -0,76$ соответственно). Это может говорить о меньшей активации тромбоцитов (образование секреторных гранул, изменение формы с дисковидной на сферическую, образование псевдоподий для увеличения площади тромбоцита, усиление тромбопоэза с выбросом в кровоток «молодых» форм тромбоцитов [23]) при микоплазменной инфекции. Установленных причин данного феномена нет, в литературе имеются лишь отдельные клинические наблюдения по развитию тромбоцитопении при инфекции *M. pneumoniae*. Возможно, это связано с описанными выше механизмами — молекулярной мимикрией и образованием иммунных комплексов с участием тромбоцитов [21, 22, 24]. Количество палочкоядерных форм нейтрофилов при микоплазменной ВП прямо пропорционально содержанию тромбоцитов при поступлении ($r = 0,68$), а также приросту тромбоцитов в ходе лечения ($r = 0,81$), что может отражать параллелизм активации тромбопоэза и гранулоцитопоэза при заболевании. Выявлена сильная обратная корреляция ESR с P-LCR пост. ($r = -0,7$), MPV пост. ($r = -0,75$), PLT вып. ($r = -0,68$), MPV вып. ($r = -0,73$), P-LCR вып. ($r = -0,68$) при микоплазменных ВП. Клиническое значение данных явлений сомнительно, поскольку ESR является крайне неспецифическим биомаркером воспаления; также повышение доли крупных тромбоцитов и среднего объема тромбоцита закономерно приводит к повышению вязкости крови и снижению ESR.

Не было выявлено ни одной статистически значимой корреляции PLT, тромбоцитарных индексов с уровнем CRP сыворотки. Имеющиеся в литературе обнадеживающие сообщения о прямой взаимосвязи MPV с CRP [8] в нашем исследовании не подтвердились. Это не позволяет рассматривать уровень тромбоцитов и тромбоцитарные индексы как надежные биомаркеры бактериального/вирусного воспаления. CRP остается важным и доступным показателем бактериального процесса, несмотря на противоречивость данных различных авторов по интерпретации данного параметра; в крупном метаанализе (R.G. Flood

et al., 2008) концентрации CRP $> 35 - 60$ мг/л были признаны надежным маркером бактериального воспаления.

Заключение

Изучены показатели тромбоцитарного звена гемостаза у детей с внебольничной пневмонией в зависимости от ее этиологии и степени тяжести. Показано участие тромбоцитов в иммунной защите и их тесное взаимодействие с лейкоцитами в ходе респираторных инфекций. Не обнаружено значимых различий показателей тромбоцитов, тромбоцитарных индексов в зависимости от этиологии и тяжести ВП у детей, что не позволяет надежно использовать данные параметры для принятия решений в клинической практике. Выявлены умеренные прямые взаимосвязи содержания тромбоцитов при поступлении с абсолютными количествами лейкоцитов и нейтрофилов. Микоплазменные ВП имеют ряд особенностей: MPV, PDW, P-LCR при госпитализации обратно пропорциональны уровню лейкоцитов, а уровень тромбоцитов при поступлении прямо пропорционален количеству палочкоядерных форм нейтрофилов; это может отражать специфическое влияние *M. pneumoniae* на гемопоэз и систему иммунитета. Мы не обнаружили значимых корреляций PLT и тромбоцитарных индексов с концентрацией CRP сыворотки — относительно надежного и доступного биомаркера бактериального воспаления.

Литература

1. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2021 Oct;106(5):296-8.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с.
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. Int J Mol Sci. 2017 Feb;18(2):447-9.
4. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. Platelets. 2015 Jun;26(4):331-5.
5. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-5.
6. Icli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. Med Princ Pract. 2013 Dec;22(3):270-3.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Platelet parameters in children with upper urinary tract infection: is there a specific response? Ren Fail. 2008 Jul;30(4):377-81.
8. Lee IR, Shin JI, Park SJ, et al. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. Sci Rep. 2015 Dec;5:18072.
9. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2011 Aug;17(4):362-6.

10. Tanju C, Ekrem G, Berksoy EA, et al. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr*. 2014 Oct;24(5):617-22.
11. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н.Б. Серебряная [и др.] // Медицинская иммунология. — 2018. — Т. 20, № 6. — С. 785 — 796.
12. Farghly S, Abd-Elkader R, El Zohne RA, et al. Mean platelet volume change (Δ MPV) and red blood cell distribution width (RDW) as promising markers of community-acquired pneumonia (CAP) outcome. *Egypt J Bronchol*. 2020 Aug;14(1):23.
13. Cho J, Lee S, Uh Y, et al. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci*. 2020 Jan;16(6):1327-35.
14. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct;17(1):137.
15. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar;39:16.
16. Lilisari M, Nataprawira H, Gurnida D. Serum interleukin-6 and mean platelet volume in pediatric pneumonia. PI [Internet]. 2016 May [cited 2021 Sep 25];56(1):57-1. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/80>
17. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество. Межрегиональное педиатрическое респираторное общество. Федерация педиатров стран СНГ. Московское общество детских врачей. — М.: Оригинал-макет, 2015. — 64 с.
18. World Health Organization (WHO). The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; c 1995. 88 p.
19. Emukule GO, McMorro M, Ulloa C, et al. Predicting mortality among hospitalized children with respiratory illness in Western Kenya, 2009 — 2012. *PLoS One*. 2014 Jan; 9(3):e92968.
20. Серебряная Н.Б. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени, Н.Н. Климко // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 5 — 13.
21. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. *J Paediatr Child Health*. 2007 Jan;43(1-2):80-2.
22. Gouveia C, Evangelista V, Almeida R, et al. Immune Thrombocytopenia Associated with Mycoplasma pneumoniae Infection. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2018 Mar;5(3):000817.
23. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. *Hippokratia*. 2010 Jan;14(1):28-32.
24. Aviner S, Miskin H, London D, et al. Mycoplasma pneumoniae Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011 Mar;27(1):46-50.
25. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles [updated 2021 Mar 24; cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
26. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sci Rep*. 2016 Mar;6:22964.
27. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. *J Infect Dis*. 2007 Jun;195(12):1779-88.
28. Andan HH, Tas T, Dogan G, et al. Mean platelet volume as a diagnostic parameter of respiratory syncytial virus infection. *J Exp Clin Med*. 2021;38(3):277-82

References

1. Murphy S, Thomson L. NICE community-acquired pneumonia guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021 Oct;106(5):296-8.
2. Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Russian Federation in 2020: State report. Moscow; 2021 (in Russian).
3. Principi N, Esposito S. Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb;18(2):447-9.
4. Aydemir H, Piskin N, Akduman D, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis. *Platelets*. 2015 Jun;26(4):331-5.
5. Guida JD, Kunig AM, Leef KH, et al. Platelet count and sepsis in very low birth weight neonates: is there an organism-specific response? *Pediatrics*. 2003 Jun;111(6 Pt 1):1411-5.
6. Icli A, Tayyar S, Varol E, et al. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. *Med Princ Pract*. 2013 Dec;22(3):270-3.
7. Catal F, Bavbek N, Bayrak O, et al. Platelet parameters in children with upper urinary tract infection: is there a specific response? *Ren Fail*. 2008 Jul;30(4):377-81.
8. Lee IR, Shin JI, Park SJ, et al. Mean platelet volume in young children with urinary tract infection. *Sci Rep*. 2015 Dec;5:18072.
9. Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, et al. Mean platelet volume: a new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Aug;17(4):362-6.
10. Tanju C, Ekrem G, Berksoy EA, et al. Mean platelet volume as a negative marker of inflammation in children with rotavirus gastroenteritis. *Iran J Pediatr*. 2014 Oct;24(5):617-22.
11. Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. *Meditinskaya immunologiya*. 2018; 20(6): 785-96 (in Russian).
12. Farghly S, Abd-Elkader R, El Zohne RA, et al. Mean platelet volume change (Δ MPV) and red blood cell distribution width (RDW) as promising markers of community-acquired pneumonia (CAP) outcome. *Egypt J Bronchol*. 2020 Aug;14(1):23.
13. Cho J, Lee S, Uh Y, et al. Usefulness of mean platelet volume to platelet count ratio for predicting the risk of mortality in community-acquired pneumonia. *Arch Med Sci*. 2020 Jan;16(6):1327-35.
14. Gorelik O, Tzur I, Barchel D, et al. A rise in mean platelet volume during hospitalization for community-acquired pneumonia predicts poor prognosis: a retrospective observational cohort study. *BMC Pulm Med*. 2017 Oct;17(1):137.
15. Karadag-Oncel E, Ozsurekci Y, Kara A, et al. The value of mean platelet volume in the determination of community acquired pneumonia in children. *Ital J Pediatr*. 2013 Mar;39:16.
16. Lilisari M, Nataprawira H, Gurnida D. Serum interleukin-6 and mean platelet volume in pediatric pneumonia. PI [Internet]. 2016 May [cited 2021 Sep 25];56(1):57-1. Available from: <https://paediatricaindonesiana.org/index.php/paediatrica-indonesiana/article/view/80>
17. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, et al. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis*. 2013 Sep;17(9):e678-80.
18. World Health Organization (WHO). The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Geneva: World Health Organization; c 1995. 88 p.

19. Emukule GO, McMorro M, Ulloa C, et al. Predicting mortality among hospitalized children with respiratory illness in Western Kenya, 2009 – 2012. PLoS One. 2014 Jan; 9(3):e92968.
20. Serebryanaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. Zhurnal infektologii. 2017; 9(4): 5 – 13 (in Russian).
21. Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Unusual haematologic manifestations of Mycoplasma pneumoniae infection. J Paediatr Child Health. 2007 Jan;43(1-2):80-2.
22. Gouveia C, Evangelista V, Almeida R, et al. Immune Thrombocytopenia Associated with Mycoplasma pneumoniae Infection. Eur J Case Rep Intern Med. 2018 Mar;5(3):000817.
23. Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation. Hippokratia. 2010 Jan;14(1):28-32.
24. Aviner S, Miskin H, London D, et al. Mycoplasma pneumonia Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. Indian J Hematol Blood Transfus. 2011 Mar;27(1):46-50.
25. Mosenifar Z. Viral Pneumonia [Internet]. University of California at Los Angeles [up-dated 2021 Mar 24; cited 2021 Sep 28]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
26. Zheng SY, Xiao QY, Xie XH, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. Sci Rep. 2016 Mar;6:22964.
27. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR, et al. Human infant respiratory syncytial virus (RSV)-specific type 1 and 2 cytokine responses ex vivo during primary RSV infection. J Infect Dis. 2007 Jun;195(12):1779-88.
28. Andan HH, Tas T, Dogan G, et al. Mean platelet volume as a diagnostic parameter of respiratory syncytial virus infection. J Exp Clin Med. 2021;38(3):277-82

Авторский коллектив:

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: kozyrev_zhenya@mail.ru

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

Орлов Александр Владимирович — заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3 Детской городской больницы Святой Ольги; доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)246-09-42, e-mail: orlovcf@yandex.ru

Алексеева Лидия Аркадьевна — заведующий научно-исследовательским отделом клинической и лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.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

АНТИТЕЛА К РЕЦЕПТОР-СВЯЗЫВАЮЩЕМУ ДОМЕНУ СПАЙКОВОГО БЕЛКА SARS-COV-2: СВЯЗЬ С ВОЗРАСТОМ, ПНЕВМОНИЕЙ, ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРИОДА ПОСЛЕ COVID-19

Е.А. Колосова^{1,2}, О.Н. Шапрова¹, Ю.А. Никулина³, Д.В. Шаньшин^{1,2}, В.С. Несмеянова¹, Ю.А. Меркулева¹, С.В. Беленькая¹, А.А. Исаева¹, Д.Н. Щербakov^{1,2}, С.А. Ельчанинова³, М.А. Никонорова³

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия

²Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия

³Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Antibodies to the receptor-binding domain of the SARS-Cov-2 spike protein: association with age, pneumonia, duration of the period after COVID-19

E.A. Kolosova^{1,2}, O.N. Shaprova¹, Yu.A. Nikulina³, D.V. Shanshin^{1,2}, V.S. Nesmeyanova¹, Yu.A. Merkuleva¹, S.V. Belenkaya¹, A.A. Isaeva¹, D.N. Shcherbakov^{1,2}, S.A. Elchaninova³, M.A. Nikonorova³

¹The State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Russia

²Altai State University, Barnaul, Russia

³Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Резюме

Несмотря на быстрое накопление фактов о гуморальном иммунном ответе при COVID-19, пока нет доказательных ответов на вопросы о факторах, влияющих на уровень и длительность периода обнаружения антител к SARS-CoV-2 в крови.

Цель: оценить распространенность наличия, клинические и демографические ассоциации антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в разные сроки после COVID-19.

Материалы и методы. В одномоментном обсервационном исследовании приняли участие жители Алтайского края России, европеоиды, в возрасте от 20 до 93 лет, переболевшие COVID-19 в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г. (n=314). Уровень антител в крови измеряли через 1–14 месяцев от начала клинической манифестации COVID-19 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 обнаружены у 86,9% участников исследования. Не выявлено зависимости титра антител от давности COVID-19. Титр антител положительно коррелировал с осложнением пневмонией COVID-19 и объемом поражений легочной ткани. Наличие пневмонии COVID-19 и объем поражений легочной ткани положительно связаны с возрастом. Возраст положительно коррелировал с титром антител независимо от наличия пневмонии COVID-19 в анамнезе.

Заключение. Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 имеются у большей части переболевших COVID-19. Титр этих антител у взрослых зависит от возраста, осложнения пневмонией COVID-19 и может сохраняться до 14 месяцев после появления первых симптомов инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, антитела, рецептор-связывающий домен, S-белок, SARS-CoV-2, возраст, пневмония.

Abstract

Despite the rapid accumulation of facts about the humoral immune response in COVID-19, there are still no evidence-based answers to questions about the factors influencing the level and duration of the detection period of antibodies to SARS-CoV-2 in the blood.

Objective: To assess the prevalence, clinical and demographic associations of IgG antibodies to RBD of the SARS-CoV-2 spike protein at different times after COVID-19.

Materials and methods. Residents of the Altai region of Russia, Caucasians aged 20-93 years, who had COVID-19 from May 2020 to February 2021 (n = 314), took part in a one-time observational study. The level of antibodies in the blood was measured by enzyme-linked immunosorbent assay 1-14 months after the onset of the clinical manifestation of COVID-19.

Results. Anti-RBD IgG antibodies of the SARS-CoV-2 spike protein were detected in 86.9% of the study participants. The dependence of the antibody titer on the duration of the period after COVID-19 was not revealed. The antibody titer was positively correlated with the complication of COVID-19 pneumonia and the volume of lung tissue lesions. The presence of pneumonia COVID-19 and the volume of lung tissue lesions are positively associated with age. Age positively correlated with antibody titer regardless of the pneumonia COVID-19 in the anamnesis.

Conclusion. IgG antibodies to RBD of the SARS-CoV-2 spike protein are present in most of the COVID-19 patients. The titer of these antibodies in adults depends on age, complications of pneumonia COVID-19, and probably persists up to 14 months after the first symptoms of infection appear.

Key words: COVID-19, antibodies, receptor-binding domain, S-protein, SARS-CoV-2, age, pneumonia.

Введение

Раскрытие закономерностей формирования и поддержания иммунитета к новой коронавирусной инфекции COVID-19 — в центре внимания исследователей всего мира. Информация о продолжительности и детерминантах гуморального иммунного ответа на новый коронавирус (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, SARS-CoV-2) необходима для определения стратегии применения вакцин, препаратов на основе антител и мер санитарно-эпидемиологического контроля COVID-19.

Предполагается, что одним из основных показателей напряженности иммунитета к COVID-19 может быть уровень антител класса IgG к рецептор-связывающему домену (receptor-binding domain, RBD) S-белка (шиповидного белка, спайкового белка, spike-protein) SARS-CoV-2 [1]. Повышенный интерес к этому показателю обусловлен тем, что RBD играет ключевую роль в развитии инфекции COVID-19. Этот участок S1-субъединицы S-белка опосредует специфическое связывание вириона SARS-CoV-2 с трансмембранным ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) на клетках-мишенях, после которого активируется процесс проникновения вириона в клетку с последующим развитием цитопатического эффекта [1]. Антитела к RBD S-белка SARS-CoV-2 способны блокировать взаимодействие вириона с клетками-мишенями и, таким образом, предотвращать их инфицирование [2]. Эти функциональные особенности определили выбор RBD S-белка в качестве приоритетной мишени для вакцин против COVID-19, а антител к этому эпитопу SARS-CoV-2 — как компонента препаратов для лечения этой инфекции.

Показано, что уровень антител к RBD S-белка SARS-CoV-2, определяемый иммунохимическими методами, в том числе широкодоступным методом иммуноферментного анализа, положительно коррелирует с вируснейтрализующей способностью этих антител [2].

Несмотря на быстрое накопление данных о гуморальном иммунном ответе при COVID-19, пока нет доказательных ответов на вопросы о факторах, влияющих на уровень и длительность периода выявления антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 в крови.

Цель исследования — оценить распространенность наличия, клинические и демографические ассоциации антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в разные сроки после COVID-19.

Материалы и методы

В одномоментном исследовании приняли участие жители Алтайского края — региона России на юго-востоке Западной Сибири. Критериями

включения в исследование было подтвержденное медицинской документацией наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе. Критериями невключения в исследование были: вакцинация против COVID-19, наличие симптомов острого респираторного инфекционного заболевания и/или положительный результат на РНК SARS-CoV-2 в период от завершения амбулаторного или стационарного лечения COVID-19 до включения в исследование. Критериями выбывания из исследования были: вакцинация, признаки острого респираторного инфекционного заболевания и/или положительный результат на РНК SARS-CoV-2, появившиеся в период после включения в исследование до дня взятия крови для измерения титра антител к SARS-CoV-2 включительно.

Включение в исследование и взятие венозной крови у участников исследования проводили с 11 февраля по 28 июня 2021 г. в разные сроки от даты появления первых клинических симптомов COVID-19. Длительность периода от даты появления первых клинических симптомов коронавирусной инфекции до обследования на антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в среднем составила 189 (21 — 428) дней.

Выборка из жителей Алтайского края, результаты обследования которой использованы для статистического анализа, включала 314 пациентов (252 женщины и 52 мужчины) в возрасте от 20 до 93 лет (медиана 48,5 лет), перенесших COVID-19 в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г. По фенотипическим признакам все участники исследования — европеоиды.

Около 93% участников исследования перенесли заболевание с легким и среднетяжелым течением. У части пациентов документировано осложнение пневмонией COVID-19, подтвержденное наличием высоковероятных вирусных изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии (табл. 1). У большей части участников исследования в мазках со слизистых оболочек рото-, носоглотки в период болезни была идентифицирована РНК SARS-CoV-2 (см. табл. 1).

Таблица 1

Данные анамнеза по COVID-19 участников исследования (n=314)

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Выполнено исследование на РНК SARS-CoV-2 материала слизистых оболочек рото-, носоглотки	264 (84,1)
Выявлена РНК SARS-CoV-2	246 (78,3)
<i>Степень тяжести COVID-19:</i>	
Легкое течение	188 (59,9)

Окончание таблицы 1

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Среднетяжелое течение	105 (33,4)
Тяжелое течение	21 (6,7)
Крайне тяжелое течение	Отсутствовало
Осложнение COVID-19 пневмонией	120 (38,2)
<i>Объем высоковероятных вирусных изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии у пациентов с пневмонией:</i>	
Минимальный, до 25%	85 (74,6)
Средний, 25 – 50%	19 (16,7)
Значительный, 51 – 75%	10 (8,8)
Субтотальный, более 75%	Отсутствовало

Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 определяли в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа. В высокосорбционном 96-луночном планшете сорбировали рекомбинантный RBD по 200 нг/лунку в натрий-фосфатном буфере (НФБ) при 4 °С в течение ночи. После трехкратной промывки на планшетном вошере ELx50 (BioTek, США) промывочным раствором, содержащим 0,5% полисорбат 20 в НФБ, наносили по 150 мкл/лунку блокирующего раствора, содержащего 1% сухое молоко (Sigma-Aldrich, США) в НФБ и инкубировали в течение 1 ч при 37 °С в планшетном термошейкере PST-60HL (Biosan, Латвия) при 200 об/мин. Далее наносили сыворотки в объеме 100 мкл в диапазоне разведения от 1:100 до 1:3200 в блокирующем буферном растворе и инкубировали в течение 1 ч при 37 °С в планшетном термошейкере PST-60HL (Biosan, Латвия) при 200 об/мин. После трехкратной промывки наносили по 100 мкл конъюгата козьих антител против константной области антитела IgG человека, меченного пероксидом хрена (Sigma-Aldrich, США), в рабочем разведении 1:20 000 и инкубировали в течение 1 ч при 37 °С в планшетном термошейкере при 200 об/мин. После шестикратной промывки наносили по 50 мкл субстрата на основе тетраметилбензидина и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакцию останавливали добавлением 50 мкл 1 М серной кислоты. Регистрацию сигнала проводили при длине волны 450 нм на планшетном фотометре iMark (BioRad, США).

Результат измерения учитывали при условии, если среднее арифметическое значение оптической плотности (ОП) отрицательного контроля не выше 0,15 ОЕ и положительного контроля не ниже 1,0 ОЕ. Коэффициент позитивности образца (КП) рассчитывали по формуле:

$$КП = \frac{ОП \text{ образца}}{(среднее \text{ арифметическое ОП отрицательного контроля} + 0,120)}$$

В исследовании использовали рекомбинантный RBD-белок, соответствующий RBD S-белка SARS-CoV-2. Для его получения использовали последовательность, кодирующую фрагмент RBD спайкового белка SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1, GenBank: MN908947). Оптимизацию кодонного состава ДНК для экспрессии в клетках CHO проводили с помощью инструмента GeneOptimizer (<https://www.thermofisher.com/ru/en/home/life-science/cloning/gene-synthesis/geneart-gene-synthesis/geneoptimizer.html>). Итоговая нуклеотидная последовательность была синтезирована в составе векторной плазмиды pGH (ООО ДНК-синтез, Россия). Интегративный плазмидный вектор pVEAL2-RBD, кодирующий участок 308V – 542N белка S, получали на основе вектора pVEAL2. В N-концевой области RBD содержал сигнальную последовательность тканевого активатора плазминогена – Тра (MDAMKRGLCCVLLLCGAVFVSA). На C-конце белок содержал последовательность 6×His. Культуру-продуцент RBD получали на основе клеточной линии яичников китайского хомячка CHO-K1. Проводили трансфекцию клеток плазмидой pVEAL2-RBD с помощью Lipofectamine 3000 (ThermoFisher, США) согласно инструкции производителя. Для интеграции экспрессионной каскады вектора в геном клеток совместно с целевыми плазмидами добавляли плазмиду pCMV(CAT) T7-SB100, кодирующую транспозазу SB100. Через 3 дня в культуральную среду добавляли селективный антибиотик пурамицин (InvivoGen, США) в конечной концентрации 10 мкг/мл, ген устойчивости к которому входит в состав вектора pVEAL2. Селекцию устойчивых клонов проводили в течение 3 суток, затем поликлональную клеточную культуру рассевали в 96-луночном планшете из расчета 1 клетка на лунку. Спустя 2 недели анализировали наличие единичных колоний в лунках, отбирали культуральную среду и оценивали продуктивность клонов. Клоны, показавшие наибольшую продуктивность, культивировали на роллерных установках и собирали культуральную среду.

Наличие целевого белка в культуральной среде CHO-K1 определяли с помощью электрофореза в 15% ПААГ в денатурирующих условиях и визуализировали окрашиванием кумасси синим и вестерн-блоттингом с использованием антител к polyHis. Рекомбинантный RBD выделяли из культуральной среды. Для этого культуральную среду центрифугировали для удаления клеточного дебриса, фильтровали с помощью фильтрационных систем (0,22 мкм). Очистку RBD проводили с помощью металл-хелатной аффинной хроматографии с использованием сорбента Ni-IMAC сефарозы (GE Healthcare, США). Связывание RBD с колонкой происходило при скорости 1,5 мл/мин. Промывку колонки от несвязавшихся белков про-

водили пятикратным объемом промывочного буфера (40 мМ имидазола, 30 мМ NaH_2PO_4 , 500 мМ NaCl , pH 7,4) при скорости потока 2 мл/мин. RBD элюировали при помощи трехкратного объема элюирующего буфера (500 мМ имидазола, 30 мМ NaH_2PO_4 , 500 мМ NaCl , pH 7,4) при скорости потока 1 мл/мин. Концентрацию проверяли при помощи NanoPhotometer NP80 (Implen, Германия). Содержащие RBD фракции анализировали при помощи электрофореза в денатурирующих условиях в 15% ПААГ, диализовали против натрий-фосфатного буферного раствора и подвергали стерилизующей фильтрации через фильтры 0,22 мкм. Количественный анализ содержания белков проводили методом Лоури [3].

С применением полученного рекомбинантного RBD по изложенной методике иммуноферментного анализа на наличие антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 были исследованы 120 образцов сыворотки крови от здоровых доноров. Пробы были собраны в Сибирском федеральном округе в октябре – ноябре 2019 г. и транспортированы в Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово, Россия) как описано ранее [4]. Ни в одном из исследованных образцов сывороток не были выявлены антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2. При проведении иммуноферментного анализа в качестве положительного контроля использовали раствор моноклонального антитела NB6 против RBD спайкового белка SARS-CoV-2, полученного, как изложено M. Schoof et al. (2020) [5], в концентрации 1,0 мкг/мл. Коэффициент вариации (CV) для внутрисерийной и межсерийной воспроизводимости измерений не превышал 9,0% и 13% соответственно, в пределах поглощения от 0,1 до 3,0 ОЕ.

Ранее установлено, что антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в диапазоне титра от 1:400

до 1:3200, измеренного по изложенной авторской методике иммуноферментного анализа, демонстрируют тесную корреляцию с эффективной вируснейтрализующей защитой клеток Vero от развития цитопатического эффекта SARS-CoV-2 [6].

Исследование одобрено этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета. Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми участниками исследования.

Статистический анализ выполнен в программе Statistica 8.0 (Stat. Soft. Inc., США). Проводили оценку межгрупповых различий категориальных переменных по двустороннему точному критерию Фишера, критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2), количественных переменных двух независимых групп по U-критерию Манна – Уитни, 3 и более групп независимых групп по H-критерию Краскела – Уоллиса, связей между переменными по коэффициенту корреляции Спирмена (r_s), а также методом множественного регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) рассчитывали методом логистического регрессионного анализа. Критический уровень значимости $p < 0,05$ принят для всех примененных статистических критериев.

Результаты и обсуждение

Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 выявлены у 273 (86,9%) участников исследования. Наличие выявляемого уровня антител в крови (серопозитивность), коэффициент позитивности и титр антител не коррелировали с увеличением периода давности перенесенного COVID-19, полом и, напротив, положительно коррелировали с тяжестью течения заболевания и его осложнением пневмонией COVID-19 (табл. 2). Коэффициент позитивности и титр антител, в отличие от серопозитивности, положительно связаны с возрастом па-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена демографических и клинических показателей с серопозитивностью, коэффициентом позитивности и титром антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 у пациентов после COVID-19

Показатель	Показатели наличия и уровня антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2		
	Серопозитивность n = 314	Коэффициент позитивности n = 314	Титр n = 273
Пол	0,050; $p = 0,380$	0,033; $p = 0,563$	0,008; $p = 0,892$
Возраст	0,063; $p = 0,264$	0,240; $p < 0,001$	0,269; $p < 0,001$
Период от даты появления первых клинических симптомов COVID-19 до обследования	-0,020; $p = 0,727$	-0,011; $p = 0,841$	0,095; $p = 0,094$
Тяжесть течения COVID-19	0,170; $p = 0,002$	0,235; $p < 0,001$	0,297; $p < 0,001$
Наличие признаков вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии	0,130; $p = 0,021$	0,203; $p < 0,001$	0,256; $p < 0,001$
Объем высоковероятных вирусных изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии	0,143; $p = 0,011$	0,222; $p < 0,001$	0,277; $p < 0,001$

циентов. В то же время с возрастом положительно коррелировали как наличие пневмонии COVID-19, так и объем высоковероятных вирусных изменений легочной ткани по данным компьютерной томографии ($r_s = 0,218$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,978$; $p < 0,001$, соответственно).

Отсутствие корреляции длительности периода после COVID-19 с коэффициентом позитивности и титром антител согласуется с результатами анализа групп пациентов, различающихся давностью перенесенного заболевания. Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 обнаружены у большинства пациентов в каждом из выделенных периодов давности COVID-19 (табл. 3). Группы пациентов, сформированные в зависимости от давности появления клинических симптомов COVID-19,

были сопоставимы по соотношению мужчин и женщин ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,358$), возрасту ($H = 3,39$; $p = 0,336$), наличию пневмонии ($\chi^2 = 4,8$; $p = 184$) и соотношению пациентов с разными объемами поражения легких ($\chi^2 = 8,8$; $p = 0,460$). При этом доля серопозитивных пациентов, коэффициент позитивности и титр антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в разные сроки после COVID-19 не различались (см. табл. 3).

Величины титра антител у серопозитивных пациентов имели широкое межиндивидуальное варьирование, наименьшее — в первые 3 месяца от даты манифестации заболевания, наибольшее — в сроки 10 — 14 месяцев после COVID-19 (коэффициент вариации 88,4% и 96,6% соответственно).

Таблица 3

Частота выявления, коэффициент позитивности и титр антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 в разные сроки после COVID-19

Период от появления клинических симптомов COVID-19 до обследования, месяцы (*)		Количество пациентов	Количество серопозитивных пациентов, абс. (%)	Коэффициент позитивности, у.е.*	Титр антител у серопозитивных пациентов, разведение **
1 – 3	(1,6±0,8)	26	23 (88,5)	6,0±4,8	800 (200 – 3200)
4 – 6	(4,8±0,7)	118	105 (89,0)	6,0±7,1	800 (200 – 1600)
7 – 9	(7,3±0,9)	126	107 (84,9)	5,6±6,1	800 (400 – 3200)
10 – 14	(10,5±1,5)	44	38 (86,4)	5,1±6,1	800 (400 – 3200)
			$\chi^2 = 0,952$; p = 0,812	H = 1,92; p = 0,590	$\chi^2 = 23,8$; p = 0,068

* — среднее арифметическое и стандартное отклонение; ** — медиана, нижний и верхний квартили.

Таблица 4

Сравнительная характеристика демографических характеристик, частоты серопозитивности и уровня антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 в группах пациентов, переболевших COVID-19 с осложнением и без осложнения пневмонией COVID-19

Показатель	Переболевшие COVID-19		Значимость различий, p
	без осложнения пневмонией n = 194	с осложнением пневмонией n = 120	
Возраст, годы	45,5±15,0	51,5±13,3	<0,001
Женщины:мужчины, n (соотношение)	93:27 (3,4)	159:35 (4,5)	0,206
Период от даты появления первых клинических симптомов COVID-19 до обследования, дни	196,3±73,0	190,4±85,3	0,799
Количество серопозитивных пациентов, абс. (%)	162 (83,5)	111 (92,5)	0,015
Коэффициент позитивности, у.е.	4,9±6,0	7,1±7,3	<0,001
Титр антител, медиана (верхний и нижний квартили)	400 (200-1600)	800 (400-3200)	0,009
<i>Коэффициенты корреляции (r_s):</i>			
Возраста и доли серопозитивных пациентов	0,021; $p = 0,768$	0,110; $p = 0,233$	0,447
Возраста и коэффициента позитивности	0,206; $p = 0,004$	0,170; $p = 0,034$	0,751
Возраста и титра антител	0,208; $p = 0,004$	0,242; $p = 0,008$	0,774

Для сравнительной оценки связей титра антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 с двумя выявленными коррелятами — возрастом и пневмонией, был проведен множественный регрессионный анализ. По результатам анализа установлено, что с высокой вероятностью возраст является фактором, независимым от осложнения заболевания пневмонией: коэффициент детерминации R^2 для возраста как предиктора титра антител с поправкой на наличие пневмонии COVID-19 составляет 0,105 ($p < 0,001$). Обнаружены признаки линейной связи возраста и титра антител ($F = 29,6$; $p < 0,001$).

С результатами множественного регрессионного анализа согласуется наличие положительных связей возраста с коэффициентом позитивности и титром антител как у пациентов с пневмонией COVID-19, так и у пациентов, не имевших этого осложнения инфекции (см. табл. 4). При этом, судя по величинам коэффициентов корреляции, сила этих связей не зависит от наличия осложнения заболевания пневмонией.

Поскольку группы пациентов с наличием/отсутствием пневмонии COVID-19 в анамнезе различались по возрасту, проведено сравнение частоты серопозитивности и значений титра антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в подгруппах пациентов COVID-19, сформированных по возрастным диапазонам, определенных Всемирной организацией здравоохранения. В этих подгруппах выявлены различия по титру антител (рис.).

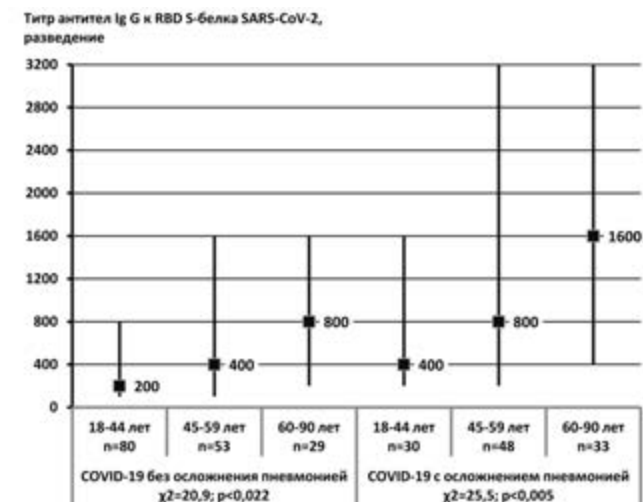


Рис. Титр антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 (медиана, нижний и верхний квартили) у пациентов разных возрастных групп, перенесших COVID-19 с осложнением и без осложнения пневмонией COVID-19

Как показал логистический регрессионный анализ, с повышенной вероятностью формирования гуморального иммунитета к COVID-19 с титром антител IgG к RBD S-белка выше 800 и более

ассоциирован возраст старше 50 лет у переболевших без осложнения пневмонией COVID-19 (ОШ среднее значение 2,20; 95% доверительный интервал 1,20 – 4,04; $p = 0,011$), возраст старше 60 лет при осложнении инфекции вирусной пневмонией (ОШ среднее значение 2,63; 95% доверительный интервал 1,01 – 6,81; $p = 0,044$).

В исследовании у переболевших COVID-19 оценен уровень антител IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2, который рассматривается как наиболее значимый в клиническом и эпидемиологическом аспекте компонент гуморального иммунного ответа на COVID-19, поскольку RBD белка шипа играет ключевую роль в проникновении вирионов SARS-CoV-2 в клетку [1, 2]. Способность IgG к RBD S-белка SARS-CoV-2 блокировать этот процесс, следовательно, и инфицирование положительно коррелирует с уровнем антител, выявляемых методом иммуноферментного анализа [2, 6].

Оценка в одномоментном исследовании титра антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 позволяет полагать, что эти антитела продуцируются у большей части переболевших COVID-19 и могут обнаруживаться в крови на протяжении 12 – 14 месяцев после инфекции.

Наличие среди переболевших COVID-19 серонегативных по антителам IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 согласуется с данными других наблюдений [7] и, возможно, обусловлено тем, что инфицирование SARS-CoV-2 может подавлять активацию гуморального иммунитета через торможение экспрессии МНС-II на В-клетках [8].

Сопоставление заключения о возможности выявления антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 на протяжении 12 – 14 месяцев после инфекции с данными других исследований затруднено из-за неоднородности этих исследований. Как показал недавно проведенный мета-анализ и систематический обзор 150 публикаций [7], результаты большинства исследований полностью или преимущественно основаны на данных госпитализированных пациентов и имеют множество методологических различий, включая состав участников, длительность наблюдения, методы измерения антител. В очень небольшом числе наблюдений участвовали пациенты с легкой или бессимптомной инфекцией COVID-19. В целом, хотя динамика антител в острой фазе инфекции достаточно хорошо описана, более долгосрочные закономерности гораздо менее очевидны и не позволяют сделать однозначного заключения [7]. В нескольких исследованиях показано, что у большинства пациентов антитела IgG к SARS-CoV-2, включая антитела к RBD, обнаруживаются в течение не менее года после заражения [9 – 13].

Выявленная частота серопозитивности и возможность обнаружения IgG к RBD спайкового

белка SARS-CoV-2 в период от 1 до 14 месяцев после появления симптомов COVID-19 согласуются с данными о наличии RBD-специфических В-клеток памяти более чем у 95% пациентов, переболевших COVID-19 [14]. Показано, что количество этих клеток остается относительно стабильным в оцененном периоде до 12 месяцев после заражения [15], а уровень антиген-связывающих антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2, которые экспрессируют эти клетки, тесно коррелирует с вируснейтрализующей способностью антител [11,15]. Предполагается, что одной из причин сохранения признаков гуморального иммунного ответа на SARS-CoV-2 на протяжении около года после COVID-19 может быть длительное присутствие антигенов SARS-CoV-2 с поддержанием иммунореактивности к ним, в частности, в кишечнике [11].

Следует подчеркнуть, что длительность сохранения защиты от повторного заражения SARS-CoV-2 требует дополнительного изучения с учетом неполного отражения вируснейтрализующей способности антител иммунохимическими тестами на специфические антитела и остающегося открытым вопроса об эффективности защитных свойств антител к продолжающим появляться в результате мутаций новых генетических линий SARS-CoV-2. Показано, что мутации SARS-CoV-2, особенно мутации в областях, кодирующих спайковый белок, RBD спайкового белка, могут приводить к снижению эффективности распознавания вируса антителами, продукция которых ранее индуцирована вирусом другого клэйда [17,16].

Полагаем, что на титр антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 влияют возраст и объем вирусного поражения легких, в значительной степени определяющий тяжесть течения COVID-19. Эти влияния, скорее всего, взаимосвязаны. Как следует из полученных данных, чем больше возраст (в диапазоне от 20 до 93 лет) и чем обширнее поражение легких в период болезни, тем более вероятно выявление более высокого титра антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в среднел и долгосрочном периоде после инфекции. С другой стороны, возраст положительно связан с более тяжелым течением COVID-19, его осложнением пневмонией и объемом поражения легких.

Отметим, что практически одновременно с получением нами данных о связи возраста, тяжести COVID-19 с титром антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2, появилось несколько публикаций, свидетельствующих о положительной корреляции возраста и тяжести инфекции с уровнем и вируснейтрализующей способностью антител к спайковому белку [19–24]. С учетом результатов множественного регрессионного анализа и сравнения групп участников исследования с наличием и отсутствием осложнения COVID-19 пневмонией, мож-

но полагать, что весьма вероятно независимое от вирусного поражения легких влияние возраста на титр антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2.

Механизмы такого влияния в настоящее время могут быть обозначены лишь гипотетически. Возможно, предсуществующие В-клетки памяти к другим коронавирусам HCoV способны вносить вклад в адаптивный иммунитет против инфекции SARS-CoV-2. Отдельные исследования указывают на такую возможность [25, 26], хотя, в целом, эффективность перекрестного иммунитета к разным коронавирусам изучена недостаточно.

При обсуждении причинно-следственных взаимоотношений между уровнем антител и тяжестью COVID-19 нельзя игнорировать возможность антителозависимого усиления — опосредованного антителами связывания вируса с Fc-рецептором на иммунокомпетентных клетках и, как следствие, усиления воспалительных реакций с развитием более тяжелого течения инфекции [27]. Однако полученные нами данные не позволяют доказательно утверждать, что индивидуумы, имевшие относительно высокий титр антител IgG к RBD спайкового белка в период после болезни, имели повышенный уровень этих антител, так же, как и антител к другим эпитопам SARS-CoV-2, во время острого периода инфекции, когда и возможно развитие антителозависимого усиления инфекции.

Отметим некоторые ограничения экстраполяции на популяцию полученных данных о длительности сохранения и уровне антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 после COVID-19. Эти ограничения связаны с методологией одномоментного наблюдения на фоне широкого межличностного варьирования уровня антител. Это варьирование не помешало выявить представленные факты с общепринятым порогом достоверности, однако указывает на рациональность подтверждения этих фактов в проспективных и лучше когортных наблюдениях напряженности постинфекционного иммунитета против COVID-19. В настоящее время мы продолжаем динамическое наблюдение за уровнем антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 в контингенте переболевших COVID-19 жителей Алтайского края.

Проведенный в работе анализ указывает на малую вероятность связи титра антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 с биологическим полом. В обследованной выборке переболевших COVID-19 соотношение женщин и мужчин составляет 4,8, что не соответствует таковому в населении Алтайского края (1,2 по данным Федеральной службы государственной статистики <https://www.gks.ru>), возможно, и в контингенте переболевших COVID-19 в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г., данные по половому составу которого нами не найдены в открытом доступе. Это опре-

деляет ограничения экстраполяции полученных данных на популяцию в части предположения об отсутствии зависимости уровня антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 от пола переболевших COVID-19. По данным систематического обзора публикаций [7], результаты сравнительного анализа уровня антител к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 у мужчин и женщин противоречивы.

В представленном исследовании не оценивалось влияние лечения на уровень антител IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2. Проведение такой оценки было затруднено тем, что подходы к лечению, применяемые лекарственные препараты, во-первых, значительно различались в зависимости от тяжести течения COVID-19, а во-вторых, изменялись даже в отношении пациентов со сходным течением инфекции в соответствии с изменениями в рекомендациях Министерства здравоохранения России. Очевидно, вопрос о влиянии лечения на фенотип адаптивного иммунного ответа на SARS-CoV-2 требует специального исследования.

Заключение

Антитела IgG к RBD спайкового белка SARS-CoV-2 имеются у большей части переболевших COVID-19. Титр этих антител у взрослых зависит от возраста, осложнения COVID-19 пневмонией и может сохраняться до 14 месяцев после появления первых симптомов инфекции.

Источники финансирования

Работа выполнена при поддержке государственного задания (№ FZMW-2020-0007) и Стипендии президента Российской Федерации (СП-5107.2021.4).

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Lotfi R, Kalmarzi RN, Roghani S.A. A review on the immune responses against novel emerging coronavirus (SARS-CoV-2). *Immunol Res.* 2021;69:213–224. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09198-0>
- Byrnes JR, Zhou XX, Lui I, et al. Competitive SARS-CoV-2 serology reveals most antibodies targeting the spike receptor-binding domain compete for ACE2 binding. *mSphere.* 2020 Sep 16;5(5):e00802-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00802-20>
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265–275.
- Ilyicheva T, Durymanov A, Susloparov I, et al. Fatal Cases of Seasonal Influenza in Russia in 2015-2016. *PLoS One.* 2016 Oct 24;11(10):e0165332. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0165332>
- Schoof M, Faust B, Saunders RA, Sangwan S, et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike. *Science.* 2020;370(6523):1473–1479. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abe3255>
- Kazachinskaja E, Chepurinov A, Shcherbakov D, et al. IgG Study of Blood Sera of Patients with COVID-19. *Pathogens.* 2021; 10(11):1421. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111421>
- Post N, Eddy D, Huntley C, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One.* 2020 Dec 31;15(12):e0244126. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>
- Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1070–6. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
- Gallais F, Gantner P, Bruel T, et al. Anti-SARS-CoV-2 Antibodies persist for up to 13 months and reduce risk of reinfection. *medRxiv.* 2021 05.07.21256823. <https://doi.org/10.1101/2021.05.07.21256823>
- Yoo JH. What we do know and do not yet know about COVID-19 vaccines as of the beginning of the year 2021. *J Korean Med Sci.* 2021;36:e54. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e54>
- Yao L, Wang GL, Shen Y, et al. Persistence of antibody and cellular immune responses in COVID-19 patients over nine months after infection. *J Infect Dis.* 2021;jiab255. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab255>
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591:639-644. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>
- Xiang T, Liang B, Fang Y, et al. Declining levels of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in convalescent COVID-19 patients one year post symptom onset. *Front Immunol.* 2021 Jun 16;12:708523. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708523>
- Pravost J, Gasser R, Beaudoin-Bussières G, et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 spike. *Cell Rep Med.* 2020 Oct 20;1(7):100126. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100126>
- Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature.* 2021 Jul;595(7867):426-431. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9>
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science.* 2021;371:eabf4063. <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>
- Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021;S0092–8674:00226–9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.037>
- Quast I, Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity.* 2021;54:205–10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.014>
- Terpos E, Stellas D, Rosati M, et al. SARS-CoV-2 antibody kinetics eight months from COVID-19 onset: Persistence of spike antibodies but loss of neutralizing antibodies in 24% of convalescent plasma donors. *Eur J Intern Med.* 2021 Jul;89:87-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.010>
- Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, et al. SARS-CoV-2 Infection severity is linked to superior humoral immunity against the spike. *mBio.* 2021 Jan;12(1):e02940-20. <https://dx.doi.org/10.1128/mBio.02940-20>
- Legros V, Denolly S, Vogrig M, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol.* 2021 Feb;18(2):318-327. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00588-2>
- Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity.* 2020 Sep;53:524–532.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020>

23. Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, et al. SARS-CoV-2 infection severity is linked to superior humoral immunity against the spike. *mBio*. 2021 Jan-Feb;12(1):e02940-20. <https://dx.doi.org/10.1128/mBio.02940-20>

24. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*. 2020 Jun;584:437–442. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>

25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TM-

PRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>

26. Ortega, N., Ribes, M., Vidal, M. et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun* 2021;12: 4740. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24979-9>

27. Guthmiller JJ, Stovicek O, Wang J, et al. SARS-CoV-2 infection severity is linked to superior humoral immunity against the spike. *mBio*. 2021 Jan;12(1): e02940-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02940-20>

Авторский коллектив:

Колосова Евгения Ангреевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; младший научный сотрудник Российско-Американского противоракового центра Алтайского государственного университета; тел.: 8(3852)29-81-42, e-mail: kurchanovaea@gmail.com

Шапрова Ольга Николаевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)36-34-700, e-mail: ngelya209@gmail.com

Никулина Юлия Александровна — аспирант кафедры инфекционных болезней Алтайского государственного медицинского университета; тел: + 7-906-967-68-94, e-mail: Julia_didenko91@gmail.com

Шаньшин Даниил Васильевич — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; младший научный сотрудник Российско-Американского противоракового центра Алтайского государственного университета; тел.: 8(3852)29-81-42, e-mail: Dan6091154224@gmail.com

Несмеянова Валентина Сергеевна — стажер-исследователь лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00, e-mail: nesmeyanova_vs@vector.nsc.ru

Меркульева Юлия Александровна — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)36-32-007, e-mail: j.a.merkulyeva@gmail.com

Беленькая Светлана Валерьевна — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00, e-mail: belenkaya.sveta@gmail.com

Исаева Анастасия Александровна — младший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-20-07, e-mail: anastasya_isaeva_1993@mail.ru

Щербаков Дмитрий Николаевич — ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией иммунохимии отдела биоинженерии Центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; ведущий научный сотрудник Российско-Американского противоракового центра, Алтайский государственный университет, к.б.н.; тел.: 8(3852)29-81-42, dnshcherbakov@gmail.com

Ельчанинова Светлана Александровна — профессор кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, д.б.н., профессор; тел.: 8(3852)56-69-19, e-mail: saelch@mail.ru

Никонорова Марина Анатольевна — профессор кафедры инфекционных болезней Алтайского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-903-910-31-99, e-mail: ma.nikulina@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТРАВИРИНА В ТЕЧЕНИЕ 48 НЕДЕЛЬ У ПАЦИЕНТОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.В. Сизова, С.О. Майорова, Я.В. Аладьина, Л.В. Денисенко

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

The results of the use of etravirine within 48 weeks in patients in Saint-Petersburg in real clinical practice

N.V. Sizova, S.O. Majorova, Ya.V. Alad'ina, L.V. Denisenko

Centers for AIDS and Other Infections Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих этравирин, у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 300 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов с опытом лечения, которые были переведены на схемы, содержащие в качестве 3-го компонента препарат этравирин (ETR, ETV). Причинами переключения на ETR-содержащие схемы были нежелательные явления, сопутствующие заболевания, а также вирусологическая неэффективность. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на 48-й неделе лечения. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлись динамика количества CD4⁺-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций.

Результаты. Доля пациентов с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составила 83 % против 77,3 % на момент переключения ($p < 0,005$). Доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3 % до 58 %, а доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13 % до 6 % ($p < 0,005$). Получено достоверное снижение среднего уровня АЛТ с $47,52 \pm 66,45$ Ег/л до $42,65 \pm 55,18$ Ег/л ($p = 0,019$). Средний уровень общего холестерина снизился на 8,7 % с $5,64 \pm 1,37$ ммоль/л до $5,15 \pm 0,98$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний ИМТ после переключения на ETV не изменился и составил $24,07 \pm 4,07$, $24,2 \pm 4,05$ соответственно ($p = 0,347$).

Выводы. Результаты этого исследования подтверждают, что этравирин хорошо переносится и может быть вариантом для пациентов, у которых наблюдается супрессия РНК ВИЧ на АРТ, но развились побочные реакции, а также может стать частью схемы АРТ второго ряда у пациентов с неэффективностью схемы первого ряда.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, этравирин, вирусологическая и иммунологическая эффективность, метаболические нарушения.

Abstract

The aim of the work was to evaluate the efficacy, safety and tolerability of etravirine-containing regimens in patients with treatment experience in real clinical practice.

Materials and methods. A retrospective analysis of 300 outpatient records of HIV-infected patients with treatment experience, which were converted to regimens containing etravirine (ETR) as the third component, was performed. The reasons for switching to ETR-containing regimens were adverse events, comorbidities, and virological failure. The main criterion for the effectiveness of the scheme was the proportion of patients with an undetectable level of viral load at 48 weeks of treatment. Additional criteria for evaluating the effectiveness and safety of the scheme were the dynamics of the number of CD4-lymphocytes, the frequency and nature of adverse reactions.

Results. The proportion of patients with virologic suppression less than 50 kop/mL was 83 % versus 77,3 % at the time of switching ($p < 0.005$). The percentage of patients with CD4-lymphocytes level > 500 cells/um increased from 40,3 % to 58 %, and the percentage of patients with CD4 level < 200 cells/um decrease more than twice from 13 % to 6 % ($p < 0.005$). The mean level of ALT decreased significantly from $47,52 \pm 66,45$ units/L to $42,65 \pm 55,18$ units/L ($p = 0,019$). The average level of total cholesterol decreased by 8.7 % from $5,64 \pm 1,37$ mmol/L to $5,15 \pm 0,98$ mmol/L ($p < 0,001$). The average BMI after switching to ETR did not change and amounted to $24,07 \pm 4,07$, $24,2 \pm 4,05$, respectively ($p = 0,347$).

Conclusions. The results of this study confirm that etravirine is well tolerated and may be an option for patients who have HIV RNA suppression on ART but develop adverse reactions, and may also be part of a second-line ART regimen in patients who fail first-line regimen.

Key words: HIV infection, etravirine, virological and immunological efficacy, metabolic disorders.

Введение

В РФ для лечения ВИЧ рекомендовано 6 нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ): эфавиренз (EFV), этравирин (ETV), невирапин (NVP) и рилпивирин (RPV), доравирин (DRV), эльсульфавирин (ESV) [1]. ETV был одобрен в 2008 г. для лечения пациентов, ранее уже получавших АРТ [2], так как обладает противовирусной активностью против ВИЧ с устойчивостью к EFV или NVP [3, 4]. Результаты исследований DUET 1 и 2, в которых ETV оценивали в комбинации с дарунавиром/ритонавиром (DRV/r), позволили рекомендовать препарат для пациентов, ранее получавших лечение, в дозе 200 мг два раза в день [5, 6]. Хотя ETV одобрен в дозе 200 мг два раза в день, его длительный период полувыведения (30–40 ч) поддерживает дозу 1 раз в день [7]. В исследованиях DUET 1 и 2 приняли участие 1203 пациента с ранее существовавшей резистентностью ВИЧ к ННИОТ и ингибиторам протеазы (ИП). В группе ETV не было повышения риска со стороны нервной системы или психиатрических побочных явлений. При приеме ETV не было значительного увеличения риска липидных нарушений по сравнению с плацебо [6]. В исследовании перехода SSAT029 у 38 пациентов с психоневрологическими нежелательными явлениями, связанными с EFV, наблюдалось улучшение после перехода на ETV. Кроме того, наблюдалось статистически значимое снижение общего холестерина после перехода с EFV на ETV [8]. В испанском исследовании ETRA-SWITCH также наблюдалось улучшение липидов, когда люди переходили с ИП на ETV. Эти исследования по переключению были проведены у пациентов с полной супрессией РНК ВИЧ (<50 копий/мл) и без вирусологической неудачи или резистентности к терапии в анамнезе [9]. Результаты всех этих исследований показали, что ETV может быть альтернативным препаратом у пациентов с вирусологической супрессией и нежелательными побочными реакциями.

Для пациентов, которые уже имеют лекарственную устойчивость ВИЧ к НИОТ, ННИОТ и ИП, комбинация ETV с ингибитором интегразы ралтегравиром (RAL), антагонистом CCR5 маравироком (MVC) или ИП DRV/r может обеспечить достаточно высокий генетический барьер для преодоления высоких уровней резистентности ВИЧ [10–12].

Цель исследования – оценка эффективности, безопасности и переносимости схем, содержащих ETV, у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 300 амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных пациентов,

получавших в качестве 3-го компонента препарат ETV в дозировке 400 мг в сутки, двукратный режим (табл. 1). Все пациенты имели опыт применения АРТ и были переключены на схему с ETR по разным причинам. Основным критерием эффективности схемы явилась доля пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки на 48-й неделе приёма. Дополнительными критериями оценки эффективности и безопасности схемы являлась динамика количества CD4⁺-лимфоцитов, частота и характер нежелательных побочных реакций. Безопасность оценивали по частоте развития нежелательных явлений различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований. Количество CD4-лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ – методом ПЦР (чувствительность теста 40 копий/мл). Определение профиля резистентности ВИЧ выполнялось с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics). Мутации лекарственной устойчивости интерпретировались в программе HIVdb Program: Sequence Analysis (version 6.0.11, 2011-03-29), представленной на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>)

Для статистического анализа использовалась система STATISTICA for Windows (версия 12). Для количественных параметров рассчитывался комплекс описательных статистик: средние значения, стандартное отклонение, ошибка среднего, минимальные и максимальные значения, медианы и квартили. Для анализа изменения исследуемых показателей в динамике (W0–W48) применяли критерий знаков и критерий Вилкоксона. Сопоставление частотных характеристик для оценки динамики по уровням индекса массы тела (ИМТ) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Фишера. Визуализацию структуры исходных данных и полученных результатов их анализа проводили с помощью графических возможностей системы Statistica for Windows и модуля построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения мы представили в форме «Box & Whisker Plot». Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$. Устойчивый вывод о наличии или отсутствии достоверных различий мы формулировали тогда, когда имели одинаковые по сути результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

Таблица 1

Исходная характеристика группы

Показатель	Абс.(%)
Мужчины	142 (47,3%)
Женщины	158 (52,7%)
Средний возраст, годы	40,51 ± 10,35
Min — max	21–75
Медиана	38 Q25% 33 Q75%45,5
Количества пациентов старше 45 лет	75 (25%)
Средний стаж инфицирования, годы	6,55 ± 4,66
Min — max	1 — 18
Медиана	5 Q25% Q75%10
<i>Путь инфицирования</i>	
Парентеральный	141 (47%)
Половой	159 (53%)
<i>Хронические гепатиты</i>	
HCV	135 (45%)
HCV + HBV	1 (0,3%)
HBV	3 (1%)
HBV + HDV	1 (0,3%)
HCV + HBV + HDV	1 (0,3%)
<i>Стадии ВИЧ-инфекции:</i>	
3	8 (2,7%)
4А	207 (69%)
4Б	25 (8,3%)
4В	60 (20%)
<i>СПИД-индикаторные заболевания в анамнезе</i>	
Туберкулез	16 (5,3%)
ПЦП	13 (4,3%)
Кандидоз пищевода	3 (1%)
ВИЧ-энцефалит	1 (0,3%)
Герпетический энцефалит	1 (0,3%)
Криптококкоз	3 (1%)
Лимфома	4 (1,3%)
Микобактериоз	10 (3,3%)
Токсоплазмоз головного мозга	12 (4%)
ЦМВ ретинит	2 (0,7%)
Генерализованная ЦМВ	4 (1,3%)
<i>Причины переключения на ETR:</i>	
Нежелательные явления:	256 (85,3%)
диспепсия	78 (25,8%)
дислипидемия	49 (16,4%)
нейротоксичность	45 (15,1%)
липодистрофия	37 (12,4%)
гипербилирубинемия	22 (7,4%)
токсикодермия	13 (4,4%)
гепатотоксичность	7 (2,4%)
Вирусологическая неэффективность	26 (8,7%)
Сопутствующие заболевания	16 (5,4%)

Окончание таблицы 1

Показатель	Абс.(%)
<i>Группы препаратов, с которых переключали:</i>	
ИП	183 (60,9%)
LPV/r	71 (23,6%)
ATV/r, ATV	69 (23%)
FPV/r	22 (7,3%)
DRV/r	18 (6%)
SQV/r	3 (1%)
ННИОТ	98 (32,7%)
EFV	91 (30,3%)
NVP	6 (2%)
RPV	1 (0,3%)
ИИ (RAL)	8 (2,7%)
НИОТ (TDF, AZT, ABC)	11 (3,6%)
<i>Сопутствующие заболевания:</i>	
ССЗ	51 (17%)
Ожирение	30 (10%)
Заболевания ЖКТ	25 (8,3%)
Хроническая болезнь почек	15 (5%)
Заболевания щитовидной железы	12 (4%)
Сахарный диабет	9 (3%)
Психические нарушения	6 (2%)
Остеопороз	3 (1%)
Метаболический синдром	25 (8,3%)
<i>Уровень РНК ВИЧ на момент переключения:</i>	
Менее 50 коп/мл	232 (77,3%)
От 50 до 1000 коп/мл	20 (6,7%)
От 1001 до 10 000 коп/мл	20 (6,7%)
От 10 001 до 100 000 коп/мл	21 (7%)
Более 100 000 коп/мл	7 (2,3%)

Результаты и обсуждение

По мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ увеличивается кумулятивное число пациентов, длительно получающих АРВП первого поколения. Для достижения и поддержания вирусной супрессии на протяжении всей жизни необходимо предвидеть и контролировать как долгосрочную, так и краткосрочную токсичность АРТ. Многие пациенты, длительно получающие лечение, испытывают нежелательные побочные реакции, связанные с АРТ. Это приводит к самостоятельному прерыванию терапии и риску развития или усиления сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых, сахарного диабета, ХБП, остеопороза). В этих случаях АРТ необходимо модифицировать.

В нашем исследовании причинами переключения на ETV-содержащие схемы были нежелательные явления, сопутствующие заболевания, а также вирусологическая неэффективность. При

переключении пациентов с вирусологической супрессией особенно важно при смене схемы АРТ сохранить вирусологическую эффективность, тем более что 60,9% больных получали ИП. Перевод пациента с эффективной АРТ на новую схему следует проводить осторожно и только тогда, когда потенциальные преимущества изменения перевешивают потенциальные риски модификации лечения. Фундаментальным принципом переключения режимов лечения является сохранение вирусной супрессии. Через 48 недель после переключения на схемы, содержащие ETV, получены достоверные различия в динамике РНК ВИЧ ($p < 0,005$). Доля пациента с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составил 83% против 77,3% на момент переключения. Уровень РНК ВИЧ более 1000 коп/мл на 48 недели был зафиксирован у 1,7% пациентов (рис. 1).

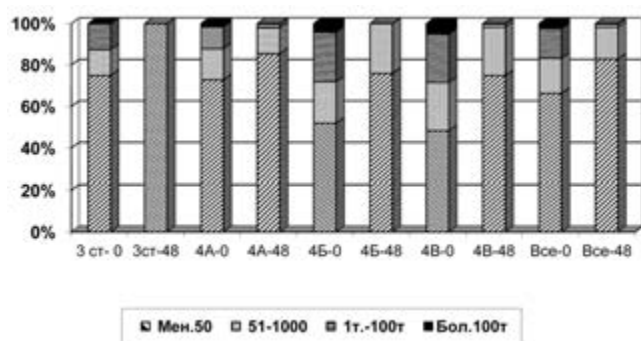


Рис. 1. Динамика уровня РНК ВИЧ у пациентов на различных стадиях ВИЧ-инфекции через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами

Схемы, содержащие ETV, продемонстрировали иммунологическую эффективность. Доля пациентов, имеющих уровень $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3% до 58%, а доля пациентов, имеющих уровень $CD4$ -лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13% до 6% ($p < 0,005$) (рис. 2).

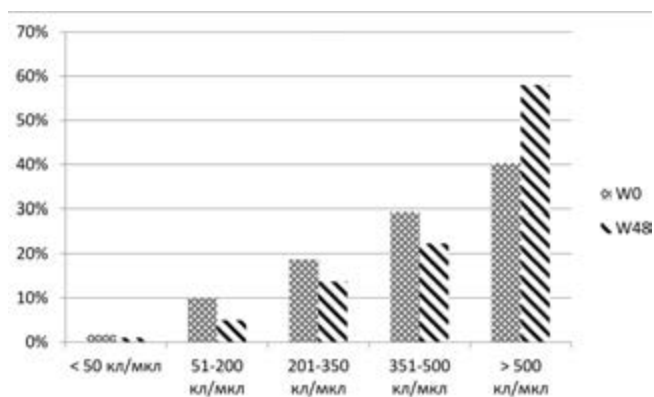


Рис. 2. Динамика $CD4^+$ -лимфоцитов через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами ($p < 0,005$)

Обращает на себя внимание тот факт, что доля пациентов с уровнем $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 кл/мкл значительно увеличилась среди пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных заболеваний (4А – В), и практически не изменилась у пациентов на субклинической стадии заболевания (рис. 3).

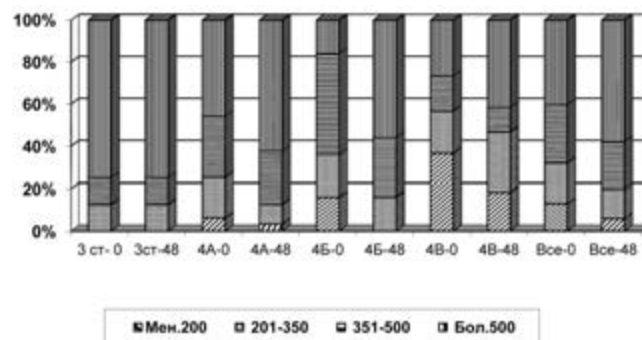


Рис. 3. Изменение уровня $CD4^+$ -лимфоцитов у пациентов на различных стадиях ВИЧ-инфекции через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами ($p < 0,005$)

Основной причиной переключения схем АРТ были нежелательные явления на предыдущей схеме (85,3%). Чаще других встречались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, дискомфорт в животе, метеоризм) у лиц, получающих ИП, которые разрешились после их отмены и перевода на ETV.

У 7 (2,4%) пациентов причиной переключения на ETV-содержащие схемы явилась гепатотоксичность. Уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на момент переключения был повышен у 125 пациентов (41,7%). Норма АЛТ в нашем исследовании составляла от 5 до 31 Ед/л. У 8 пациентов (2,7%) был зафиксирован цитолитический синдром 3 и 4 степени (у 5 и 3 человек соответственно), однако все пациенты имели сопутствующим заболеванием ХГС. Через 48 недель лечения ETV-содержащими схемами повышенный уровень АЛТ был у 117 пациентов (39%). Цитолитический синдром 3 и 4 степени также был диагностирован у 5 пациентов (у 4 и 1 человека соответственно). В целом, при проведении сравнительного анализа уровня АЛТ на старте переключения и через 48 недель были получены достоверные различия снижения уровня АЛТ. На момент переключения он был $47,52 \pm 66,45$ Ед/л, а через 48 недель лечения составил $42,65 \pm 55,18$ Ед/л ($p = 0,019$) (рис. 4).

Второй причиной переключения явилась выраженная дислипидемия, которая увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Существует прямая корреляция между уровнями холестерина ЛПНП и риском ИБС у населения в целом [14]. Одна из

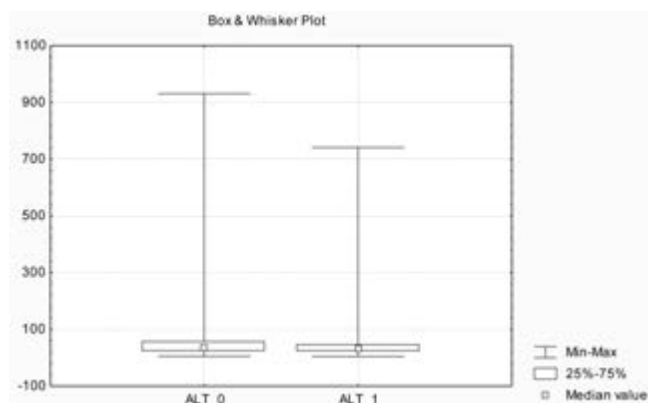


Рис. 4. Изменение уровня АЛТ относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения (Ед/л) ($p=0,019$)

стратегий, которую можно рассматривать у ВИЧ-инфицированных пациентов со значительной дислипидемией при приеме АРТ, заключается в изменении режима АРТ на более «благоприятный для липидов» [15].

В нашем исследовании у 49 пациентов (16,4%) причиной переключения явилась дислипидемия на фоне применения ИП и EFV. К сожалению, мы не смогли сравнить ЛПНП, так как у большинства пациентов они не исследовались, поэтому ограничились общим холестерином. После переключения на ETV-содержащие схемы было получено статистически достоверное снижение уровня общего холестерина. Средний уровень общего холестерина снизился на 8,7% с $5,64 \pm 1,37$ ммоль/л до $5,15 \pm 0,98$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 5).

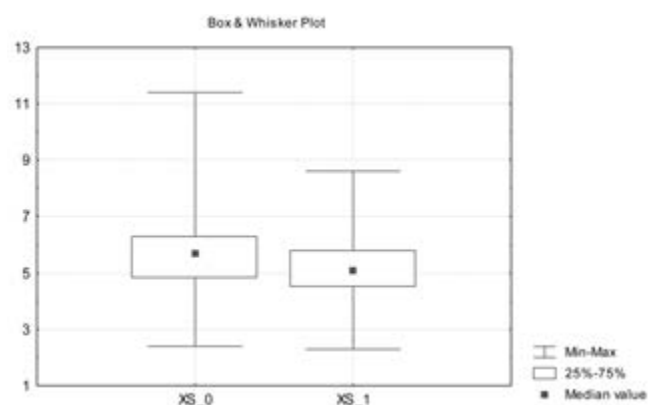


Рис. 5. Изменение уровня общего холестерина (ммоль/л) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения ($p < 0,001$)

Доля пациентов, имеющих нормальный уровень общего холестерина менее 5,0 ммоль/л, возросла на 10 % (рис. 6).

Известно, что ИП могут быть также причиной развития инсулинорезистентности [4]. В нашем

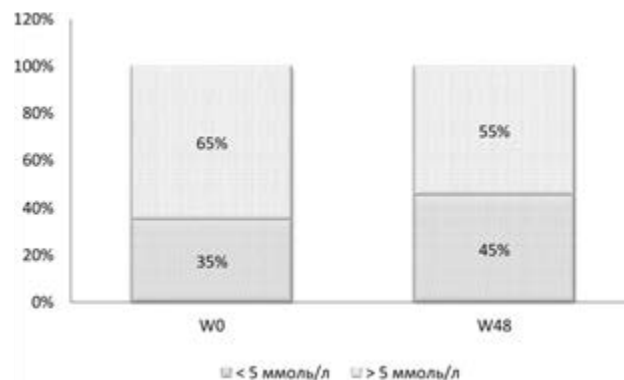


Рис. 6. Соотношение долей пациентов, имеющих уровень ОХ менее и более 5,0 ммоль/л на момент переключения и через 48 недель после переключения на ETV-содержащие схемы ($p < 0,001$)

исследовании 9 пациентов (3%) имели уровень глюкозы более 6 ммоль/л, которая сочеталась с дислипидемией. Средний уровень глюкозы на момент переключения составил $5,5 \pm 0,85$ ммоль/л, через 48 недель лечения он составил $5,15 \pm 0,92$ ммоль/л ($p = 0,051$). Достоверных различий в динамике уровня глюкозы через 48 недель лечения получено не было, хотя и наблюдалась некоторая тенденция к его снижению (рис. 7).

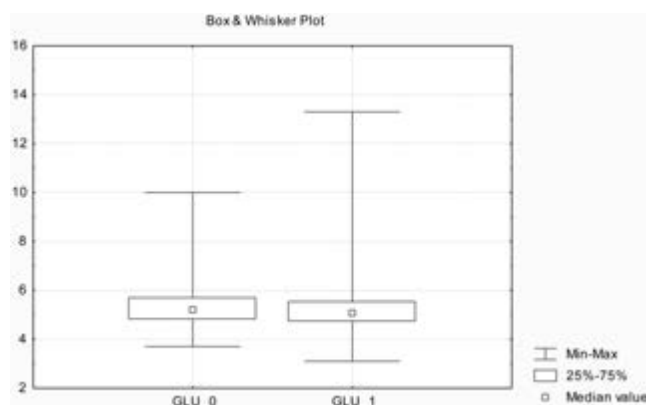


Рис. 7. Изменение уровня глюкозы (ммоль/л) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й неделе лечения ($p = 0,051$)

Учитывая тот факт, что при применении некоторых АРВП может снижаться выделительная функция почек, нами была проанализирована скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На момент переключения средняя СКФ была $103,91 \pm 30,46$ мл/мин, через 48 недель лечения она составила $105,8 \pm 29,8$ мл/мин ($p = 0,075$) (рис. 8).

У 45 пациентов (15,1%) причиной переключения явилась нейротоксичность при приеме EFV. Переход на ETV привел к статистически значимому уменьшению таких нежелательных явлений, как бессонница, аномальные сновидения и нервозность ($p < 0,05$).



Рис. 8. Изменение уровня СКФ (мл/мин) относительно исходного при применении ETV-содержащих схем на 48-й недели лечения ($p=0,075$)

Увеличение массы тела и ожирение среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), является серьезной проблемой, которая часто возникает после начала антиретровирусной терапии и может усугубляться при применении ИИ, тенофовир алафенамид (ТАФ). Поэтому нас интересовала динамика индекса массы тела (ИМТ) после переключения на ETV-содержащие схемы. ИМТ на момент переключения на ETV-содержащие схемы в среднем составлял $24,07 \pm 4,07$ ($16,8 - 40,15$), а через 48 недель ИМТ — $24,2 \pm 4,05$ ($17,18 - 40,53$) ($p=0,347$) (рис. 9). Нами была проведена стратификация пациентов по ИМТ, чтобы проанализировать изменение массы тела в зависимости от его исходного значения. В группе пациентов с исходным весом ниже нормы (ИМТ $<18,5$) у 80% произошло увеличение веса, что свидетельствует о положительной динамике, в группе пациентов с ожирением (ИМТ >30) у трети пациентов вес уменьшился. Однако среднее значение ИМТ не изменилось.

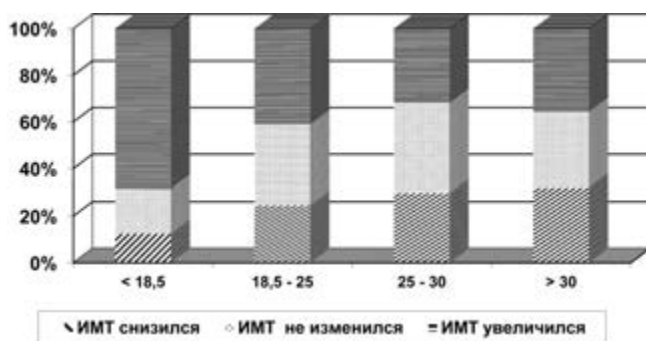


Рис. 9. Динамика ИМТ в различных группах

На момент переключения у 68 (22,7%) пациентов РНК ВИЧ не была подавлена (рис. 10). Однако лишь у 26 человек (8,7%) причиной вирусологической неэффективности явилась сформировавшаяся лекарственная устойчивость ВИЧ, в остальных

случаях имело место нарушение приема препаратов и их прерывание из-за нежелательных явлений.

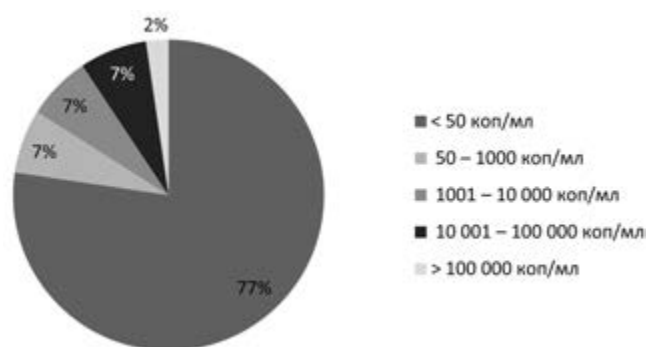


Рис. 10. Уровень РНК ВИЧ на момент переключения на ETV-содержащие схемы

Особый интерес представляет группа пациентов (26 человек), у которых была диагностирована резистентность ВИЧ. Данная группа пациентов состояла из 8 мужчин и 18 женщин, из которых у половины (13 человек) ВИЧ-инфекция находится на стадии 4В и имелся большой опыт АРТ. Возраст пациентов колебался от 26 до 68 лет, медиана возраста — 38 лет. 5 человек постоянно принимали сопутствующую терапию.

Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ были разнообразны и принадлежали к различным классам препаратов (табл. 2).

Основным преимуществом ETV по сравнению с ННИОТ первого поколения является его активность против многих устойчивых к ННИОТ вариантов вируса [13]. Поэтому наибольший интерес представляют пациенты, у которых были выявлены мутации к группе ННИОТ (табл. 3). Таких пациентов было 6 человек — 4 мужчины и 2 женщины.

У всех пациентов этой подгруппы мутации ЛУ ВИЧ группы ННИОТ сочетались с мутациями к классу НИОТ. 4 из них имели мутацию K65R, которая подвергается селекционному отбору на фоне схем с TDF, ABC, d4T, ddI и снижает чувствительность ко всем НИОТ, кроме AZT, что значительно сокращает возможности дальнейшего применения схем на основе НИОТ [16], особенно при невозможности назначить AZT при анемии. Эффективность ETV в комбинации с DRV /г у пациентов, принимавших ННИОТ, была продемонстрирована в исследованиях DUET [17,18] Именно поэтому 4 пациентам ETV был назначен в сочетании с DRV/r. Кроме того, было доказано что добавление ETV к схеме, содержащей DRV /г и НИОТ, не приводит к избыточному увеличению липидных параметров [19]. На 48-й неделе лечения у всех пациентов с диагностированной ЛУ ВИЧ вирусемия подавлена (<50 коп/мл).

Таблица 2

Частота встречаемости мутаций резистентности ВИЧ к различным классам АРВП

НИОТ	n	ИП	n	ННИОТ	n
M184V	13	L74LV	2	K103N	1
M41L	1	A71V	1	K101E	2
T215F	1	I50L	1	G190GS	3
K65R	5	V82A	2	Y181C	1
D67DN	1	I54V	1	P225H	1
K219E	2	M46I	1	V106A	1
Q151M	1				
Y115F	2				
F116Y	2				
K219E	1				

Таблица 3

Группа пациентов с мутациями ЛУ к классу ННИОТ

№	Пол	Путь инфицирования	Стадия ВИЧ-инфекции	Схема предыдущая	CD4-лимфоцит, кл/мкл	РНК ВИЧ, коп/мл	Мутации ЛУ ВИЧ	Схема с ETV
1	М	в/в	4В	AZT/3TC + NVP	220	1129	K65R, V106A	RAL + ETV + DRV/r
2	Ж	в/в	4А	DDI, 3TC, EFV, LPV/r	253	3101	F116I, K65R, K103N	3TC + LPV/r + ETR
3	Ж	в/в	4А	ddI, фAZT, 3TC, EFV, LPV/r	354	2001	M184V, P225H, K103N	Ф-AZT + 3TC 300 + ETR
4	М	в/в	4Б	AZT, ABC, 3TC, EFV, RAL	401	1238	M184 V, K219E, A62V, K101E, G190GS, Y181C	TDF + DRV/r 1200/200 + ETR
5	М	пол	4В	AZT, TDF 3TC, EFV	45	243000	D67DN, K65R, K101E, G190GS, Y115F	3TC + DRV/r 1200/200 мг + ETR
6	М	пол	4В	TDF, 3TC, EFV	100	100000	K65R, G190GS	DTG 50 мг + DRV/r 1200/200 мг + ETR

Выводы

1. ETV продемонстрировал высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность у пациентов с опытом лечения в реальной клинической практике. Доля пациентов с вирусологической супрессией менее 50 коп/мл составила 83% против 77,3% на момент переключения ($p < 0,005$). Доля пациентов, имеющих уровень CD4⁺-лимфоцитов более 500 кл/мкл, возросла с 40,3% до 58%, а доля пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл, уменьшилась более чем в 2 раза с 13% до 6% ($p < 0,005$).

2. ETV продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность: отсутствие побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, хороший профиль безопасности для печени, липидов, желудочно-кишечного тракта. Не было пациентов, прекративших прием ETV из-за

нежелательных явлений или плохой переносимости.

3. Схемы, содержащие ETV, из-за своего генетического барьера оказались эффективны у пациентов с лекарственной устойчивостью ВИЧ.

Литература

1. Клинические рекомендации МЗ РФ «ВИЧ-инфекция у взрослых», 2020 г.
2. US Food and Drug Administration. Etravirine. [accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187). Accessed August 2, 2021.
3. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47(10):2550 – 2560.
4. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor

active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(12):4680–4686.

5. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

6. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antiviral Therapy*. 2010;15(7):1045–1052.

7. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, de Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(9):561–574.

8. C. Scott, N. Khatib, M. Bower, B. G. Gazzard, and M. Nelson, "Etravirine use in clinical practice: 48-week data from a single-centre cohort," *Journal of the International AIDS Society*, vol. 11, supplement 1, article P49, 2008.

9. P. Echeverria, A. Bonjoch, J. Puig et al., "Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-infected subjects with viral suppression (ETRA-SWITCH STUDY)," in *Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC '11)*, September 2011.

10. P. Monteiro, I. Perez, M. Laguno et al., "Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no. 3, pp. 742–748, 2014.

11. R. Calin, L. Paris, A. Simon et al., "Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy," *Antiviral Therapy*, vol. 17, no. 8, pp. 1601–1604, 2012.

12 S. Nozza, L. Galli, F. Visco et al., "Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience," *AIDS*, vol. 24, no. 6, pp. 924–928, 2010.

13. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503–514.

14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) *JAMA*. 1986;256(20):2823–2828

15. Barragan P, Fisac C, Podzamczar D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Rev*. 2006;8(4):191–203

16. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, Hellmann NS and Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003.

17. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:29–38.

18. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2007;370:39–48

19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients:

pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

References

1. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "HIV infection in adults", 2020

2. US Food and Drug Administration. Etravirine. accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022187. Accessed August 2, 2021.

3. Das K, Clark AD, Jr., Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2004;47(10):2550–2560.

4. Andries K, Azijn H, Thielemans T, et al. TMC125, a novel next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor active against nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(12):4680–4686.

5. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS*. 2009;23(17):2289–2300.

6. Katlama C, Clotet B, Mills A, et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antiviral Therapy*. 2010;15(7):1045–1052.

7. Schöller-Gyüre M, Kakuda TN, Raoof A, de Smedt G, Hoetelmans RMW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(9):561–574.

8. C. Scott, N. Khatib, M. Bower, B. G. Gazzard, and M. Nelson, "Etravirine use in clinical practice: 48-week data from a single-centre cohort" *Journal of the International AIDS Society*, vol. 11, supplement 1, article P49, 2008.

9. P. Echeverria, A. Bonjoch, J. Puig et al., "Pilot study to assess the efficacy and safety of switching protease inhibitor to once-daily etravirine in HIV-infected subjects with viral suppression (ETRA-SWITCH STUDY)," in *Proceedings of the International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC '11)*, September 2011.

10. P. Monteiro, I. Perez, M. Laguno et al., "Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no. 3, pp. 742–748, 2014.

11. R. Calin, L. Paris, A. Simon et al., "Dual raltegravir/etravirine combination in virologically suppressed HIV-1-infected patients on antiretroviral therapy," *Antiviral Therapy*, vol. 17, no. 8, pp. 1601–1604, 2012.

12 S. Nozza, L. Galli, F. Visco et al., "Raltegravir, maraviroc, etravirine: an effective protease inhibitor and nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing regimen for salvage therapy in HIV-infected patients with triple-class experience," *AIDS*, vol. 24, no. 6, pp. 924–928, 2010.

13. Vingerhoets J, Tambuyzer L, Azijn H, et al. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies. *AIDS*. 2010;24:503–514.

14. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT) *JAMA*. 1986;256(20):2823–2828

15. Barragan P, Fisac C, Podzamczek D. Switching strategies to improve lipid profile and morphologic changes. *AIDS Rev.* 2006;8(4):191–203
16. Whitcomb JM, Parkin NT, Chappey C, Hellmann NS and Petropoulos CJ. Broad nucleoside reverse-transcriptase inhibitor cross-resistance in human immunodeficiency virus type 1 clinical isolates. *J Infect Dis* 2003.
17. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29-38.
18. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39-48
19. Katlama C, Haubrich R, Lalezari J, et al. Efficacy and safety of etravirine in treatment-experienced, HIV-1 patients: pooled 48 week analysis of two randomized, controlled trials. *AIDS.* 2009;23(17):2289–2300.

Авторский коллектив:

Сизова Наталия Владимировна — заместитель по амбулаторно-поликлинической помощи Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8 (812)246-70-68, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8 (812)246-70-58, e-mail : svetlana.majorova11@jandex.ru

Аладина Яна Владимировна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-952-211-78-53, e-mail: yanaaladina@jandex.ru

Денисенко Лада Викторовна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-275-61-93, e-mail: zaches80@jandex.ru

КАЧЕСТВЕННАЯ АРТ ДЛЯ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ



ЭВИПЛЕРА

- Хорошая переносимость, высокая приверженность и эффективность²
- Входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей^{4,5}
- Быстро снижает вирусную нагрузку²
- Полная схема терапии в 1 таблетке в день³



ИНТЕЛЕНС®
(этравирин)

- Обладает хорошей переносимостью, способствуя высокой приверженности^{1,6}
- Входит в клинические рекомендации для терапии ВИЧ-инфекции у взрослых и детей^{4,5}
- Быстро снижает вирусную нагрузку¹

1. Girard P-M, et al. Pooled week 96 results of the phase III SU27-1 and SU27-2 trials of darunavir: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest HIV Medicine. 2012; 13: 427-435. DOI: 10.1111/j.1468-2893.2012.00994.x; 2. Cohen C.J., Molina J.M., Cassuto L, et al. Week 96 efficacy and safety of raltegravir in treatment-naïve HIV-1 patients in the Phase III randomized trial, A052351. 27,830-850. 1 (Вспомогательные исследования применения ралтегравира при лечении ВИЧ). 2010; 11: 3023204. 4 Клинические исследования: BPI-инфекция у взрослых. 2020; 5. Клинические исследования: BPI P-0. BPI-инфекция у взрослых. 2020; 6. Клинические исследования: A052351. 2020; 13(4): 168-77.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Алтепекс®

[illegible]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинтева

[illegible]

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Перед использованием ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.
СР 10884

ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

Janssen | PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 6 А И В ТИПОВ У ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.В. Голева¹, И.В. Бабаченко¹, Е.В. Шарипова¹, Е.А. Мурина¹, Ю.А. Эйсмонт¹, Р.С. Калинин¹, А.Б. Чухловин^{1,2}, З.А. Осипова¹, А.Л. Мукомолова¹, А.В. Крылов¹, О.С. Глотов¹

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

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

Diagnostic markers of betaherpesvirus 6 infection of A and B types in children with respiratory diseases

O.V. Goleva¹, I.V. Babachenko¹, E.V. Sharipova¹, E.A. Murina¹, Yu.A. Eismont¹, R.S. Kalinin¹, A.B. Chukhlovina^{1,2}, Z.A. Osipova¹, A.L. Mukomolova¹, A.V. Krylov¹, O.S. Glotov¹

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

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

Резюме

Цель: выявить частоту инфицирования различными вариантами бета-герпес-вируса 6 типа А/В у детей с клиникой острого респираторного заболевания при тестировании в крови ДНК бета-герпес-вируса 6 типа и уточнить особенности диагностических маркеров при моно- и сочетанном герпес-вирусном инфицировании.

Материалы и методы: проведен анализ клинико-лабораторных данных 71 пациента с анамнезом рекуррентных респираторных заболеваний или подозрением на внезапную экзантему. Дети были госпитализированы в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней с симптомами острого респираторного заболевания и выявлением в крови ДНК бета-герпес-вируса 6 типа. Лабораторное обследование включало молекулярно-биологические методы тестирования на группу респираторных и герпес-вирусов, а также серологические методы определения противовирусных антител.

Результаты: у пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции или внезапной экзантемой и наличием ДНК бета-герпес-вируса 6 в крови, маркеры респираторных вирусов в мазках из носоглотки выявлены у 24 % больных, вирусно-бактериальная инфекция была диагностирована в 21,1 % случаев у больных с осложненным течением заболевания. В 40,8 % случаев регистрировалась сочетанная инфекция, вызванная бета-герпес-вирусом 6 типа и вирусом Эпштейна — Барр. В 99 % случаев пациенты были инфицированы бета-герпес-вирусом человека 6В; в 1 % случаев — бета-герпес-вирусом человека 6А. 1 пациент характеризовался постоянным выделением бета-герпес-вируса 6А из крови и соскоба ротоглотки в неизменных концентрациях вне зависимости от полученного лечения и остроты заболевания.

Выводы: в 99 % случаев в крови пациентов выявлялись бета-герпес-вирус человека 6В и в 1 % случаев — 6А. При сочетанном инфицировании герпес-вирусами чаще выявлялась инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр, с маркерами острого периода или реактивации. У пациента с подтвержденным бета-герпес-вирусом 6А

Abstract

Objective: to reveal the prevalence of infection by various variants of betaherpesvirus 6 A/B types in children with clinical manifestations of acute respiratory disease in case of betaherpesvirus 6 type DNA identification in the blood and to specify the features of diagnostic markers during mono- and mixed herpesvirus infection.

Materials and methods: there was made the analysis of clinical and laboratory data of 71 patients with the medical history of recurrent respiratory diseases or suspicion about exanthem subitum, hospitalized to Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases with the symptoms of acute respiratory disease and betaherpesvirus 6 type DNA identification in the blood. Laboratory investigation included molecular and biological methods of respiratory group and herpesviruses identification, as well as serological methods of antiviral antibodies identification.

Results: among the patients hospitalized with clinical manifestations of acute respiratory infection or exanthem subitum and presence of betaherpesvirus 6 DNA in the blood, 24,0 % of the patients had the markers of respiratory viruses in swabs taken from nasopharynx, 21,1 % of the cases were diagnosed as viral-bacterial infection in the patients with a complicated course of the disease. 40,8 % of the cases were registered as a mixed infection caused by betaherpesvirus 6 and Epstein-Barr virus. In 99 % of the cases the patients were infected by human betaherpesvirus 6B; and in 1 % of the cases - by human betaherpesvirus 6 A. One patient was characterized by a constant isolation of betaherpesvirus 6 A from his blood and oropharynx scrape in invariable concentration without any dependence on the administered treatment and the disease acuity.

Conclusions: betaherpesvirus 6 B was isolated in the blood of the patients in 99 % of the cases, and 6 A — in 1 % of the cases. The infection caused by Epstein-Barr virus was revealed more often in case of mixed infection by herpesviruses, with the markers of acute period or reactivation. The patient with confirmed betaherpesvirus 6 A had invariable virus load in his blood and oropharynx scrape that is likely to be connected with the virus genome integration in human cell DNA without provoking pathology.

вирусная нагрузка в крови и соскобах ротоглотки была неизменной, что, вероятно, связано с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, не вызывающей патологии.

Ключевые слова: бета-герпес-вирус 6 А/В, сочетанное инфицирование, диагностика, хромосомная интеграция бета-герпес-вируса 6 типа.

Введение

Многочисленные исследования показали, что ВГЧ-6 может быть причиной развития таких заболеваний, как энцефалит, энцефаломиелит, лихорадка с судорожным синдромом, инфекционный мононуклеоз, внезапная экзантема [1, 2]. По данным литературы, первичное инфицирование ВГЧ-6 происходит у детей до 3 лет, при этом пик заболеваемости приходится на возраст от 7 до 13 месяцев; 95% взрослого населения имеют антитела против ВГЧ-6 [3, 4]. Элиминации вируса после перенесенной первичной инфекции не происходит; он пожизненно сохраняется в клетках и тканях организма [5]. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) имеет два генотипа ВГЧ-6А и ВГЧ-6В (HHV-6А, HHV-6В), отличающихся как специфическими генетическими, так и фенотипическими свойствами [6]. С 2012 г. вирус определен как бета-герпес-вирус человека 6 А и 6 В [7]. Последовательности нуклеотидов в геноме ВГЧ-6А и ВГЧ-6В гомологичны на 75–95% в зависимости от сравниваемого генома, хотя есть данные о различиях в некоторых нуклеотидных последовательностях, достигающих 30% [8, 9]. Имеются сведения о географической зависимости распространения генотипов ВГЧ-6; возможно их совместное циркулирование в пределах одной территории [10]. Однако частота распространения генотипов ВГЧ-6 в РФ до настоящего времени точно не установлена в связи со сложностью их выявления в рутинной практике. В работах отечественных и иностранных исследователей последних лет встречаются противоречивые данные о регистрации бета-герпес-вируса 6 А/В в человеческой популяции [11, 12]. Проведение дальнейших исследований по выявлению их циркуляции у детей с различными заболеваниями, в том числе органов дыхания, актуально и поможет установить этиологическую связь ВГЧ-6 с различными нозологическими вариантами острых респираторных инфекций (ОРИ) для обоснования целесообразности противовирусной терапии.

При острых респираторных заболеваниях у детей старших возрастных групп часто регистрируются сочетанные герпес-вирусные инфекции [13, 14]. Существуют также данные о триггерном действии ВГЧ-6 на реактивацию вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), что может усугублять степень тяжести

Key words: *Betaherpesvirus 6 A/B, mixed infection, diagnostics, chromosomal integration of betaherpesvirus 6 type.*

заболевания, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями [15].

В 1993 г. был установлен факт интеграции полноразмерного генома бетагерпес-вируса 6 А/В в ДНК мононуклеарных клеток периферической крови, что определило название хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, СИННВ-6) [6]. ХиВГЧ-6 способен к реактивации не только в крови, но и, например, в тканях сердца, обуславливая развитие кардиологической патологии [16]. Единичные случаи выявления хиВГЧ-6 в России и за рубежом требуют дополнительного изучения и выяснения его роли в развитии заболевания.

Современные научные исследования в области изучения герпес-вирусных инфекций базируются на новых диагностических подходах, активно включающих в том числе методы молекулярной биологии и генетики, что позволяет расшифровывать механизмы, определять активность инфекционного процесса и прогнозировать возможность развития тяжелых и осложненных форм заболевания [17]. Изучение моно- и сочетанных инфекций, вызванных ВГЧ-6, с применением расширенного спектра диагностических методов для анализа количественных характеристик, генотипов и особенностей развития специфического иммунного ответа организма является чрезвычайно актуальным, так как способствует совершенствованию диагностического алгоритма с целью правильной постановки диагноза и применения адекватной этиотропной терапии.

Цель исследования — выявить частоту инфицирования различными вариантами бетагерпес-вирусов 6 типа (А и В) детей с клиникой острого респираторного заболевания при выявлении у них в крови ДНК ВГЧ-6 и уточнить особенности диагностических маркеров при моно- и сочетанном герпес-вирусном инфицировании.

Материалы и методы

В анализируемую группу был включен 71 пациент в возрасте от 7 месяцев до 16 лет, госпитализированный в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период с октября 2018 г. по февраль 2019 г. по поводу острой респираторной инфекции в связи с жалобами на лихорадку, интоксикацию, различные проявления катарального синдрома, при

выявлении в крови ДНК ВГЧ-6 в остром периоде болезни. По возрастной структуре установлено абсолютное преобладание детей раннего и дошкольного возраста (48% — дети до 3 лет; 42% — от 3 до 7 лет); пациенты старше 7 лет составили 10%. Распределение детей по полу было равномерным: 32 мальчика и 39 девочек. Структура клинических диагнозов при поступлении в стационар была разнообразной. У 49 человек (69%) был зарегистрирован острый ринофарингит; у 7 человек (9,8%) была заподозрена вирусно-бактериальная инфекция в связи с развитием гнойных осложнений ОРИ (острый гнойный отит, синусит); у 6 человек (8,5%) — инфекционный мононуклеоз, у 3 человек (4,2%) — обструктивный бронхит, у 4 человек (5,6%) — тонзиллит и у 2 человек (2,8%) — пневмония.

Всех пациентов обследовали на группу респираторных вирусов в мазках из нижних носовых ходов методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Influenzavirus A/B-FL» и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Тест-системы обеспечивали выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот (НК) гриппа А и гриппа В и других возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1 — 4 типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Показанием для исследования крови на ВГЧ-6 у больных с ОРИ были рекуррентные респираторные заболевания в анамнезе, подозрение на внезапную экзантему или скудные проявления катарального синдрома на фоне фебрильной лихорадки и периферической лимфаденопатии, что позволяло заподозрить наличие герпес-вирусной инфекции. К больным с рекуррентными инфекциями, включенными в группу исследования, относили детей часто (более 6 раз в год) и длительно болеющих острыми респираторными инфекциями за счет развития осложнений. В России этот контингент детей относят к группе часто и длительно болеющих (ЧДБ) [18], в ряде других стран (Великобритания, США) при заболевании ОРИ детей в возрасте от 1 до 3 лет более 8 раз в год используют термин «Рекуррентные инфекции» [19], который в настоящее время в России применяют в отношении детей из группы ЧДБ. Рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет, как было показано ранее, в 75% случаев ассоциированы с активной герпес-вирусной инфекцией [20], что явилось обоснованием включения их в исследование. Дальнейшему углубленному обследованию и включению в анализ подлежали паци-

енты, у которых в крови выявляли ДНК ВГЧ-6.

У пациентов, включенных в группу обследования, дополнительно отбирали мазки-соскобы со слизистой ротоглотки для молекулярно-генетического исследования, а также проводили серологическое обследование на антитела к герпес-вирусам 4, 5 и 6 типов.

Выявление ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, Россия). Результаты определения вирусной нагрузки ВГЧ-6 в исследуемых биоматериалах регистрировались в диапазоне 22 — 38 циклов и выражались в геном-эквиваленте в 1 миллилитре (ГЭ/мл). Диагностически значимыми были результаты в диапазоне 35 циклов (10^3 — 10^4 ГЭ/мл). Для выделения ДНК использовали венозную кровь, помещенную в пробирки К2-ЭДТА для взятия образцов крови. Соскоб со слизистой ротоглотки помещали в транспортную среду — «Транспортная среда с муколитиком (ТСМ)» производства ИЛС (Москва, Россия). ДНК из венозной крови выделяли на автоматической станции для очистки нуклеиновых кислот MagNa Pure (Roche, Switzerland) с использованием стандартного метода пробоподготовки. Очистка материала из мазка-соскоба ротоглотки проводилась с помощью набора для выделения «РеалБест экстракция 100» (Вектор-Бест, Новосибирск, Россия). Все протоколы подготовки образцов и их выделения были выполнены согласно инструкциям производителей. Контроль выделения осуществлялся с помощью спектрофотометра NanoStar (BMG, Германия); количественную оценку выделенного материала проводили на флуориметре Quantus («Promega», USA).

Кроме стандартных диагностических обследований, проводилось типирование ВГЧ-6. Для идентификации генотипов вирусов использовались праймеры, описанные в работе Gravel A., Sinnett D., Flamand L. (2013) [16]. Праймеры были проверены на специфичность с помощью BLAST NCBI.

HHV6 A/B FP: 5'- GACAATCACATGCCTGGA-TAATG-3'

HHV-6A RP, 5'- TGGTAATGTAATTGTGTGTTG-TTTTA-3';

HHV-6B RP, 5'- TGGTAATGTAAGTGTGCGTTA-TTTTC-3';

HHV6 probe, 5'-FAM- AGCAGCTGGCGAAAGC-TGTGC-TAMRA-3'.

Для проверки качества и наличия ДНК в выделенном образце использовался стандартный клеточный ген GAPDH (Gravel A, Sinnett D, Flamand L, 2013). Амплификацию проводили на SFX-96 («BioRad», USA) с помощью набора «Евроген»: «Готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS».

Выявление антител IgM и IgG класса к герпес-вирусам выполнялось с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США). Результат представлен коэффициентом позитивности (КП), выраженным в условных единицах (у.е.) согласно инструкции фирмы изготовителя тест-системы.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ SPSS.

Результаты и обсуждение

Результаты этиологической диагностики показали, что маркеры респираторных вирусов выявлены лишь у 24,0% больных: ДНК аденовирусов — у 10 пациентов, бокавируса — у одного; РНК парагриппа — у 1 и риновирусов — у 5 детей. Вирусно-бактериальная инфекция диагностирована у 15 (21,1%) госпитализированных детей: у 3 — острая внебольничная пневмония, причем у пациента с бокавирусной инфекцией — осложненная ателектазом и дыхательной недостаточностью 1 степени; у 4 — острый гнойный отит, у 1 — менингококковый назофарингит, у 2 — респираторный микоплазмоз верхних дыхательных путей; у 5 детей на фоне ОРИ выявлена инфекция мочевыделительных путей. Носительство *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке установлено у 2 пациентов, *Staphylococcus aureus* — у 10 человек.

В 40,8% случаев у детей анализируемой группы регистрировалась сочетанная ВЭБ и ВГЧ-6 инфекция.

Характерная для детей раннего возраста форма ВГЧ-6 инфекции, в своем дебюте нередко напоминающая ОРИ со скудным катаральным синдромом и клинически проявляющаяся внезапным появлением сыпи на 3–5-е сутки от начала заболевания на фоне резкой нормализации температуры тела

(внезапная экзантема), зарегистрирована в 17% случаев (у 12 человек). У 83% обследованных детей (59 человек) синдром экзантемы отсутствовал.

Анализ характера лихорадки у обследованных пациентов и маркеров ВГЧ-6-инфекции представлен в таблице 1.

Внезапная экзантема у детей характеризовалась преимущественно фебрильной лихорадкой, наличием ДНК ВГЧ-6 в крови в 100% случаев; в 25% случаев ДНК ВГЧ-6 выявлялась в соскобах из ротоглотки. Антитела IgG класса были в низких концентрациях у всех обследованных пациентов этой группы.

Таким образом, наличие ДНК ВГЧ-6 при низкой концентрации IgG антител, редкое выделение ДНК вируса в соскобах из ротоглотки, наличие экзантемы может характеризовать первичную острую ВГЧ-6 инфекцию.

При безэкзантемной форме фебрильная и субфебрильная лихорадка была зарегистрирована только у 35% пациентов. В 65% случаев у детей с рекуррентными респираторными инфекциями кратковременные подъемы температуры отмечались на догоспитальном этапе, в стационаре заболевание протекало при нормальной температуре тела. При 100% выделении ДНК ВГЧ-6 в крови в 58% случаев ДНК ВГЧ-6 выявляли в соскобах из ротоглотки. Превалировали антитела IgG класса в высоких концентрациях. Клинические и лабораторные данные, доказывающие давнее инфицирование ВГЧ-6, позволили сделать вывод о том, что у второй группы пациентов респираторная инфекция могла быть этиологически связана с ВГЧ-6 или респираторные вирусы обусловили реактивацию герпес-вируса.

Дополнительно были проанализированы результаты обследования пациентов с ОРИ, у которых при этиологической верификации диагноза была подтверждена сочетанная инфекция, вызванная ВЭБ и ВГЧ-6. В крови у этих детей, наряду с ДНК ВГЧ-6, выявлена ДНК ВЭБ. При анализе серологических маркеров было установлено пре-

Таблица 1

Характеристика лихорадки на стационарном этапе наблюдения и вирусологические маркеры ВГЧ-6 инфекции в зависимости от наличия синдрома экзантемы

Показатели		Экзантемная форма (n = 12)		Безэкзантемная форма (n = 59)	
		Абс.	%	Абс.	%
Выраженность лихорадки	Фебрильная	10	80	12	20
	Субфебрильная	2	20	9	15
	Отсутствие лихорадки	0	—	38	65
ДНК ВГЧ-6	Кровь	12	100	59	100
	Соскоб	3	25	34	58
IgG ВГЧ-6	КП ≤ 3.0	12	100	22	37
	КП ≥ 3.0	0	—	37	63

валирование высоких концентраций поздних IgG антител к ВЭБ (к ядерному и капсидному антигенам) на фоне низких концентраций иммуноглобулинов острого периода заболевания (IgM VCA и IgG EA), что характеризовало реактивацию ВЭБ на фоне давнего инфицирования. О концентрации иммуноглобулинов судили по коэффициенту позитивности (КП). Так, средние значения КП IgM VCA и IgG EA составили $1,8 \pm 0,2$ (у.е.) и $2,8 \pm 0,3$ (у.е.) соответственно; средние значения КП антител позднего периода инфекционного процесса (IgG NA, IgG VCA) превышали КП антител острого периода заболевания в 3–5 раз (табл. 2).

При сопоставлении результатов выявления ДНК ВЭБ с циркуляцией антител против ВЭБ в крови отмечена прямая сильная значимая корреляция с антителами Ig M (VCA) и IgG (VCA), что может указывать на острый период или реакти-

зацию ВЭБ-инфекции у обследуемых пациентов (табл. 3).

При проведении генотипирования ВГЧ-6 у обследуемых пациентов было выявлено превалирование генотипа В. Так, у 70 детей в крови обнаружен ВГЧ-6 генотипа В (99%); у 1 ребенка – ВГЧ-6 генотипа А (1%).

Особое внимание привлек к себе случай выявления ВГЧ-6А у пациента из обследуемой группы. Ребенок С.А., 6 лет был госпитализирован вместе со своим братом С.Т., 4 лет, 11.12.2018 г. с диагнозом: «ОРИ, острый ринофарингит, тонзиллит, средней степени тяжести». При обследовании в первые дни поступления детей в стационар были получены лабораторные данные, представленные в таблице 4.

Маркеров острых респираторных вирусов в мазках со слизистой ротоглотки методом ПЦР,

Таблица 2

Серологические маркеры ВЭБ-инфекции при сочетанном инфицировании пациентов с ВГЧ-6 (n=29)

Серологические маркеры ВЭБ	Количество пациентов, n	КП*, у.е. M + m
IgM (VCA)	24	$1,8 \pm 0,2$
IgG (EA)	26	$2,8 \pm 0,3$
IgG (NA)	22	$10,2 \pm 0,5$
IgG (VCA)	29	$10,1 \pm 0,9$

* – коэффициент позитивности

Таблица 3

Корреляционная зависимость наличия ДНК ВЭБ в крови и разных классов специфических антител у пациентов с ОРИ и ВГЧ-6 инфекцией

Показатели	IgM VCA	IgG EA	IgG NA	IgG VCA
r Пирсона	0,551**	0,397*	0,371*	0,713**
n	24	26	22	29

** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Маркеры герпес-вирусных инфекций при поступлении в стационар

Биоматериал	Маркеры ГВИ	Результаты обследования пациентов	
		С.Т., 4 года	С.А., 6 лет
Кровь	ДНК ВЭБ	Положительно	Положительно
	IgG (VCA) ВЭБ	Положительно	Положительно
Кровь	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	10^{5*}
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	10^{4*}
Кровь	ДНК ВГЧ-6В	10^{3*}	Отрицательно
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6В	10^{4*}	Отрицательно
Кровь	IgG ВГЧ-6	Отрицательно	$6,9^{**}$

* – ГЭ/мл;

** – КП (у.е.).

а также бактериальных инфекций не обнаружили. На основании выявления лабораторных маркеров диагностирована «Герпес-вирусная инфекция сочетанной этиологии (ВГЧ-6 + ВЭБ), острый ринофарингит средней тяжести». У обоих пациентов в крови обнаружена ДНК ВГЧ-6 и ВЭБ. Положительное тестирование ДНК ВЭБ в крови на фоне циркуляции поздних иммуноглобулинов IgG класса к капсидному антигену ВЭБ, которые синтезируются не ранее 3–4-й недели заболевания и сохраняются пожизненно, доказывало реактивацию вируса в организме. ДНК цитомегаловируса и антител к нему у пациентов не выявлено. Генотипирование ВГЧ-6 в крови и соскобе ротоглотки подтвердило наличие у ребенка С.А., 6 лет, ВГЧ-6 типа А в диагностической концентрации; у ребенка С.Т., 4 лет, — ВГЧ-6 типа В также в диагностической концентрации. Обращало на себя внимание, что у ребенка С.Т., 4 лет, в крови отсутствовали антитела к ВГЧ-6, что могло быть обусловлено ранним периодом острого вирусного процесса, когда антитела еще не синтезируются в диагностических концентрациях, тогда как у пациента 6 лет выявление высоких концентраций антител к ВГЧ-6 (КП=6,9 у.е.) характеризовало давность инфицирования.

Повторное обследование наблюдаемых пациентов было проведено на контрольном осмотре 14.08.2019 г. (табл. 5).

При обследовании обоих пациентов через 8 месяцев ДНК ВЭБ в крови не обнаружили. Антитела IgG класса к ВГЧ-6 в крови определяли в диагностических концентрациях, однако у ребенка С.А., 6 лет, в крови и соскобе из ротоглотки регистрировали в динамике сохранение вирусной нагрузки ВГЧ-6А, в то время как у ребенка С.Т., 4 лет, ДНК ВГЧ-6В ни в крови, ни в соскобе не обнаруживали. Оба ребенка на момент повторного обследования были клинически здоровы. Факт постоянного выделения ВГЧ-6А из крови и соскоба ротоглотки у

наблюдаемого пациента может быть связан с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, что требует дальнейшего изучения, наблюдения и обследования в динамике.

Заключение

Таким образом, у пациентов с анамнезом рекуррентных респираторных заболеваний, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ или внезапной экзантемы и наличием ДНК ВГЧ-6 в крови, маркеры респираторных вирусов в мазках из носоглотки выявлены у 24% больных, вирусно-бактериальная инфекция была диагностирована в 21,1% случаев у больных с осложненным течением ОРИ.

В 40,8% случаев регистрировалась сочетанная ВГЧ-6 + ВЭБ инфекция. При сопоставлении результатов выявления ДНК ВЭБ и антител в крови отмечена прямая достоверно значимая корреляция с антителами к капсидному антигену (VCA) ВЭБ (IgM- и IgG-классов), что может указывать на острый период или реактивацию ВЭБ-инфекции у обследуемых.

При проведении генотипирования ВГЧ-6 было выявлено абсолютное превалирование генотипа В. Так, в 99% случаев пациенты были инфицированы бета-герпес-вирусом человека 6В; в 1% случаев — бета-герпес-вирусом человека 6А. Особое внимание привлек случай обнаружения у госпитализированного по поводу острого ринофарингита средней тяжести ребенка 6 лет в крови и соскобе ротоглотки ВГЧ-6А в диагностических концентрациях (10^5 ГЭ/мл и 10^4 ГЭ/мл соответственно) на фоне реактивации инфекции, вызванной ВЭБ. Высокие концентрации антител к ВГЧ-6 (КП=6,9 у.е.) характеризовали давность инфицирования. На повторном контрольном обследовании, проведенном через 8 месяцев, ДНК ВЭБ в крови не обнаруживалась, однако в крови и соскобе из ротоглотки определялась не измененная в динамике вирусная

Таблица 5

Маркеры герпес-вирусных инфекций при повторном обследовании через 8 месяцев

Биоматериал	Маркеры ГВИ	Результаты обследования пациентов	
		С.Т., 4 лет	С.А., 6 лет
Кровь	ДНК ВЭБ	Отрицательно	Отрицательно
Кровь	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	10^{6*}
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6А	Отрицательно	10^{4*}
Кровь	ДНК ВГЧ-6В	Отрицательно	Отрицательно
Соскоб с ротоглотки	ДНК ВГЧ-6В	Отрицательно	Отрицательно
Кровь	IgG ВГЧ-6	5,4**	6,1**

* — ГЭ/мл;

** — КП (у.е.).

нагрузка ВГЧ-6А (10^6 ГЭ/мл и 10^4 ГЭ/мл соответственно) на фоне сохраняющейся на том же уровне циркуляции IgG антител к ВГЧ-6 (КП=6,1 у.е.). На момент повторного обследования ребенок был клинически здоров. Факт постоянного выделения из крови и соскоба ротоглотки ВГЧ-6А у наблюдаемого пациента в неизменных концентрациях может быть связан с интеграцией генома вируса в ДНК клеток человека, не вызывающей патологического процесса, что требует дальнейших углубленных исследований.

Литература

1. Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2004 Apr; 10(4):729-31.
2. Симонова, Е.В. Лимбический энцефалит герпес-вирусной этиологии / Е.В. Симонова [и др.] // Детские инфекции. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 6–13.
3. Симонова, Е.В. Вирус герпеса 6-го типа: роль в поражении нервной системы / Е.В. Симонова [и др.] // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 172–177.
4. Мелехина, Е.В. Течение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей / Е.В. Мелехина [и др.] // Детская больница. — 2013. — № 4. — С. 3–8.
5. Вашура, Л.В. Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника) / Л.В. Вашура, М.С. Савенкова // Лечащий врач. — 2014. — № 11. Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>. [Internet].
6. Luppi M., Marasca R., Barozzi P., et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.* 1993; 40(1): 44–52.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. Available at: — <https://talk.ictvonline.org/>. [Internet]
8. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J Virol*. 1999; 73(10):8053–63.
9. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999; 73(10):8040–52.
10. Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLOS One*, 2014, vol. 9 (3). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328> [Internet].
11. Мелехина, Е.В. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями // Е.В. Мелехина [и др.] // Педиатрия. — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 30–37.
12. Никольский, М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6 типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания / М.А. Никольский [и др.] // Педиатрия им. Сперанского. — 2019. — Т. 98, № 1. — С. 53–56.
13. Мельник, О.В. Патогенез формирования частых респираторных заболеваний у детей с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекцией / О.В. Мельник [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 67–72.
14. Мельник, О.В. Роль вируса Эпштейна-Барр и цитомегаловируса в поражении респираторного тракта у часто болеющих детей / О.В. Мельник, И.В. Бабаченко, А.С. Ле-

вина // Вопросы практической педиатрии. — 2011. — Т. 8, № 3. — С. 30–34.

15. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(2): 313-335.

16. Kühl U., Lassner D, Wallaschek N. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17: 9–19. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.194> [Internet].

17. Суспицын, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям / Е.Н. Суспицын [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 40–47.

18. Корнеева, Л.Н. К вопросу о критериях определения категории «Часто болеющие дети» / Л.Н. Корнеева, Н.А. Казберюк // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXV междунар. науч.-практ. Конф. Новосибирск. СибАК. — 2013. — 11(25). — С. 93–96.

19. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178-82.

20. Левина, А.С. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А.С. Левина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т. 62, № 2. — С. 72–77.

References

1. Denes E, Magy L, Pradeau K, et al. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2004 Apr; 10(4):729-31.
2. Simonova E.V. Detskie infekcii. 2014; 13(4): 6-13.
3. Simonova E.V. *Pediatrics*. 2016; 95(2): 172-177.
4. Melexina E.V. *Detskaya bol'nitsa*. 2013; 4: 3-8.
5. Vashura L.V. *Lechashij vrach*. 2014; 11. Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/11/15436088/>. [Internet].
6. Luppi M., Marasca R., Barozzi P., et al. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.* 1993; 40(1): 44–52.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. Available at: — <https://talk.ictvonline.org/>. [Internet]
8. Isegawa Y, Mukai T, Nakano K, et al. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J Virol* 1999; 73(10):8053–63.
9. Dominguez G, Dambaugh TR, Stamey FR, Dewhurst S, Inoue N, Pellett PE. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J Virol* 1999; 73(10):8040–52.
10. Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLOS One*, 2014, vol. 9 (3). Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092328> [Internet].
11. Melexina E.V. *Pediatrics*. 2016; 95(2): 30–37.
12. Nikol'skij M.A. *Pediatrics im. Speranskogo*. 2019; 98 (1): 53-56.
13. Mel'nik O.V. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (4): 67-72.
14. Mel'nik O.V. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2011; 8(3): 30-34.
15. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28(2): 313-335.
16. Kühl U., Lassner D, Wallaschek N. et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment. *European Journal of Heart Failure* (2015) 17: 9–19. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ejhf.194> [Internet].

17. Suspitsyn, E.N. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 40-47.
18. Korneeva L.N., Kazberyuk N.A. Sovremennaya medicina: aktual'nye voprosy. 2013; 11(25): 93-96. (in Russ.).
19. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection; 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178-82.
20. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii, 2017; 62(2): 72-77. (in Russ.).

Авторский коллектив:

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Шарипова Елена Витальевна — 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

Мурина Елена Александровна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru

Эйсмонт Юрий Александрович — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: y-eis@inbox.ru

Калинин Роман Сергеевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, магистр биологии; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: pancu43@gmail.com

Чухловин Алексей Борисович — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий лабораторией трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Осипова Зинаида Алексеевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: zosipova11@mail.ru

Мукомолова Анна Львовна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: amukomolova@mail.ru

Крылов Андрей Витальевич — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: an.litovchenko@gmail.com

Глотов Олег Сергеевич — заведующий научно-исследовательского отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: olglotov@mail.ru

ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПЕРЕБОЛЕВШИХ И ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ COVID-19

Т.А. Платонова¹, М.С. Скляр¹, А.А. Голубкова^{2,3}, Т.А. Семенов^{4,5}, Е.А. Карбовнича¹, М.А. Чернышев¹, А.В. Воробьев¹, С.С. Смирнова^{6,7}

¹Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Екатеринбург, Россия

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

⁵Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁶Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», Екатеринбург, Россия

⁷Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Assessment of specific T-cell immunity in patients who have been ill and vaccinated against COVID-19

T.A. Platonova¹, M.S. Sklyar¹, A.A. Golubkova^{2,3}, T.A. Semenenko^{4,5}, E.A. Karbovnichaya¹, M.A. Chernyshev¹, A.V. Vorobyov¹, S.S. Smirnova^{6,7}

¹European Medical Center «UMMC-Health», Yekaterinburg, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

⁵First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁶Yekaterinburg Research Institute of Virus Infections of State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector», Yekaterinburg, Russia

⁷Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Резюме

Введение. В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую актуальность приобретают исследования по изучению особенностей формирования иммунного ответа к SARS-CoV-2 у переболевших и вакцинированных. Однако большинство исследований в настоящее время посвящены оценке лишь гуморального звена иммунитета, а его клеточный компонент остается недостаточно изученным.

Цель — оценить особенности формирования и изменений Т-клеточного звена иммунитета у переболевших новой коронавирусной инфекцией и вакцинированных против этого заболевания.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе клинико-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». Оценку специфического Т-клеточного иммунитета проводили с использованием технологии ELISPOT. В процессе исследования был проведен анализ 72 образцов крови сотрудников медицинских организаций, в том числе 26 — от переболевших новой коронавирусной инфекцией, 23 — от интактных по COVID-19 лиц перед вакцинацией и 23 — от тех же сотрудников после прививки («Гам-Ковид-Вак»).

Помимо этого, каждый из участников исследования проходил обследование для определения специфичес-

Abstract

Introduction. In the context of a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19), research on the peculiarities of the formation of an immune response to SARS-CoV-2 in patients who have been ill and vaccinated is of particular relevance. However, most studies are currently devoted to evaluating only the humoral link of immunity, and its cellular component remains insufficiently studied.

The aim of the study was to evaluate the features of the formation and changes of the T-cell link of immunity in patients with a new coronavirus infection and vaccinated against this disease.

Materials and methods. The study was performed on the basis of the clinical and diagnostic laboratory of the European Medical Center "UMMC-Health" LLC. Specific T-cell immunity was evaluated using ELISPOT technology. In the course of the study, 72 blood samples of employees of medical organizations were analyzed, including 26 from those who had a new coronavirus infection, 23 from persons who were intact according to COVID-19 before vaccination and 23 from the same employees after vaccination («Gam-Covid-Vac»).

In addition, each of the study participants was examined to determine specific class G antibodies (IgG) by solid-phase enzyme immunoassay using SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST test systems (manufactured by VECTOR-BEST JSC).

ких антител класса G (IgG) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «БЕКТОР-БЕСТ»).

Результаты и обсуждение. В группе переболевших лиц (26 чел.) Т-лимфоциты, способные специфически реагировать на антигены SARS-CoV-2, были выявлены в 100 % случаев, даже у лиц с элиминацией IgG. Необходимо отметить, что более выраженный ответ был при встрече с М- и N-пептидами, по сравнению с S-белком.

У 22 из 23 интактных по COVID-19 лиц до вакцинации Т-клеточный иммунитет к коронавирусной инфекции отсутствовал, однако у одного сотрудника установлен ответ на 3 белка — М, N, S, что свидетельствует о том, что он ранее уже встречался с вирусом SARS-CoV-2. После вакцинации препаратом «Гам-Ковид-Вак» у 22 (95,6 %) сотрудников выявлен Т-клеточный ответ, при этом у 21 — только на S-белок, а у сотрудника с ранее выявленным иммунным ответом — после прививки сохранился ответ на М-, N-белки практически на том же уровне, а клеточный ответ на S-пептид увеличился вдвое.

Заключение. Таким образом, по итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям формирования специфического Т-клеточного иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции. Полученные данные дают более широкое представление об иммунном ответе при новой коронавирусной инфекции у переболевших и вакцинированных и могут быть использованы в перспективе при планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, Т-клеточный иммунитет, постпрививочный иммунитет, постинфекционный иммунитет, ELISPOT.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) буквально за несколько месяцев мобилизовала здравоохранение всех стран мира, поставив задачи быстрой диагностики, оказания квалифицированной медицинской помощи заболевшим и разработки эффективных средств профилактики. Активное изучение клинических, иммунологических и эпидемиологических особенностей заболевания проводилось во всех государствах [1 — 7].

На сегодняшний день в научной литературе можно встретить достаточно много работ, посвященных оценке гуморального иммунного ответа при COVID-19, особенностей его формирования и продолжительности сохранения [8 — 13]. Однако довольно редко в открытой печати можно найти исследования по изучению специфического клеточного иммунитета при коронавирусной инфекции, что может быть обусловлено трудоемкостью лабораторных исследований, необходимостью специализированного оборудования и оснащения, а также значительными финансовыми затратами [14 — 17].

При этом нельзя исключить, что клеточный иммунитет способен обеспечивать более эффек-

Results and discussion. In the group of patients (26 people), T-lymphocytes capable of specifically reacting to SARS-CoV-2 antigens were detected in 100 % of cases, even in individuals with IgG elimination. It should be noted that the response was more pronounced when meeting with M- and N-peptides, compared with S-protein.

22 out of 23 COVID-19 intact individuals had no T-cell immunity to coronavirus infection before vaccination, but one employee had a response to 3 proteins-M, N, S, which indicates that he had previously encountered the SARS-CoV-2 virus. After vaccination with the drug "Gam-Covid-Vac", 22 (95.6 %) employees revealed a T-cell response, while 21-only to S-protein, and an employee with a previously detected immune response-after vaccination, the response to M-, N-proteins remained almost at the same level, and the cellular response to S-peptide doubled.

Conclusion. Thus, based on the results of the study, important materials were obtained on the peculiarities of the formation of a specific T-cell immune response to a new coronavirus infection. The obtained data provide a broader understanding of the immune response in new coronavirus infection in patients who have been ill and vaccinated and can be used in the future when planning preventive and anti-epidemic measures.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, T-cell immunity, post-vaccination immunity, post-infectious immunity, ELISPOT.

тивную защиту организма от воздействия возбудителя по сравнению с гуморальным. В некоторых работах было показано, что у людей, интактных по COVID-19, может выявляться Т-клеточный ответ на различные белки SARS-CoV-2, что может быть связано с встречей с другими коронавирусами в прошлом и перекрестной иммунологической реактивностью. Однако клиническое значение Т-клеточного иммунного ответа, в том числе у лиц, которые перенесли различные ОРВИ, вызванные коронавирусами, и специфичность этого иммунитета пока недостаточно изучены [18 — 20].

В связи с этим в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции особую актуальность приобретают исследования характера иммунного ответа к SARS-CoV-2 как у переболевших, так и у вакцинированных лиц, с отдельным акцентом на оценку клеточного звена иммунитета, что имеет важное значение для решения научных и практических задач здравоохранения во всем мире.

Цель исследования — оценить особенности формирования и изменений Т-клеточного звена иммунитета у переболевших новой коронавирус-

ной инфекцией и вакцинированных против этого заболевания.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе клинко-диагностической лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье». Оценку специфического Т-клеточного иммунитета проводили с использованием технологии ELISPOT. Исследование предполагало определение Т-лимфоцитов, способных специфически реагировать и вырабатывать интерферон-гамма при встрече с пептидами SARS-CoV-2.

Для исследования применяли стрипованные 96-луночные планшеты с мембранным дном ImmunoSpot System T-cell single-color enzymatic HU INF-g, покрытые моноклональными антителами к человеческому гамма-интерферону (производитель CTL, США). Мононуклеары, выделенные из гепаринизированной крови, в количестве 300 000 клеток на лунку (100 мкл готовой суспензии) стимулировали антигенами SARS-CoV-2. Для стимуляции использовали PepTivator SARS-CoV-2 Prot_M, Prot_N, Prot_S (производитель Miltenyi Biotec, Германия), в конечной концентрации 1 мкг пептида/мл. Фитогемагглютинин (РНА, 5 мкг/мл, ПанЭко) и среду CTL Medium использовали в качестве положительного и отрицательного контроля соответственно. Все эксперименты проводились в дублях. Планшеты инкубировались 20–24 ч при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO₂.

Далее после нескольких отмывок в каждую лунку последовательно добавляли биотинилированные антитела к человеческому интерферону-гамма, стрептавидин, конъюгированный со щелочной фосфатазой и хромоген/субстрат, строго соблюдая время инкубации на каждом этапе (согласно инструкции). Затем планшеты промывали под проточной водой и оставляли на ночь при комнатной температуре.

Для подсчета спотов использовали анализатор активации клеток иммунной системы ImmunoSpot Servis 6 TATC Alfa ELISPOT Analyzer (производитель CTL, США). Учитывали образцы, где в лунке с отрицательным контролем было не более 5 спотов, а в лунке с положительным контролем не менее 500 спотов. Результат для каждого антигена считался как среднее количество спотов (из двух лунок) за вычетом количества спотов в отрицательном контроле. Положительным считали выявление 7 и более спотов в ответ на стимуляцию любым из используемых антигенов SARS-CoV-2 (M, N, S). Референсное значение было определено согласно рекомендациям производителей тест-систем и пептиваторов, а также по данным верификации результатов исследования в группе интактных по коронавирусной инфекции лиц.

В процессе исследования был проведен анализ 72 образцов крови сотрудников медицинских организаций, в том числе 26 переболевших новой коронавирусной инфекцией и 23 интактных по COVID-19 сотрудников до вакцинации и после.

Среди переболевших у 14 прошло 5–6 мес. после перенесенной коронавирусной инфекции («вторая волна» пандемии), у 12 – 10–11 мес. («первая волна»); 13 человек перенесли COVID-19 в форме острой респираторной инфекции (ОРИ) и 13 – в форме интерстициальной пневмонии различной степени тяжести. Интактных по COVID-19 лиц обследовали до вакцинации (23 образца) и через 2–3 месяца после прививки препаратом «Гам-Ковид-Вак» (23 образца).

Помимо этого, каждый участник исследования параллельно с оценкой Т-клеточного иммунитета проходил обследование для определения специфических антител класса G (IgG) к SARS-CoV-2. Антитела исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ (производитель АО «ВЕКТОР-БЕСТ»). Наличие иммуноглобулинов определяли посредством расчета коэффициента позитивности (КП). Результат анализа считали положительным при КП≥1,1, отрицательным при КП<0,8, сомнительным или пограничным, если 0,8≤КП<1,1.

В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), иммунологический и статистический методы исследования. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, а также показателей асимметрии и эксцесса. При анализе полученных данных использовали общепринятые статистические приемы с расчетом медианы, минимальных и максимальных значений, межквартильного диапазона. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна–Уитни. Для оценки связи уровня Т-клеточного иммунного ответа и коэффициента позитивности антител IgG использовали коэффициент корреляции Спирмена. Тесноту связи интерпретировали по шкале Чеддока. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и IBM SPSS Statistics (26 версия).

Результаты и обсуждение

Среди переболевших COVID-19 (26 чел.) Т-лимфоциты, способные специфически реагировать на антигены SARS-CoV-2, были выявлены в 100% случаев. Необходимо отметить, что более выраженный ответ был при встрече с М- и N-пептидами, по сравнению с S-белком. Медиана Т-клеток в ответ на стимуляцию М-пептидом

составила 14 (min – max: 7 – 41, Q – Q3: 13 – 30), N-пептидом – 10 (min – max: 1 – 233, Q1 – Q3: 8 – 41), S-пептидом – 9 (min – max: 1 – 24, Q1 – Q3: 7 – 17).

При сравнительной оценке результатов исследования среди переболевших COVID-19 в разных клинических формах установлены различия в активности клеточного ответа на М- и N-белки, статистически значимый более высокий уровень ответа был в группе лиц с клиникой интерстициальной пневмонии (табл. 1). При этом клеточный ответ на S-пептид коронавируса значимо не различался в сравниваемых группах.

При сравнении результатов исследования Т-клеточного иммунитета у переболевших COVID-19 в различные сроки от перенесенного заболевания статистически значимых различий выявлено не было. Однако следовало отметить снижение в динамике клеточного иммунного ответа на М- и N-белки и стабильный уровень ответа на S-пептид как через 5 – 6 мес., так и 10 – 11 мес. после перенесенного заболевания (табл. 2).

При оценке корреляции между уровнем Т-клеточного ответа у переболевших и значением коэффициента позитивности IgG статистически значимая связь заметной степени тесноты по шкале Чеддока была выявлена только для М-белка коронавируса (М-пептид: ρ Спирмена = 0,527, $p = 0,006$, N-пептид: ρ Спирмена = 0,344, $p = 0,085$, S-пептид: ρ Спирмена = -0,022, $p = 0,917$). У одного из участников исследования через 5 месяцев после заболевания была зарегистрирована элимина-

ция IgG-антител, однако клеточный ответ к М- и S-пептидам присутствовал (8 и 14 спотов соответственно).

Далее в рамках настоящего исследования 23 интактных по COVID-19 сотрудника были обследованы на IgG и клеточный иммунитет к SARS-CoV-2. Установлено, что ни у 1 из них не было IgG к коронавирусной инфекции. При оценке Т-клеточного иммунитета были получены другие результаты: у 22 из 23 интактных по COVID-19 лиц Т-клеточного иммунитета к коронавирусной инфекции не было, однако у одного сотрудника установлен ответ на 3 белка – М, N, S, что свидетельствует о том, что он ранее уже встречался с вирусом SARS-CoV-2 или, возможно, другими коронавирусами. Далее сотрудники, участвующие в исследовании, были вакцинированы против коронавирусной инфекции и через 2 – 3 мес. после введения второго компонента «Гам-Ковид-Вак» было проведено повторное исследование Т-клеточного иммунитета и IgG к SARS-CoV-2.

После вакцинации Т-клеточный иммунитет не был выявлен у одного человека (коэффициент позитивности IgG – 0,623, т.е. отрицательный результат), у 22 констатировано его наличие. Медиана Т-клеток в ответ на стимуляцию М-пептидом составила 0 (min – max: 0 – 15, Q1 – Q3: 0 – 2), N-пептидом – 0 (min – max: 0 – 10, Q1 – Q3: 0 – 1,5), S-пептидом – 30 (min – max: 0 – 172, Q1 – Q3: 18,5 – 55,5). У 21 участника исследования выявлен Т-клеточный ответ на стимуляцию только S-белком, что соответствует составу используемой вакцины, а у сотруд-

Таблица 1

Т-клеточный иммунный ответ у сотрудников с различными клиническими формами COVID-19

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у лиц с разными клиническими формами COVID-19						U-критерий Манна – Уитни	p
		ОРИ, n = 13			Пневмония, n = 13				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	10	7 – 15,5	8 – 24	30	15 – 30	7 – 41	27	0,002*
2.	N	9	7 – 12	1 – 22	41	9 – 112	6 – 233	38,5	0,016*
3.	S	9	8 – 17	1 – 24	9	9 – 13	3 – 20	79	0,801

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Т-клеточный иммунный ответ у сотрудников с различным сроком после перенесенного COVID-19

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у лиц с разным сроком после заболевания						U-критерий Манна – Уитни	p
		5 – 6 мес., n = 12			10 – 11 мес., n = 14				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	15,5	10 – 25	8 – 41	14	10 – 30	7 – 40	80,5	0,860
2.	N	19	8 – 100	1 – 233	9	7,5 – 14,5	6 – 112	60,5	0,231
3.	S	8	5 – 15	1 – 20	11	8 – 17,5	7 – 24	53,5	0,118

ника с ранее выявленным иммунным ответом на 3 белка коронавируса после прививки сохранился ответ на М-, N-белки практически на том же уровне, что и до вакцинации, а клеточный ответ на S-пептид увеличился вдвое (с 22 до 46 спотов). При оценке корреляции между уровнем Т-клеточного ответа и величиной коэффициента позитивности IgG значимой связи не установлено (М-пептид: ρ Спирмена = -0,288, $p=0,183$, N-пептид: ρ Спирмена = -0,339, $p=0,113$, S-пептид: ρ Спирмена = -0,101, $p=0,646$). Необходимо отметить, что у 2 сотрудников был отрицательный результат при исследовании их IgG-антител (КП – 0,781 и 0,232 соответственно), при этом специфический Т-клеточный ответ у них был выявлен (14 и 16 спотов на S-белок соответственно).

При сравнении результатов оценки клеточного иммунитета у переболевших и вакцинированных получены статистически значимые различия по всем трем анализируемым белкам – М, N, S (табл. 3).

Следует указать, что в течение периода наблюдения (3–4 мес.), который частично совпал с так называемой «третьей волной» пандемии в Российской Федерации, случаев инфицирования SARS-CoV-2 среди сотрудников медицинской организации, участвующих в данном исследовании, зарегистрировано не было, что позволяет говорить о значительной роли Т-клеточного иммунитета в защите от заражения коронавирусной инфекцией.

Полученные в нашем исследовании результаты, в целом, согласуются с данными других авторов, но есть некоторые нюансы. Так, в исследовании Peng Y. et al. [21] была изучена Т-клеточная память у 42 пациентов после перенесенного COVID-19 (28 с легкой формой заболевания и 14 с тяжелой формой) и 16 здоровых лиц. В технологии ELISPOT были использованы различные пептиды SARS-CoV-2 (Spike, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8, Env, M, NP). В контрольной группе ни в одном случае не было выявлено Т-клеточного иммунитета, что, с учетом небольшой выборки, может быть вполне объяснимо. В группе лиц, которые перенесли коронавирусную инфекцию, во всех случаях был

подтвержден Т-клеточный ответ. Авторы установили, что размах и величина ответов Т-клеток были выше в тяжелых случаях по сравнению с легкими, статистически достоверные различия были получены для 4 пептидов – S, M, ORF3, ORF8, что согласуется с нашими результатами. Интересно, что как общий, так и специфичный для Spike-белка Т-клеточный ответ коррелировал с уровнем специфичных для Spike-белка антител, чего не было установлено в нашем исследовании.

В другой публикации, подготовленной Cassaniti I. et al. [22], были представлены результаты сравнительной оценки Т-клеточного иммунного ответа к SARS-CoV-2 в когорте пациентов, перенесших COVID-19, и группе интактных по новой коронавирусной инфекции. В исследование включили 87 реконвалесцентов COVID-19 (в сроки от 7 до 239 дней после появления симптомов) и 33 здоровых пациента. Иммунный ответ также изучали с использованием технологии ELISPOT (применяли несколько пептидных пулов коронавируса: Spike, VME1, NCAP, NS7B, NS8), дополнительно использовали метод проточной цитометрии. В группе интактных по COVID-19 положительный Т-клеточный ответ хотя бы на один из антигенов коронавируса имел место у 42,4%. Перекрестно-реактивный ответ Т-клеток SARS-CoV-2 у здоровых пациентов может быть связан с ранее перенесенным инфицированием другими распространенными коронавирусами.

В группе лиц, которые перенесли COVID-19, Т-клеточный иммунитет был выявлен в 97,7%. При CD-типировании субпопуляций лимфоцитов авторы отметили, что Т-клеточный иммунный ответ опосредуется преимущественно CD4+Т-лимфоцитами. Обращает на себя внимание, что у пациентов с COVID-19 в форме интерстициальной пневмонии тяжелой степени тяжести наблюдался более низкий средний Т-клеточный ответ по сравнению с более легкими клиническими формами, но статистически значимые различия были выявлены только для NS8-специфического Т-клеточного ответа. Данный вывод отличается

Таблица 3

Т-клеточный иммунный ответ у переболевших и вакцинированных против COVID-19 сотрудников

№	Пептиды SARS-CoV-2	Количество спотов у						U-критерий Манна – Уитни	p
		переболевших, n = 26			вакцинированных, n = 23				
		Me	Q1 – Q3	min – max	Me	Q1 – Q3	min – max		
1.	M	14	13 – 30	7 – 41	0	0 – 2	0 – 15	13,5	<0,001*
2.	N	10	8 – 41	1 – 233	0	0 – 1,5	0 – 10	24,5	<0,001*
3.	S	9	7 – 17	1 – 24	30	18,5 – 55,5	0 – 172	81	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

от полученных нами результатов исследования и материалов, представленных в работе Peng Y et al. [21], что требует дополнительного изучения данного вопроса на выборках большего объема.

При параллельной оценке гуморального и клеточного ответа была выявлена слабая положительная корреляция между Spike-специфическим Т-клеточным ответом и титром нейтрализующих антител ($p = 0,0028$; $r^2 = 0,2891$). Следует отметить, что у 8 из 9 пациентов (88,9%) с отсутствием антител к SARS-CoV-2 наблюдался устойчивый специфический Т-клеточный ответ.

За группой переболевших было организовано последующее динамическое наблюдение в течение 12 мес. Установлено, что положительный Т-клеточный иммунный ответ наблюдался в среднем в течение 246 дней после появления симптомов (118–362 дня). Авторы также отметили, что долгосрочный клеточный иммунный ответ к SARS-CoV-2 может сопровождаться ослабевающим гуморальным ответом.

Аналогичные результаты по продолжительности клеточного ответа у переболевших были получены в исследовании Zhang J. et al. [23]. Авторы провели оценку иммунного ответа у 101 реконвалесцента COVID-19. Лабораторный контроль был предусмотрен через 6 и 12 месяцев после начала заболевания. Установлено, что доля лиц с положительным ответом Т-клеток, специфичных для SARS-CoV-2, составляла 93% и 92% через 6 и 12 мес. соответственно, что свидетельствует о длительном Т-клеточном ответе и коррелирует с полученными нами результатами.

Помимо оценки Т-клеточного иммунного ответа у переболевших, есть ряд работ по изучению данного звена иммунитета у вакцинированных лиц в рамках комплексных исследований, посвященных оценке безопасности и иммуногенности вакцин. Так, в исследовании, выполненном в Китайской Народной Республике, была оценена безопасность и иммуногенность мРНК-вакцины ARCoV SARS-CoV-2 (1-я фаза клинических испытаний). Установлено, что гуморальный иммунный ответ, включая анти-RBD-IgG и нейтрализующие антитела, значительно увеличился через 7 дней после введения второй дозы вакцины и достиг пика между 14-м и 28-м днями после этого. Специфический Т-клеточный ответ достиг пика между 7-м и 14-м днями после полной вакцинации [24].

В Великобритании была проведена оценка безопасности и иммуногенности вакцины ChAdOx1 (фаза 1/2), включающая изучение особенностей Т-клеточного иммунного ответа. Установлено, что Spike-специфические Т-клеточные ответы достигли пика на 14-й день после вакцинации (медиана 856 спотов, IQR 493–1802; $n = 43$) [25].

В работе, опубликованной Логиновым Д.Ю. и

др. [26], представлены предварительные результаты оценки эффективности и безопасности «Гам-Ковид-Вак» (промежуточный анализ 3-й фазы клинических испытаний). Клеточный иммунный ответ оценивали в день первой вакцинации и на 28-й день. Установлено, что к 28-му дню после введения первого компонента вакцины все участники вакцинированной группы имели значительно более высокие уровни секреции IFN- γ при повторной стимуляции антигеном (медиана 32,77 пг/мл [IQR 13,94–50,76]) по сравнению с первой точкой контроля.

Не менее интересная работа была опубликована Angyal A. et al. [27]. В этом исследовании авторы сравнили Т-клеточный иммунный ответ после вакцинации препаратом BNT162b2 у медицинских работников с разным анамнезом по перенесенному ранее заболеванию. Было установлено, что через 28 дней после однократной дозы Spike-специфический Т-клеточный ответ был выше у ранее инфицированных ($n = 76$), чем у интактных по COVID-19 ($n = 45$) сотрудников (медиана 284 [IQR 150–461] против 55 [IQR 24–132]). При этом Т-клеточный ответ у ранее инфицированных лиц после введения одной дозы вакцины был эквивалентен таковому у ранее не инфицированных лиц ($n = 19$) после получения двух доз вакцины (медиана 152 [IQR 119–275] против 162 [IQR 104–258]). Данное исследование ставит довольно интересные вопросы и открывает новые направления исследования иммунного ответа.

В литературе можно встретить некоторые работы, где представлены результаты сравнительной оценки опосредованного Т-клетками иммунного ответа против SARS-CoV-2 после иммунизации разными вакцинами. Так, в публикации Vályi-Nagy I et al. [28] сравниваются данные по BBIBP-CoV (инактивированная вакцина, производитель Sinopharm) и BNT162b2 (вакцина на основе мРНК, производитель Pfizer-BioNTech). Авторами было показано, что кумулятивный IFN- γ -положительный Т-клеточный ответ был в два раза выше у участников, которые получили BNT162b2, по сравнению с теми, кто был привит вакциной BBIBP-CoV. Однако инактивированная вакцина индуцировала Т-клеточный ответ, нацеленный не только на S-, но и на нуклеокапсидный и мембранный белки, что аналогично иммунному ответу у реконвалесцентов COVID-19, тогда как м-РНК-вакцина была способна вызывать гораздо более узкий ответ, нацеленный только на эпитопы S-белка.

В другом исследовании авторы провели сравнительную оценку Т-клеточного иммунитета у переболевших и вакцинированных против COVID-19 в различные сроки (до вакцинации, через 2, 5, 12 недель после введения первого компонента вакцины, а также в первые 2–4 недели заболевания и через 3,

6, 12 мес. после перенесённой инфекции), что имеет важное значение для комплексного понимания особенностей иммунного ответа в разных группах пациентов. Установлено, что Т-клеточный иммунитет в группе привитых достиг максимума через 5 недель после вакцинации, но существенно снизился через 3 месяца после иммунизации. Постинфекционный Т-клеточный иммунитет был сравнительно стабилен в течение 3–12 месяцев после заражения, что соответствует результатам нашего исследования. Важно отметить, что ответ $IFN\gamma$ + Т-клеток через 3 месяца после вакцинации был сравним с таковым через 3, 6 и 12 месяцев после заражения (средний индекс стимуляции $11,8 \pm 1,4$, $13,5 \pm 1,7$, $12,8 \pm 3,0$, $11,3 \pm 1,3$ соответственно). При этом доля участников исследования, у которых развился Т-клеточный ответ, также была сопоставима через 3 месяца после вакцинации и заражения (87% и 89% соответственно), однако частота постинфекционного клеточного ответа через 6 и 12 месяцев после заражения были ниже (80% и 75% соответственно) [29].

Заключение

Таким образом, по итогам проведенного исследования получены важные материалы по особенностям формирования специфического Т-клеточного иммунного ответа к новой коронавирусной инфекции. Показано, что у всех переболевших был клеточный иммунитет в разные сроки после перенесенного заболевания (на 3 разных пептида SARS-CoV-2: M, N, S). Более выраженный иммунный ответ выявлен у лиц, которые перенесли инфекцию в форме интерстициальной пневмонии. Среди сотрудников, привитых вакциной «Гам-Ковид-Вак», клеточный иммунитет сформировался у 95,6% чел., в том числе у лиц без серопротекции по IgG. Полученные данные дают более широкое представление об иммунном ответе при новой коронавирусной инфекции у переболевших и вакцинированных и в перспективе могут быть использованы при планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий. Однако, с учетом неоднозначных данных литературы, посвященной характеристике Т-клеточного иммунного ответа и его особенностей у лиц с разными клиническими формами заболевания, у вакцинированных различными иммунобиологическими препаратами, в современных условиях необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на продолжение изучения иммунного ответа у ранее болевших и вакцинированных против COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Литература

1. Пшеничная, Н.Ю. COVID-19 — Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы — 2020. — №1. — С. 6–13.
2. Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (nidovirales: coronaviridae) / М.Ю. Щелканов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 221–246.
3. Крюков, Е.В. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания / Е.В. Крюков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2021. — Т. 13, №2. — С. 5–13.
4. Салухов, В.В. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах / В.В. Салухов [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 21. — С. 96–102.
5. Тришкин, Д.В. Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации / Д.В. Тришкин [и др.]. — М.: ГВМУ, 2020. — 54 с.
6. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. / Z. Ceylan // Sci Total Environ. — 2020. — Vol. 729. — P. 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817
7. She J. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. / J. She, L. Liu, W. Liu [et al.] // J Med. Virol. — 2020. — Vol. 92. — №7. P. 747-754 DOI 10.1002/jmv.25807
8. Ni L. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals / L. Ni, F. Ye, M.L Cheng [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 52. — №6. — P. 971-977.
9. Paces J. COVID-19 and the immune system / J. Paces, Z. Strizova, D. Smrz [et al.] // Physiol Res. — 2020. — Vol. 69. — №3. — P. 379-388.
10. Altmann D.M. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity / D.M. Altmann, D.C. Douek, R.J. Boyton // Lancet. 2020. — Vol. 395. — №10236. — P. 1527-1529.
11. Chowdhury M.A. Immune response in COVID-19: A review. / M.A. Chowdhury N. Hossain, M.A. Kashem [et al.] // J Infect Public Health. — 2020. — Vol. 13. — N11. — P. 1619-1629.
12. Ma H. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19 / H. Ma, W. Zeng, H. He [et al.] // Cell Mol Immunol. — 2020. — Vol. 17. — №7. — P. 773-775.
13. Yang L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. — 2020. — Vol. 5. — №1. — P.128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
14. Leslie M. T cells found in coronavirus patients 'bode well' for long-term immunity / M. Leslie // Science. — 2020. — Vol. 6493. — №368. — P. 809-810. doi: 10.1126/science.368.6493.809.
15. DiPiazza A.T. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination / A.T. DiPiazza, B.S. Graham, T.J. Ruckwardt // Biochem Biophys Res Commun. -2021. — №538. — P. 211-217. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060
16. Jarjour N.N. T Cell Memory: Understanding COVID-19 / N.N. Jarjour, D. Masopust, S.C. Jameson // Immunity. — 2021. — Vol. 54. — №1. — P. 14-18. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.009.

17. De Candia P. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. / P. De Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // Trends Immunol. — 2021. — Vol. 42. — №1. P.18-30. doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.
 18. Sette A. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns / A. Sette, S. Crotty // Nat Rev Immunol. — 2020. — Vol. 20. — №8. — P.457-458. doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.
 19. Le Bert N. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls / N. Le Bert, A.T. Tan, K. Kunasegaran [et al.] // Nature. — 2020. — Vol. 7821. — №.584. — P. 457-462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.
 20. Shomuradova A.S. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors / A.S. Shomuradova, M.S. Vagida, S.A. Sheetikov [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 53. — №6. — P. 1245-1257.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.
 21. Peng Y. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 / Y. Peng, A.J. Mentzer, G. Liu [et al.] // Nat Immunol. — 2020. — Vol. 21. — №11. — P. 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
 22. Cassaniti I. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay / I. Cassaniti, E. Percivalle, F. Bergami [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2021. — Vol. 27. — №7. P.1029-1034. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.010.
 23. Zhang J. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents / J. Zhang, H. Lin, B. Ye [et al.] // Clin Infect Dis. — 2021. -ciab884. doi: 10.1093/cid/ciab884.
 24. Chen G. L. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial / G.L. Chen, X.F. Li, X.H. Dai [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. Online. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00280-9.
 25. Folegatti P.M. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial / P.M. Folegatti, K.J. Ewer, P.K. Aley [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 10249. — №396. — P.467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
 26. Logunov D.Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // Lancet. 2021. — Vol. 10275. — №397. P. 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
 27. Angyal A. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study / A. Angyal, S. Longet, S.C. Moore [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. — Vol. 3. — №1. — P.e21-e31. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5.
 28. Vályi-Nagy I. Comparison of antibody and T cell responses elicited by BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccines against SARS-CoV-2 in healthy adult humans / I. Vályi-Nagy, Z. Matula, M. Gönczi [et al.] // Geroscience. — 2021. — Vol. 43. — №5. — P. 2321-2331. doi: 10.1007/s11357-021-00471-6.
 29. Dennehy K.M. Comparison of the Development of SARS-Coronavirus-2-Specific Cellular Immunity, and Central Memory CD4+ T-Cell Responses Following Infection versus Vaccination / K.M. Dennehy, E. Löll, C. Dhillon [et al.] // Vaccines (Basel). — 2021. — Vol. 9. — №12. — P. 1439. doi: 10.3390/vaccines9121439.
- ### References
1. Pshenichnaya N.Yu. COVID-19 — Novaya globalnaya ugroza chelovechestvu / N.Yu. Pshenichnaya, E.I. Veselova, D.A. Semenova [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. Topical issue — 2020. — №1. — P. 6—13
 2. Shchelkanov M.Yu. History of investigation and current classification of coronaviruses (nidovirales: coronaviridae) / M.Yu. Shchelkanov, A.Yu. Popova, V.G. Dedkov [et al.] // Russian Journal of Infection and Immunity. — 2020. — Vol. 10. — № 2. — P. 221—246.
 3. Kryukov E.V. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending on the clinical form and the period of the disease. / E.V. Kryukov, K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov [et al.] // Journal Infectology. — 2021. — Vol. 13. -№2. — P.5-13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13>
 4. Salukhov V.V. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents / V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, E.V. Kryukov [et al.] // Meditsinskiy sovet — 2020. — № 21. — P. 96—102
 5. Trishkin D.V. Standart diagnostiki i lecheniya novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u voennosluzhashchikh Vooruzhennykh Sil Rossiyskoy Federatsii / D.V. Trishkin, A.A. Sergoventsev, E.V. Kryukov [et al.] // Moscow: GVMU, 2020. — 54 p.
 6. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France. / Z. Ceylan // Sci Total Environ. — 2020. — Vol. 729. — P. 138817. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817
 7. She J. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. / J. She, L. Liu, W. Liu [et al.] // J Med. Virol. — 2020. — Vol. 92. — №7. P. 747- 754 DOI 10.1002/jmv.25807
 8. Ni L. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals / L. Ni, F. Ye, M.L Cheng [et al.] // Immunity. 2020. — Vol. 52. — №6. — P. 971-977.
 9. Paces J. COVID-19 and the immune system / J. Paces, Z. Strizova, D. Smrz [et al.] // Physiol Res. — 2020. — Vol. 69. — №3. — P. 379-388.
 10. Altmann D.M. What policy makers need to know about COVID-19 protective immunity / D.M. Altmann, D.C. Douek, R.J. Boyton // Lancet. 2020. — Vol. 395. — №10236. — P. 1527-1529.
 11. Chowdhury M.A. Immune response in COVID-19: A review. / M.A. Chowdhury N. Hossain, M.A. Kashem [et al.] // J Infect Public Health. — 2020. — Vol. 13. — N11. — P. 1619-1629.
 12. Ma H. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19 / H. Ma, W. Zeng, H. He [et al.] // Cell Mol Immunol. — 2020. — Vol. 17. — №7. — P. 773-775.
 13. Yang L. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics / L. Yang, S. Liu, J. Liu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. — 2020. — Vol. 5. — №1. — P.128. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.
 14. Leslie M. T cells found in coronavirus patients 'bode well' for long-term immunity / M. Leslie // Science. — 2020. — Vol. 6493. — №368. P. 809-810. doi: 10.1126/science.368.6493.809.
 15. DiPiazza A.T. T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination / A.T. DiPiazza, B.S. Graham, T.J. Ruckwardt // Biochem Biophys Res Commun. -2021. — №538. — P. 211-217. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060
 16. Jarjour N.N. T Cell Memory: Understanding COVID-19 / N.N. Jarjour, D. Masopust, S.C. Jameson // Immunity. — 2021. — Vol. 54. — №1. — P. 14-18. doi: 10.1016/j.immuni.2020.12.009.
 17. De Candia P. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. / P. De Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // Trends

Immunol. — 2021. — Vol. 42. — №1. P.18-30. doi: 10.1016/j.it.2020.11.002.

18. Sette A. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns / A. Sette, S. Crotty / Nat Rev Immunol. — 2020. — Vol. 20. — №8. — P.457-458. doi: 10.1038/s41577-020-0389-z.

19. Le Bert N. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls / N. Le Bert, A.T. Tan, K. Kunasegaran [et al.] // Nature. — 2020. — Vol. 7821. — №584. — P. 457-462. doi: 10.1038/s41586-020-2550-z.

20. Shomuradova A.S. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors / A.S. Shomuradova, M.S. Vagida, S.A. Sheetikov [et al.] // Immunity. 2020. — Vol.53. — №6. — P. 1245-1257.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.004.

21. Peng Y. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 / Y. Peng, A.J. Mentzer, G. Liu [et al.] // Nat Immunol. — 2020. — Vol. 21. — №11. — P. 1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.

22. Cassaniti I. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay / I. Cassaniti, E. Percivalle, F. Bergami [et al.] // Clin Microbiol Infect. — 2021. — Vol. 27. — №7. P.1029-1034. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.010.

23. Zhang J. One-year sustained cellular and humoral immunities of COVID-19 convalescents / J. Zhang, H. Lin, B. Ye [et al.] // Clin Infect Dis. — 2021. — ciab884. doi: 10.1093/cid/ciab884.

24. Chen G. L. Safety and immunogenicity of the SARS-CoV-2 ARCoV mRNA vaccine in Chinese adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial / G.L. Chen,

X.F. Li, X.H. Dai [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. Online. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00280-9.

25. Folegatti P.M. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial / P.M. Folegatti, K.J. Ewer, P.K. Aley [et al.] // Lancet. — 2020. — Vol. 10249. — №396. — P.467-478. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

26. Logunov D.Y. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia / D.Y. Logunov, I.V. Dolzhikova, D.V. Shcheblyakov [et al.] // Lancet. 2021. — Vol. 10275. — №397. P. 671-681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

27. Angyal A. T-cell and antibody responses to first BNT162b2 vaccine dose in previously infected and SARS-CoV-2-naïve UK health-care workers: a multicentre prospective cohort study / A. Angyal, S. Longuet, S.C. Moore [et al.] // Lancet Microbe. — 2022. — Vol. 3. — №1. — P.e21-e31. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00275-5.

28. Vályi-Nagy I. Comparison of antibody and T cell responses elicited by BBIBP-CorV (Sinopharm) and BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vaccines against SARS-CoV-2 in healthy adult humans / I. Vályi-Nagy, Z. Matula, M. Gönczi [et al.] // Geroscience. — 2021. — Vol. 43. — №5. — P. 2321-2331. doi: 10.1007/s11357-021-00471-6.

29. Dennehy K.M. Comparison of the Development of SARS-Coronavirus-2-Specific Cellular Immunity, and Central Memory CD4+ T-Cell Responses Following Infection versus Vaccination / K.M. Dennehy, E. Löll, C. Dhillon [et al.] // Vaccines (Basel). — 2021. — Vol. 9. — №12. — P. 1439. doi: 10.3390/vaccines9121439.

Авторский коллектив:

Платонова Татьяна Александровна — заведующий эпидемиологическим отделом — врач-эпидемиолог Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», к.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1894, +7-982-691-88-30, e-mail: fill.1990@inbox.ru

Скляр Михаил Семенович — генеральный директор Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», д.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб. 1000, e-mail: info@ugmk-clinic.ru,

Голубкова Алла Александровна — ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: +7-912-617-39-85, e-mail: allagolubkova@yandex.ru

Семененко Татьяна Анатольевна — руководитель отдела эпидемиологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАЕН; тел.: 8(499)190-72-56, e-mail: semenenko@gamaleya.org

Карбовнича Елена Александровна — заведующий клинико-диагностической лабораторией Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье»; тел.: 8 (343)344-27-67, доб.1940, +7-909-008-15-50, e-mail: KarbovnichiaEA@ugmk-clinic.ru

Чернышев Михаил Анатольевич — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье»; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1944, e-mail: ChernyshevMA@ugmk-clinic.ru

Воробьев Артур Владимирович — директор по стратегическому развитию Европейского медицинского центра «УГМК-Здоровье», к.м.н.; тел.: 8(343)344-27-67, доб.1004, e-mail: VorobievAV@ugmk-clinic.ru

Смирнова Светлана Сергеевна — руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Уральского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(343) 261-99-47, доб. 106, +7-908-917-59-86, e-mail: smirnova_ss69@mail.ru

АНАЛИЗ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У МАТЕРИ

М.А. Белополюская^{1,2}, А.И. Гареева¹, В.Ю. Аврутин³, А.В. Дмитриев², Д.А. Гусев¹

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

Risk of COVID-19 in newborns depending on the infection course in the mother

M.A. Belopolskaya^{1,2}, A.I. Gareeva¹, V.Yu. Avrutin³, A.V. Dmitriev², D.A. Gusev¹

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

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Institute for Systems Theory, Stuttgart, Germany

Резюме

Заболеваемость новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) во всем мире остается глобальной проблемой, однако данные о течении COVID-19 во время беременности и возможности внутриутробного инфицирования противоречивы. В последнее время появляются работы, позволяющие предположить возможность трансплацентарной передачи инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Цель: проанализировать случаи выявления РНК SARS-Cov-2 у новорожденных и изучить возможные факторы, влияющие на инфицирование новорожденных от матерей с COVID-19.

Материалы и методы. Всего за период с марта по август 2020 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина было 64 родов у пациенток с подтвержденным диагнозом COVID-19. Было зарегистрировано 15 новорожденных, у которых лабораторно был подтвержден COVID-19. В рамках данного исследования ретроспективно проанализированы истории 14 новорожденных и их матерей. Основанием для постановки диагноза COVID-19 служило обнаружение РНК SARS-Cov-2 в мазке из носоглотки или в анализе кала.

Результаты. Анализ историй болезни матерей показал, что у 4 (28,6 %) пациенток заболевание протекало бессимптомно. Тяжелое течение COVID-19 было у 3 (21,4 %) женщин, у остальных 7 (50 %) отмечено течение средней тяжести. Гипоксия плода чаще встречалась у женщин с тяжелым или средней тяжести течением COVID-19. У 6 (42,7 %) новорожденных положительный мазок из носоглотки был получен в первые 48 ч после рождения. Ни у одной женщины, чьи дети были РНК-позитивны в первые 2 суток, не было тяжелой формы заболевания, а у 2 пациенток было бессимптомное течение заболевания.

Выводы. 1. Частота выявления РНК SARS-CoV-2 у новорожденных от матерей с COVID-19 при условии разобщения матери и ребенка составила 21,9 %.

2. Инфицирование новорожденного SARS-CoV-2 возможно как при тяжелом течении заболевания у матери, так и при бессимптомном течении.

3. Инфицирование новорожденного возможно как при естественных родах, так и при оперативном родоразрешении.

Abstract

The incidence of the new coronavirus infection (COVID-19) remains a global problem worldwide. However, the effect of COVID-19 on the course of pregnancy and the possibility of intrauterine infection are insufficiently investigated. Recent studies suggest the possibility of a transplacental transmission of infection caused by SARS-CoV-2.

Goal: To analyze SARS-Cov-2 RNA detection cases in newborns and to study possible factors influencing the infection of newborns from mothers with COVID-19.

Materials and methods. From March to August 2020, there were 64 births to women with a confirmed diagnosis of COVID-19 at the Botkin's Infection Disease Hospital. In 15 newborns, the diagnosis of COVID-19 was laboratory confirmed. In this study, the histories of 14 newborns and their mothers were analyzed retrospectively. The diagnosis of COVID-19 was based on the detection of SARS-Cov-2 RNA in a nasopharyngeal swab or in fecal samples.

Results. Analysis of the histories of mothers showed that 4 (28.6 %) patients had an asymptomatic disease. Three (21.4 %) women had a severe course of COVID-19, 7 (50 %) patients had a course of moderate severity. Fetal hypoxia was more common in women with severe or moderate course of COVID-19. In 6 (42.7 %) newborns, a positive nasopharyngeal swab was obtained within 48 hours after birth. None of the women whose children were RNA-positive in the first two days had a severe form of the disease, and two patients had an asymptomatic disease.

Conclusion.

1. The frequency of detection of SARS-CoV-2 RNA in newborns from mothers with COVID-19 (under mother-child separation) was 21.9 %.

2. Infection of a newborn with SARS-CoV-2 is possible both with a severe course of the disease in the mother and with an asymptomatic course.

3. A caesarean section does not exclude the possibility of a newborn infection with SARS-CoV-2.

4. In newborns, in most cases, an asymptomatic course of COVID-19 is observed.

4. У новорожденных в большинстве случаев отмечено бессимптомное течение COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, беременные, новорожденные.

Введение

Заболееваемость новой коронавирусной инфекцией 2019 (COVID-19) во всем мире остается глобальной проблемой, однако данные о влиянии COVID-19 на течение и исходы беременности ограничены. Открытым остается вопрос о возможности внутриутробного инфицирования SARS-CoV-2. Беременность — это состояние физиологического иммунодефицита, при котором возможно более тяжелое течение инфекционных заболеваний. Известно, что течение гриппа A(H1N1)2009 у беременных во время пандемии 2009 г. сопровождалось увеличением частоты тяжелых форм и высокой летальностью [1]. В период эпидемии SARS в 2002 — 2003 гг. было установлено, что это заболевание во время беременности сопровождалось высокой частотой материнских и неонатальных осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития. Беременным с SARS чаще, чем в среднем в популяции, требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, применение искусственной вентиляции легких, а также чаще отмечалось развитие почечной недостаточности и ДВС-синдрома [2].

В отличие от SARS и гриппа A(H1N1)2009, у большинства беременных с COVID-19 наблюдается легкое или бессимптомное течение болезни, лишь в небольшом проценте случаев требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и в единичных случаях — искусственная вентиляция легких [2 — 5].

В мире практикуется разобщение матери, переносящей COVID-19, и новорожденного, а также отказ от грудного вскармливания. Все младенцы с подозрением на COVID-19 должны быть изолированы и находиться под наблюдением независимо от того, есть ли у них симптомы заболевания. Несмотря на то, что в отдельных случаях у новорожденных в мазках может обнаруживаться вирус, возможность внутриутробного инфицирования в настоящее время не доказана. Диагноз неонатального COVID-19 может быть установлен, если у новорожденного выявляется положительный тест на РНК SARS-CoV-2 из носоглотки, кала или крови [6]. В начале эпидемии в Китае было описан случай неонатальной инфекции SARS-CoV-19 [7]. Диагноз был верифицирован на основании положительного результата мазка из носоглотки. Прямых доказательств вертикальной передачи не было, так как тестирование на вирус было проведено через 36 ч после родов. В связи с этим нельзя исключить по-

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, newborns, pregnancy.

слеродовую неонатальную инфекцию. В апреле 2020 г. в Перу был описан случай передачи инфекции от матери ребенку, при котором положительный орофарингеальный мазок у новорожденного был получен через 16 ч после рождения [8]. В этом случае были исключены контакт с матерью, раннее прикладывание к груди и отсроченное пережатие пуповины.

В крупном обзоре, включавшем анализ инфицирования новорожденных в Китае, Италии, Великобритании и США, было показано, что из 836 новорожденных от матерей с COVID-19 только у 35 (4,2%) был положительный результат на РНК SARS-CoV-2 [9]. В большинстве исследований сообщалось об отсутствии выраженной клинической симптоматики у новорожденных. Однако в последнее время стали появляться работы, позволяющие предположить возможность трансплацентарной передачи SARS-CoV-2 [10,11]. При этом клинические данные о COVID-19 у новорожденных по-прежнему очень ограничены. Необходимо дальнейшее изучение влияния COVID-19 на состояние новорожденных, включая отдаленные исходы.

Цель исследования — анализ частоты передачи SARS-CoV-2 в парах мать — дитя и изучение возможных факторов, влияющих на инфицирование новорожденных от матерей с текущей COVID-19.

Материалы и методы

Всего за период с марта по август 2020 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина было 64 родов у пациенток с подтвержденным диагнозом COVID-19. Было зарегистрировано 15 новорожденных, у которых лабораторно был подтвержден COVID-19. В рамках данного исследования ретроспективно проанализированы истории болезни 14 новорожденных с подтвержденным диагнозом COVID-19 и их матерей. Основанием для постановки диагноза COVID-19 служило обнаружение РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки или в анализе кала. Мазок из носоглотки брали всем новорожденным, а анализ кала на РНК SARS-CoV-2 проводился новорожденным, у которых при первичном обследовании в мазках из носоглотки не было выявлено РНК вируса. Для диагностики COVID-19 использовался набор «Ампли Сенс Cov-Bat-FL» ФБУН ЦНИИ эпидемиологии.

Выбор тактики родоразрешения (роды через естественные родовые пути или путем операции кесарева сечения) зависел от состояния матери и плода.

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни матерей показал, что у 4 (28,6%) пациенток заболевание протекало бессимптомно. Тяжелое течение COVID-19 было у 3 (21,4%) женщин, у остальных 7 (50%) было отмечено течение средней тяжести. Анализ основных клинических симптомов у матерей, включенных в данное исследование, показал, что повышение температуры было отмечено у 8 (57,1%) пациенток, сухой кашель — у 7 (50%), боль или першение в горле — у 5 (35,7%), аносмия — у 3 (21,4%). Большинство женщин имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), ожирение было отмечено у 2 женщин (14,3%). У 7 (50%) женщин заболевание осложнилось пневмонией, причем у 3 беременных (21,4%) было отмечено тяжелое течение заболевания, потребовавшее лечения в условиях ОИТ. Несмотря на то, что избыточная масса тела является одним из основных факторов, определяющих тяжелое течение COVID-19, в данном исследовании из 2 женщин с ожирением заболевание осложнилось пневмонией только у одной. Основные клинические и акушерские показатели матерей с COVID-19 приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные клинические и акушерские показатели матерей

Параметры	n = 14
Возраст матери, лет	29±3,3
Первобеременные	7 (50%)
ИМТ	28,37±3,86
Длительность заболевания на момент родов*	6,3±2,58
Пневмония	7 (50%)
Преждевременные роды	3 (21,4%)
Кесарево сечение	6 (42,8%)

* Данные по длительности заболевания на момент родов приведены для пациенток, имевших клиническую симптоматику.

Большинство женщин имели доношенный срок беременности. Преждевременные роды на сроке 35–36 недель были у 3 женщин (21,4%). У 1 из этих женщин было тяжелое течение заболевания, а у 2 других — заболевание средней тяжести.

Показанием для проведения кесарева сечения послужили: отсутствие биологической готовности к родам — в 2 случаях, несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения — в 1 случае, тяжелая преэклампсия с HELLP-синдромом — в 1 случае, клинически узкий таз — в 1 случае. Из 3 пациенток с тяжелым течением заболевания двоим было выполнено кесарево сечение.

Сопутствующие заболевания у матерей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у матерей

Сопутствующие заболевания	n (%)
Анемия	11 (78,6%)
Хронический гастродуоденит	4 (28,6%)
Ожирение	2 (14,3%)
Гипотиреоз	4 (28,6%)
Варикозная болезнь	2 (14,3%)

Следует отметить, что анемия встречалась у 11 (78,6%) из 14 женщин. Сахарного диабета, который, как известно, существенно влияет на тяжесть течения COVID-19, не было ни у одной женщины.

Основные лабораторные показатели матерей на момент родов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Основные лабораторные показатели матерей

Показатели	Медиана	Q1 – Q3
Гемоглобин, г/л	110,5	106,5 – 116,75
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,79	7,965 – 9,5725
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,78	3,62 – 4,17
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	236	166,75 – 314,75
АЛТ, Ед/л	15	9 – 26
АСТ, Ед/л	25	22 – 39
Билирубин, мкмоль/л	11,05	4,725 – 15,55
Глюкоза, ммоль/л	4,2	4,17 – 4,9
Мочевина, ммоль/л	2,6	2 – 3
Креатинин, мкмоль/л	41	38 – 48,5
Общий белок, г/л	60	57,5 – 66,7
С-реактивный белок, мг/л	27,25	10,6 – 58,825

Поражение печени было отмечено у 2 женщин, у 1 из них было тяжелое течение инфекции. Уровень С-реактивного белка более 10 мг/л был выявлен у 9 женщин.

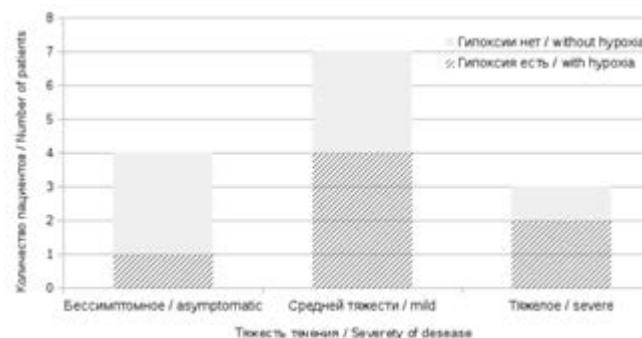


Рис. Наличие гипоксии плода в зависимости от тяжести течения заболевания у матери

Из осложнений беременности в 4 случаях был отмечен преждевременный разрыв плодного пузыря и в 7 случаях имела место прогрессирующая гипоксия плода. Гипоксия плода — одно из тяжелых осложнений беременности, которое является одной из наиболее частых причин перинатальной смертности [12]. Хотя развитие гипоксии плода зависит от многих факторов (плацентарная недостаточность, компрессия пуповины и др.), гипоксия у матери играет важную роль в развитии данного состояния. Зависимость наличия гипоксии плода от тяжести течения COVID-19 у матери показана на рисунке.

Как видно из рисунка, гипоксия плода чаще встречалась у женщин с тяжелым или средней тяжести течением COVID-19. У женщин с бессимптомным течением COVID-19 внутриутробная гипоксия плода была только в 1 случае.

В рамках данного исследования также был проведен ретроспективный анализ историй новорожденных. Основные клинические показатели новорожденных приведены в таблице 4.

Таблица 4

Основные клинические показатели новорожденных

Параметры	n (%)
Мужской пол новорожденного	8 (57,1%)
Рост, см	49,93±1,17
Вес, г	3170±195,69
Апгар 1	7,57±0,33
Апгар 5	8,57±0,26
Недоношенность	3 (21,4%)

Среди новорожденных было 3 (21,4%) недоношенных. Если исключить этих детей, то остальные имели высокие оценки по шкале Апгар.

Основные лабораторные показатели новорожденных в 1-й день жизни представлены в таблице 5.

Таблица 5

Основные лабораторные показатели новорожденных

Показатели	Медиана	Q1 – Q3
Гемоглобин, г/л	170	163,5 – 180,25
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	20,99	17,09 – 27,23
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,85	4,59 – 5,19
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	315	227 – 334,75
Гематокрит, %	47,55	46,225 – 51,95

Как видно из таблицы 5, существенных отклонений гематологических показателей от нормаль-

ных значений в первый день жизни у новорожденных, включенных в данное исследование, выявлено не было.

Диагноз COVID-19 у новорожденных был установлен на основании обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки в 10 случаях (71,4%). У 4 новорожденных (28,6%) диагноз был верифицирован на основании обнаружения вируса кале. Анализ кала на РНК SARS-CoV-2 проводился новорожденным, у которых при первичном обследовании в мазках из носоглотки не было выявлено РНК вируса.

У 7 (50%) новорожденных был поставлен диагноз «Тромбоцитоз неуточненной этиологии». Известно, что количество тромбоцитов в крови у новорожденных детей в течение раннего неонатального периода не отличается от таковой у взрослых и находится в пределах 150–450×10⁹/л [13,14]. Увеличение количества тромбоцитов после рождения происходит в первые 2–3 недели жизни ребенка [15]. Этот подъем связан с увеличением продукции тромбопоэтина, который начинается после рождения ребенка и длится около 14 дней [16]. У новорожденных, включенных в данное исследование, увеличение уровня тромбоцитов было выявлено на 7–10-й день от рождения. Причины данного явления требуют дальнейшего изучения.

В настоящее время возможность внутриутробной передачи COVID-19 достоверно не доказана [17]. Инфицирование новорожденных может происходить внутриутробно, при контакте с матерью, у которой продолжается выделение вируса. Кроме того, в стационаре, работающем с COVID-19, даже при соблюдении всех санитарно-эпидемических мероприятий нельзя полностью исключить возможность внутрибольничного инфицирования. В плане подозрения на внутриутробное инфицирование особый интерес представляют новорожденные, у которых РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки определяется с первых дней жизни. В данном исследовании у 6 (42,7%) новорожденных положительный мазок из носоглотки был получен в первые 48 ч после рождения (у 3 в 1-е сутки и у 3 на 2-е сутки после рождения). Следует отметить, что в данном исследовании ни у одной женщины, чьи дети были РНК-позитивны в первые 2 суток, не было тяжелой формы заболевания, а у 2 пациентов течение заболевания было бессимптомным. В то же время из 3 новорожденных от женщин с тяжелым течением инфекции, нуждавшихся в интенсивной терапии, только у 1 ребенка была выявлена РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки. У 2 других новорожденных мазок из носоглотки был отрицательным, а РНК SARS-CoV-2 была выявлена только в анализе кала. Среди новорожденных, которые были РНК-позитивными в первые 2 суток с момента рождения, 4 родились через естествен-

ные родовые пути, а 2 в результате операции кесарева сечения. Данный факт позволяет утверждать, что кесарево сечение не предотвращает инфицирование новорожденного. В единственном случае, когда у новорожденного первые два мазка из носоглотки дали отрицательный результат, а третий мазок, взятый на 8-е сутки после рождения, дал положительный результат, имел место отказ матери от разобщения с ребенком. Следует также отметить, что ни у одного новорожденного, включенного в данное исследование, не было отмечено клинических симптомов COVID-19.

На сегодняшний день нет четких рекомендаций по обследованию новорожденных, рожденных от матерей с COVID-19. Не определены сроки забора мазков из носоглотки на SARS-CoV-2. В рамках данного исследования было отмечено, что в большинстве случаев мазок из носоглотки остается положительным короткое время, через 1–2 дня вирус в мазке уже не определяется. Поэтому целесообразным представляется забор материала от новорожденных в первые 12 ч после рождения. Кроме того, в данном исследовании показано, что возможно обнаружение РНК SARS-CoV-2 в фекалиях даже у тех новорожденных, у которых в мазках из носоглотки вирус обнаружен не был.

Выводы

1. Частота выявления РНК SARS-CoV-2 у новорожденных от матерей с COVID-19 при условии разобщения матери и ребенка составила 21,9%.
2. Инфицирование новорожденного SARS-CoV-2 возможно как при тяжелом течении заболевания у матери, так и при бессимптомном течении.
3. Инфицирование новорожденного возможно как при естественных родах, так и при оперативном родоразрешении.
4. У новорожденных в большинстве случаев отмечено бессимптомное течение COVID-19.

Литература

1. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом / Т.Е. Белокриницкая [и др.] // *Лечащий врач* — 2013. — № 3. — С. 31.
2. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections / Schwartz D. A., Graham A. L. // *Viruses*, 2020;12(02):194.
3. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? / Qiao J. // *Lancet*, 2020;395(10226):760–762.
4. COVID-19, SARS-CoV-2 and pregnancy: does the past predict the present? / Schwartz D.A. // *Contagion Live*, February 28, 2020. <https://www.contagionlive.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-pastpredict-the-present>. Accessed March 1, 2020
5. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth / Elshafeey F., Magdi R., Hindi N., Elshebiny M., Farrag N., Mahdy S. [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; Apr 24. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13182>.

6. World Health Organization. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection, 2020. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.htm>

7. A case report of neonatal COVID 19 infection in China / Wang S., Guo L., Chen L., Weiyong Liu W., Yong Cao Y., Jingyi Zhang J., Ling Feng L. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* 2020; March 12: ciae225. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae225>

8. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission / Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., [et al.] // *American journal of perinatology*, 2020. — Т 37. — № 8. — С. 861.

9. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic / Kyle M.H., Glassman M. E., Khan A., [et al.] // *Seminars in Perinatology*.: WB Saunders, 2020. — С. 151-286.

10. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection / Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. [et al.] // *Nat Commun* 11, 3572 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

11. SARS-CoV-2: is it the newest spark in the TORCH? / K.M. Muldoon, K.B. Fowler, M.H. Pesch, M.R. Schleiss [et al.] // *J Clin Virol*, 127 (2020), Article 104372, 10.1016/j.jcv.2020.104372

12. Кузнецов П.А., Козлов П.В. Гипоксия плода и асфиксия новорожденного // *Лечебное дело*. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-ploda-i-asfiksiya-novorozhdennogo> (дата обращения: 20.12.2020).

13. Buonocore, G. Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases / G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. — Milan: Springer-Verlag Italia, 2012. — 1348 p

14. Леонова, Е.Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей / Е.Ю. Леонова, О.Ю. Синякин // *Охрана материнства и детства*. — 2016. — № 2. — С. 76–81.

15. Wiedmeier, S. E. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system / S.E. Wiedmeier [et al.] // *J. Perinatol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 130–136

16. Ishiguro, A. Age-related changes in thrombopoietin in children: reference interval for serum thrombopoietin levels / A. Ishiguro [et al.] // *Br J Haematol.* — 1999. — Vol. 106. — P. 884–884.

17. Беженарь, В.Ф. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / В.Ф. Беженарь [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2020. — Т. 5. — С. 13–21.

References

1. Characteristics of swine flu clinical course in the dead pregnant women and in cases which nearly led to lethal outcome / Belokrinickaja T. E., Tarbaeva D. A., Trubicyna A. Ju. [et al.] // *Lechashhij vrach* — 2013. — № 3. — P. 31 (in Russian)
2. Potential maternal and infant outcomes from (Wuhan) coronavirus 2019-nCoV infecting pregnant women: lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections / Schwartz D. A., Graham A. L. // *Viruses*, 2020;12(02):194.
3. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? / Qiao J. // *Lancet*, 2020;395(10226):760–762.
4. COVID-19, SARS-CoV-2 and pregnancy: does the past predict the present? / Schwartz D.A. // *Contagion Live*, February 28, 2020. <https://www.contagionlive.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-pastpredict-the-present>. Accessed March 1, 2020
5. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth / Elshafeey F., Magdi R., Hindi N., Elshebiny M., Farrag N., Mahdy S. [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; Apr 24. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13182>.

biny M., Farrag N., Mahdy S. [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; Apr 24. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13182>.

6. World Health Organization. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infection, 2020. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.htm>

7. A case report of neonatal COVID 19 infection in China / Wang S., Guo L., Chen L., Weiyong LiuW., Yong CaoY., Jingyi ZhangJ., Ling Feng L. [et al.] // Clin. Infect. Dis. 2020; March 12: ciaa225. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa225>

8. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission / Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., [et al.] // American journal of perinatology, 2020. — Т 37. — № 8. — С. 861.

9. A review of newborn outcomes during the COVID-19 pandemic / Kyle M.H., Glassman M. E., Khan A., [et al.] // Seminars in Perinatology.: WB Saunders, 2020. — С. 151-286.

10. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection / Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S. [et al.] // Nat Commun 11, 3572 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

11. SARS-CoV-2: is it the newest spark in the TORCH? / K.M. Muldoon, K.B. Fowler, M.H. Pesch, M.R. Schleiss [et al.] // J Clin Virol, 127 (2020), Article 104372, 10.1016/j.jcv.2020.104372

12. Kuznecov P.A., Kozlov P.V. Fetal hypoxia and neonatal asphyxia // Lechebnoe delo. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gipoksiya-ploda-i-asfiksiya-novorozhdenno-go> (in Russian).

13. Buonocore, G. Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases / G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. — Milan: Springer-Verlag Italia, 2012. — 1348 p

14. E.Y. Leonova, O.Y. Sinyakin. Peculiarities of hemostatic system in newborns // Ochrana materinstva i detstva. — 2016. — № 2. — P. 76-81 (in Russian).

15. Wiedmeier, S. E. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system / S.E. Wiedmeier [et al.] // J. Perinatol. — 2009. — Vol. 29. — P. 130–136

16. Ishiguro, A. Age-related changes in thrombopoietin in children: reference interval for serum thrombopoietin levels / A. Ishiguro [et al.] // Br J Haematol. — 1999. — Vol. 106. — P. 884–884.

17. Bezhenar' V. F. et al. Controversial issues in obstetric management of women with novel coronavirus disease COVID-19 during pregnancy and childbirth // Akusherstvo i ginekologija. — 2020. — V. 5. — P. 13-21. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21> (in Russian)

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Андреевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, научный сотрудник Института экспериментальной медицины, к.м.н.; тел.: 8(812)409-78-87, +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

Гареева Айгуль Ильгаровна — акушер-гинеколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-130-95-89, e-mail: aygul.gareeva.90@mail.ru

Аврутин Виктор Юльевич — научный сотрудник Института теории систем автоматического управления, д.т.н.; тел.: +49(711)685-67-103, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de

Дмитриев Александр Валентинович — директор Института экспериментальной медицины, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(812)234-68-68, e-mail: admirtiev10@yandex.ru

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

ФАКТОРЫ РИСКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОБИОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОТНОШЕНИИ ОБЛИГАТНОЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

А.А. Холодов¹, Е.О. Брюхачева¹, Н.В. Лузина², Л.Ю. Отдушкина¹, Ю.В. Захарова¹, Т.В. Пьянзова¹

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия

² Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой, Кемерово, Россия

Risk factors of microbiological ineffectiveness of complex probiotic therapy against obligate intestinal microflora in patients with multidrug-resistant tuberculosis

A.A. Kholodov¹, E.O. Bryukhacheva¹, N.V. Luzina², L.Yu. Otdushkina¹, Yu.V. Zakharova¹, T.V. Pianzova¹

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

² Kuzbass Clinical Phthisiopulmonology Medical Center named after I.F. Kopylova, Kemerovo, Russia

Резюме

Целью работы являлось выявление факторов риска отсутствия микробиологического эффекта при применении комплексной пробиотической терапии у пациентов с лекарственно резистентным туберкулезом.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 30 пациентов с туберкулезом в процессе противотуберкулезной терапии, получивших курс комплексной пробиотической терапии. Пациенты были разделены на группы согласно микробиологическому эффекту применения пробиотика в отношении *Bifido*- и *Lactobacterium* spp.: 1 группа — восстановление *Lactobacterium* spp. произошло, 2 — не произошло, 1А — восстановление *Bifidobacterium* spp. произошло, 1Б — не произошло. При помощи статистической обработки материала определены основные факторы риска снижения его эффективности.

Результаты. Среди всех факторов (пол, социальный статус, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, курение, зависимость от алкоголя, клиническая форма туберкулеза и принимаемые противотуберкулезные препараты) риск снижения эффективности восстановления пула *Lactobacterium* spp. у больных туберкулезом показан у лиц мужского пола (ОШ 2,500, $p=0,029$) в возрасте старше 50 лет ($p=0,008$). Однако значительное снижение эффективности комплексной пробиотической терапии на восстановление пула *Lactobacterium* spp. в кишечном биотопе статистически значимо обусловлено мужским полом (ОШ 8,000, $p=0,013$ и количеством CD4+лимфоцитов ($p=0,005$).

Заключение. Основными факторами риска снижения скорости восстановления пула *Lactobacterium* spp. у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя явились мужской пол и возраст, а восстановление пула *Bifidobacterium* spp. зависело от мужского пола и выраженности иммунодефицита при наличии ВИЧ-инфекции.

Abstract

The aim of the work was to identify risk factors for the absence of a microbiological effect when using complex probiotic therapy in patients with drug-resistant tuberculosis.

Material and methods. The object of the study was 30 patients with tuberculosis in the course of anti-tuberculosis therapy, who received a course of complex probiotic therapy. The patients were divided into groups according to the microbiological effect of using the probiotic against *Bifido* and *Lactobacterium* spp.: Group 1 — restoration of *Lactobacterium* spp. Happened, 2 — did not happen, 1A — recovery of *Bifidobacterium* spp. Happened, 1B did not happen. With the help of statistical processing of the material, the main risk factors for reducing its effectiveness have been identified.

Research results. Among all factors (gender, social status, HIV infection, immunodeficiency, smoking, alcohol dependence, clinical form of tuberculosis and anti-tuberculosis drugs taken), the risk of reducing the efficiency of the *Lactobacterium* spp. in tuberculosis patients it is shown in males (OR 2.500, $p = 0.029$) over the age of 50 ($p = 0.008$). However, a significant decrease in the effectiveness of complex probiotic therapy to restore the pool of *Lactobacterium* spp. in the intestinal biotope is statistically significant due to the male sex (OR 8,000, $p = 0.013$ and the number of CD4 + lymphocytes ($p = 0.005$).

Conclusion. The main risk factors for a decrease in the rate of recovery of the pool of *Lactobacterium* spp. in patients with multidrug-resistant tuberculosis, the pathogen was male and female, and the recovery of the *Bifidobacterium* spp. depended on the male sex and the severity of immunodeficiency in the presence of HIV infection.

Ключевые слова: коррекция кишечной микрофлоры, микробиоценоз, диспептический синдром, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость.

Введение

Во многих отраслях медицины имеется тенденция к использованию биологической терапии в лечении различных заболеваний. Ярким тому примером является широкое распространение препаратов для компенсации качественно-количественного состава микробиоценоза различных биотопов организма человека. Наибольшее внимание уделяется кишечному биотопу [1]. Существуют данные о применении пробиотической терапии у пациентов с инфекционными и неинфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также об использовании ее в онкологической практике [2]. Самыми распространенными пробиотическими штаммами в наши дни являются штаммы рода *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacterium* spp., т.е. представители облигатной микрофлоры кишечника человека. Эффективность препаратов на основе данных представителей микрофлоры подтверждает ряд рандомизированных клинических исследований [1, 2]. Следует отметить, что различные положительные эффекты пробиотической терапии являются штаммоспецифичными, что влечет за собой необходимость комбинации пробиотических штаммов для расширения полезных свойств пробиотика [3].

На современном этапе прослеживается стремление клинической медицины к персонифицированным подходам к терапии ввиду особенностей микробиоценоза кишечника разных групп больных. Доказано, что существуют различия в качественно-количественном составе кишечной микрофлоры среди лиц разного пола [4] и возраста [5]. Использование индивидуально подобранных лекарственных препаратов позволяет таргетно компенсировать дефицит пула микроорганизмов в биотопе, не воздействуя на окружающую «нужную» микрофлору [6]. Персонификация приводит к разработке уникальных пробиотических композиций, эффективных при определенном круге патологических состояний.

В настоящее время показана клиническая и микробиологическая эффективность пробиотической терапии при различных заболеваниях ЖКТ (в том числе аутоиммунных) — неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, хронический гастрит, функциональная диспепсия, хронический запор и т.д. [7]. Также доказана эффективность и при различных инфекционных заболеваниях, таких как ВИЧ-инфекция [8], коронавирусная инфекция COVID-19 [9], гепатиты, шигеллезы и другие инфекции [10]. Существуют примеры включе-

Key words: *intestinal microflora correction, microbiocenosis, dyspeptic syndrome, tuberculosis, multidrug resistance.*

ния пробиотических препаратов в комплексную терапию злокачественных опухолей [11] и сахарного диабета [12] с эффективным исходом. Помимо купирования диспептического синдрома, доказана иммуногенная функция пробиотических штаммов, что актуально при иммуносупрессивных состояниях [13].

Кроме того, существуют особенности микробиоценоза кишечного биотопа при определенных нозологических единицах. Например, для ВИЧ-инфицированных пациентов характерно снижение количества облигатных микроорганизмов в кишечнике пропорционально степени иммунодефицита. Помимо этого, имеет место изменение свойств представителей микрофлоры и снижение колонизационной резистентности в биотопе [14, 15].

Наряду с клинической эффективностью схем пробиотической терапии, встречаются данные об отсутствии микробиологической динамики при использовании пробиотических композиций при различных заболеваниях [16]. Ярким примером отсутствия микробиологического эффекта пробиотиков является исследование Lewis S. et al., проведенное среди 69 больных тяжелой антибиотик-ассоциированной диареей [17]. Микробиологическая эффективность напрямую зависит от выживаемости штаммов пробиотика в просвете желудочно-кишечного тракта. В свою очередь, приживаемость зависит от исходного состояния кишечного микробиоценоза и колонизационной резистентности в нем. Кроме того, есть данные о снижении микробиологической эффективности биологических препаратов у лиц старшей возрастной группы [5].

На настоящий момент остаются неясными факторы риска неэффективности пробиотических препаратов у больных туберкулезом, получающих лечение по IV и V режимам терапии.

Цель исследования — выявить факторы риска отсутствия микробиологического эффекта в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с МЛУ возбудителя после применения комбинированной пробиотической терапии.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой в 2020 — 2021 гг. Объектом исследования являлись 30 боль-

ных туберкулезом органов дыхания с МЛУ возбудителя, проходящих стационарное лечение в легочно-терапевтических отделениях центра. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на исследование. Критериями включения явились: заболевание туберкулезом с МЛУ возбудителя, диспептический синдром в анамнезе. Критериями исключения служили: возраст младше 18 лет, выраженные когнитивные нарушения, наличие вирусного гепатита, выраженный иммунодефицит при ВИЧ-инфекции (количество CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл), отказ пациента от исследования. Все пациенты получили месячный курс комбинированной пробиотической терапии для коррекции диспептического синдрома, ассоциированного с приемом противотуберкулезных препаратов (ПТП). При развитии диспептического синдрома противотуберкулезную терапию не прекращали. Всем пациентам двукратно проводили количественный бактериологический анализ кала до и после терапии пробиотиком для оценки его эффективности. Состав комбинированного пробиотика представлен в таблице 1.

Таблица 1

Основной состав комбинированного пробиотика

Использованные пробиотические штаммы	Количество в суточной дозе
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1,6×10 ⁹ КОЕ
<i>Bifidobacterium animalis</i>	6×10 ⁸ КОЕ
<i>Bifidobacterium</i> spp., всего	2,2×10⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus casei</i>	1,2×10 ⁹ КОЕ
<i>Lactobacillus plantarum</i>	6×10 ⁸ КОЕ
<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i>	6×10 ⁸ КОЕ
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2×10 ⁸ КОЕ
<i>Lactobacillus</i> spp., всего	2,6×10⁹ КОЕ

Исследование проводили в 2 этапа. На первом этапе пациенты (n=30) разделены на 2 группы согласно микробиологическому эффекту пробиотической терапии. В 1-ю группу (n=14) вошли пациенты, у которых на фоне комбинированной пробиотической терапии не произошла микробиологическая компенсация пула *Lactobacterium* spp. в кишечном биотопе (рис.).

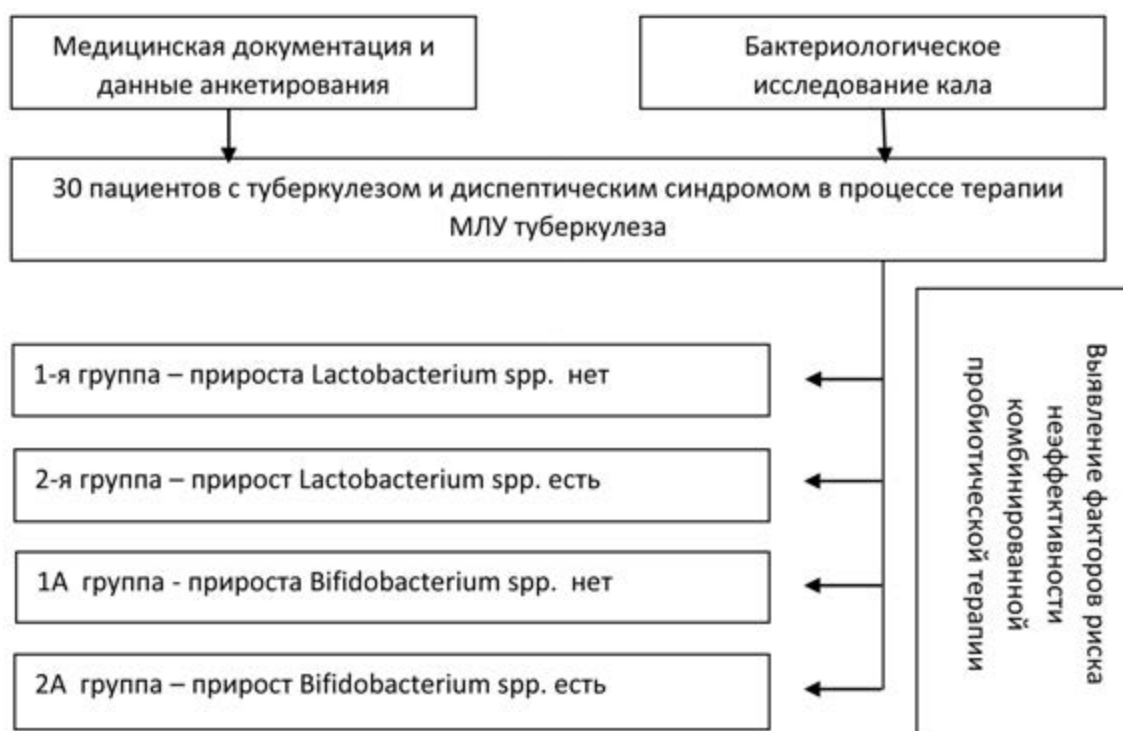


Рис. Схема разделения пациентов на группы

Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых отметили компенсацию количества *Lactobacterium spp.* в кишечнике в процессе терапии пробиотиком. В среднем титр *Lactobacterium spp.* за курс лечения в данной группе вырос на 2 (1; 4) lgКОЕ/г.

Второй этап заключался в разделении исследуемых пациентов (n = 30) на 2 группы согласно микробиологическому эффекту комбинированной пробиотической терапии в отношении *Bifidobacterium spp.* (см. рис.). В 1А группу (n = 15) вошли пациенты без компенсации бифидофлоры в процессе пробиотикотерапии. Во 2А группу (n = 15) вошли пациенты с положительной микробиологической динамикой. В среднем титр *Bifidobacterium spp.* вырос на 2 (2; 3,5) lgКОЕ/г.

Проведено сравнение групп пациентов по половозрастной характеристике, клинической форме туберкулеза, ВИЧ-статусу, степени иммунодефицита, входящим в схему лечения ПТП, нарко- и алкогольной зависимости, количеству принятых суточных доз ПТП с целью выявления факторов риска снижения микробиологической эффективности применения, комбинированного пробиотика для компенсации количества представителей облигатной микробиоты кишечника.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы IBM SPSS. Качественные признаки представлены абсолютными и относительными частотами, выраженными в процентах с рассчитанными для них критерия χ^2 и 95% доверительными интервалами по методу Уилсона (отн. % [95%ДИ]). Количественные данные представлены в работе в формате медианы и интерквартильного размаха (Ме) (25-й; 75-й). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе пациентов наблюдали 10 (71,4%) мужчин и 4 (28,6%) женщины, во 2-й группе было 5 (31,3%) женщин и 11 (68,8%) мужчин ($\chi^2 = 4,821$, ОШ = 2,500 95%ДИ 1,145 – 26,413, p = 0,029). Сред-

ний возраст пациентов в 1-й группе составил 50 [42,5; 57,75] лет, во 2-й – 36,5 [34; 46,75] лет (p = 0,0008).

Из 1-й группы 3 чел. (21,4%) страдали синдромом зависимости от алкоголя, во 2-й группе – 2 (12,5%) чел. ($\chi^2 = 0,429$, p = 0,513). Употребление наркотических препаратов в анамнезе прослеживалось у 5 (36,7%) чел. 1-й группы и у 6 (37,5%) чел. 2-й группы (p = 0,817). Среди лиц без эффекта пробиотической терапии принято 34,5 [30; 39] доз ПТП, во 2-й группе – 34,5 [27,25; 83,25] дозы ПТП (p = 1,000).

ВИЧ-инфекцию в 1-й группе пациентов регистрировали у 7 (50,0%) чел., ВИЧ-негативных также было 7 (50,0%) чел. Во 2-й группе было 10 (62,5%) людей, живущих с ВИЧ, и 6 (37,5%) ВИЧ-негативных пациентов ($\chi^2 = 0,475$, p = 0,491). Медиана CD4 + лимфоцитов в 1-й группе составила 212 [205,5; 418] кл/мкл, во 2-й группе – 239,5 [220,5; 274,75] кл/мкл (p = 0,777); вирусная нагрузка в 1-й группе – 5627 [2122,5; 53463] коп/мл, во 2-й – 15060 [4139,5; 3881] коп/мл (p = 0,864).

Среди клинических форм туберкулеза оценивали влияние часто встречающихся форм. В 1-й группе наблюдали 6 чел. (42,9%). С диссеминированным туберкулезом, во 2-й группе – 5 чел. (31,2%) ($\chi^2 = 0,433$, p = 0,511). С инфильтративной формой наблюдали 5 (35,7%) и 8 чел. (50,0%) соответственно ($\chi^2 = 0,621$, p = 0,431).

Препараты, входящие в схемы лечения туберкулеза у исследуемых пациентов, не влияли на восстановление количества *Lactobacterium spp.* Исследование влияния ПТП группы фторхинолонов не проводилось, так как они входили в схемы лечения. Бедаквилин (Bq), протионамид (Pto), линезолид (Lzd), аминогликозиды, парааминосалициловая кислота (PAS), пипразинамид (Z), цикloserин (Cs) и этамбутол (E) в составе комплексной терапии не влияли на микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры толстого кишечника (*Lactobacterium spp.*). Данные наглядно представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние противотуберкулезных препаратов II ряда на количество *Lactobacterium spp.* после курса комбинированной пробиотической терапии

Название препарата	Прием в 1-й группе (n = 14)		Прием во 2-й группе (n = 16)		Критерий χ^2	Значимость (p)
	Абс.	%	Абс.	%		
Bq	8	57,1	11	68,8	1,071	0,301
Pto/Eto	13	92,9	14	87,5	0,238	0,626
Lzd	1	7,1	3	18,8	0,871	0,351
Аминогликозиды	13	92,9	13	81,3	0,871	0,351
PAS	2	14,3	5	31,3	1,201	0,274

Название препарата	Прием в 1-й группе (n = 14)		Прием во 2-й группе (n = 16)		Критерий χ^2	Значимость (p)
	Абс.	%	Абс.	%		
Z	12	85,7	10	62,5	2,058	0,152
Cs	11	78,6	15	93,8	1,489	0,223
E	3	21,4	—	—	3,810	0,051

При оценке эффективности комбинированной пробиотической терапии в отношении пула *Bifidobacterium spp.* также выявлены статистически значимые различия. В ходе исследования показано, что неэффективность лечения чаще встречалась у лиц мужского пола ($\chi^2=6,212$, ОШ=8,000 95%ДИ 1,497-58,200; $p=0,013$). Средний возраст пациентов не различался и составил в 1А группе 49 [39; 53] лет, во 2А группе — 44 [34; 49,5] года ($p=0,217$).

Алкогольной зависимостью страдали 5 чел. (33,3%) в 1А группе и 2 чел. (13,3%) во 2А группе ($\chi^2=0,833$, $p=0,362$). Прием наркотических веществ в анамнезе в 1А группе отметили у 4 (26,7%) чел., во 2А группе у 5 (33,3%) чел. ($p=0,871$). Медиана принятых суточных доз ПТП на момент исследования среди больных 1А группы составила 35 [30; 39], во 2А группе — 34 [30; 97,5] доз ($p=0,949$).

В группе, где комбинированная пробиотическая терапия была эффективной, наблюдали 9 (60,0%) ВИЧ-позитивных пациентов, в группе с неэффективным исходом 8 (53,3%) больных с ВИЧ инфекцией ($\chi^2=0,136$, $p=0,713$). Медиана CD4+ лимфоцитов среди ВИЧ-инфицированных пациентов 1А группы составила 227,5 [212; 248,5] кл/мкл, в 2А группе — 312 [253; 322] кл/мкл ($p=0,005$). Вирусная нагрузка в 1А группе составила 5072,5 (2900; 43081,5) коп/мл, во 2А группе — 19869 [4014; 41402] коп/мл ($p=0,730$).

Клиническая форма туберкулеза не оказывала влияния на эффективность восстановления пула *Bifidobacterium spp.* В 1А группе с диссеминированным туберкулезом наблюдали 7 (46,7%) чел., во 2А группе — 4 (26,7%) чел. ($\chi^2=1,292$, $p=0,256$). С инфильтративным туберкулезом регистрировали 6 (40,0%) и 7 (46,7%) чел. соответственно ($\chi^2=0,136$, $p=0,713$).

ПТП II ряда статистически не влияли на эффективность количественного восстановления пула *Bifidobacterium spp.* Бедаквилин в обеих группах принимали по 10 чел. (66,7%) ($\chi^2=0,0001$; $p=1,000$), протионамид и этионамид в 1А группе принимали 14 чел. (93,3%), во 2А группе — 12 чел. (80,0%) ($\chi^2=1,154$; $p=0,283$), линезолид — 3 (20,0%) и 1 (6,7%) чел. соответственно ($\chi^2=1,154$; $p=0,283$). Аминогликозиды и полипептид в обеих группах принимали по 13 чел. (86,7%) ($\chi^2=0,000$, $p=1,000$), парааминосалициловую кислоту в 1А группе при-

нимали 3 чел. (20,0%), во 2А группе — 4 (26,7%) чел. ($\chi^2=0,186$; $p=0,666$), циклосерин входил в схему лечения 13 чел. (по 86,7%) обеих групп ($\chi^2=0,000$; $p=1,000$). Среди препаратов I ряда также не подтверждено влияние на количество представителей бифидофлоры. Пиразинамид принимали 10 чел. (66,7%) 1А группы и 12 чел. (80,0%) 2А группы ($\chi^2=0,682$; $p=0,409$). Этамбутол принимали 1 (6,7%) и 2 (13,3%) чел. соответственно ($\chi^2=0,370$; $p=0,543$).

В литературе представлены данные о влиянии пробиотических препаратов на микрофлору кишечника у лиц разных возрастных групп. Зарубежные авторы указывают на снижение эффективности пробиотической терапии с увеличением возраста пациентов [5]. Аналогичная картина получена в настоящем исследовании. Полученные данные указывают на схожесть микробиологической динамики у больных туберкулезом на фоне комбинированной пробиотической терапии с общепопуляционной, особенно в отношении облигатной микрофлоры, в данном случае — *Lactobacterium spp.*

В зарубежной литературе встречаются единичные данные об особенностях микробиоценоза мужчин и женщин [4]. По представленным данным, кишечный микробиоценоз лиц мужского пола характеризуется повышенной вегетацией представителей факультативной и транзитной микробиоты, в отличие от женщин. Полученные нами результаты свидетельствуют о повышенном риске неэффективности пробиотической терапии среди лиц мужского пола относительно представителей облигатного микробиоценоза кишечника. У мужчин также замечена тенденция к исходному увеличению количества условно-патогенной микрофлоры.

Среди ВИЧ-позитивных пациентов разными авторами доказаны определенные тенденции к микробиологическим сдвигам в микробиоценозе. Помимо того, показана зависимость выраженности этих сдвигов от выраженности иммунодефицита [8, 14, 15]. В настоящем исследовании установлено снижение эффективности пробиотической терапии у лиц с уровнем CD4+ лимфоцитов менее 300 кл/мкл, что доказывает их сопоставимость с результатами исследований, проводимых в общей популяции ВИЧ-инфицированных.

Таким образом, необходима более длительная комплексная пробиотическая терапия у лиц мужского пола в возрасте старше 50 лет и мониторинг клинических проявлений СКД, проведение контрольных бактериологических исследований в процессе пробиотикотерапии. Среди пациентов с ВИЧ-инфекцией необходима ранняя оценка иммунного статуса со своевременным подключением антиретровирусной терапии до развития выраженного иммунодефицита. Положительная микробиологическая динамика при комбинированной пробиотической терапии необходима для достижения длительной ремиссии диспептического синдрома. Приняв во внимание данные о необратимых изменениях в кишечном биотопе при проведении длительной антибактериальной терапии, встает вопрос о своевременной коррекции микробиологических нарушений у больных туберкулезом.

Выводы

1. На микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении *Lactobacterium spp.* у больных туберкулезом с МЛУ отрицательно влиял мужской пол (ОШ 2,500; $p=0,029$) и возраст старше 50-ти лет ($p=0,008$)
2. На микробиологическую эффективность комбинированной пробиотической терапии в отношении *Bifidobacterium spp.* у больных туберкулезом с МЛУ отрицательно влиял мужской пол (ОШ 8,000; $p=0,013$)
3. Эффективность и скорость восстановления пула *Bifidobacterium spp.* под влиянием комбинированной пробиотической терапии у больных туберкулезом с МЛУ зависела от уровня CD4+ лимфоцитов в крови ($p=0,005$)

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Литература

1. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17, N 3. P. 252–266.
2. Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D'Ambra G., Di Giulio E. et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, N 41. P. 4652–4662.
3. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197.
4. Yu D. et al. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with malnutrition // Aging Medicine. — 2021. — Т. 4. — №. 3. — С. 162–168.

5. Jayanama K., Theou O. Effects of probiotics and prebiotics on frailty and ageing: a narrative review // Current clinical pharmacology. — 2020. — Т. 15. — №. 3. — С. 183–192.

6. Ермоленко К.Д. Необходимость индивидуального подбора пробиотиков, содержащих лактобациллы и энтерококки для повышения эффективности терапии кампилобактериоза / К.Д. Ермоленко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — №. 2. — С. 88–93.

7. Бондаренко, В.М. Терапевтический эффект пробиотиков / В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2009. — №. 1. — С. 2–3.

8. Дармов, И.В. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в условиях *in vitro*, имитирующих процесс пищеварения у человека / И.В. Дармов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — №. 3.

9. Бомштейн, Н.Г. Эффективность сорбированных пробиотиков в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в условиях стационара / Н.Г. Бомштейн [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2020. — Т. 22, №. 4. — С. 31–35.

10. Скрынникова Т. И. Оценка эффективности пробиотиков на основе разных штаммов бацилл в эксперименте на биологической модели сальмонеллеза / Т.И. Скрынникова, Т.Н. Грязнева, Т.Н.А. Ле // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2020. — №. 5. — С. 28–31.

11. Zheng D. W. et al. Prebiotics Encapsulated Probiotic Spores Regulate Gut Microbiota and Suppress Colon Cancer // Advanced Materials. — 2020. — Т. 32. — №. 45. — С. 2004529.

12. Нагибович, О.А. Использование достижений биотехнологий в лечении сахарного диабета / О.А. Нагибович, Т.И. Субботина, Д.А. Решеткина // Известия Российской Военно-медицинской академии. — 2020. — Т. 39, №. S3-3. — С. 136–142.

13. Плотникова, Е.Ю. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков / Е.Ю. Плотникова, Ю.В. Захарова // Медицинский совет. — 2020. — №. 15.

14. Захарова, Ю.В. Микробиоценоз кишечника детей на разных стадиях ВИЧ-инфекции / Ю.В. Захарова [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2020. — №. 2. — С. 90–95.

15. Ashuro A. A. et al. Review on the alteration of gut microbiota: the role of HIV infection and old age // AIDS research and human retroviruses. — 2020. — Т. 36. — №. 7. — С. 556–565.

16. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review // Arch. Gerontol. Geriatr. 2017. Vol. 71. P. 142–149.

17. Lewis S., Potts L., Barry R. // J. Infect. — 1998. — Vol. 36. — P. 171–174.

References

1. Lee B.J., Bak Y.T. Irritable bowel syndrome, gut microbiota and probiotics // J. Neurogastroenterol. Motil. 2011. Vol. 17, N 3. P. 252–266.
2. Pagnini C., Corleto V.D., Martorelli M., Lanini C., D'Ambra G., Di Giulio E. et al. Mucosal adhesion and anti-inflammatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the human colonic mucosa: a proof-of-concept study // World J. Gastroenterol. 2018. Vol. 24, N 41. P. 4652–4662.
3. Yuan F., Ni H., Asche C.V., Kim M., Walayat S., Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2017. Vol. 33, N 7. P. 1191–1197.
4. Yu D. et al. Influence of oral nutritional agents rich in soluble dietary fiber on intestinal flora of elderly men with mal-

nutrition // Aging Medicine. — 2021. — Т. 4. — №. 3. — С. 162-168.

5. Jayanama K., Theou O. Effects of probiotics and prebiotics on frailty and ageing: a narrative review // Current clinical pharmacology. — 2020. — Т. 15. — №. 3. — С. 183-192.

6. Ermolenko KD et al. The need for individual selection of probiotics containing lactobacilli and enterococci to improve the effectiveness of therapy for campylobacteriosis // Experimental and clinical gastroenterology. — 2021. — No. 2. — S. 88-93.

7. Bondarenko VM, Rybalchenko OV Therapeutic effect of probiotics // Gastroenterology of St. Petersburg. — 2009. — No. 1. — S. 2-3.

8. Darmov IV et al. Survival of microorganisms of probiotics in vitro, simulating the process of digestion in humans // Experimental and clinical gastroenterology. — 2011. — No. 3.

9. Bomshtein N. G. et al. The effectiveness of sorbed probiotics in the complex treatment of a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital environment // Medicine of extreme situations. — 2020. — Т. 22. — No. 4. — S. 31-35.

10. Skrynnikova TI, Gryazneva TN, Le TN A. Evaluation of the effectiveness of probiotics based on different strains of bacilli in an experiment on a biological model of salmonellosis

// Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology. — 2020. — No. 5. — S. 28-31.

11. Zheng D. W. et al. Probiotics Encapsulated Probiotic Spores Regulate Gut Microbiota and Suppress Colon Cancer // Advanced Materials. — 2020. — Т. 32. — №. 45. — С. 2004529.

12. Nagibovich O. A., Subbotina T. I., Reshetkina D. A. Using the achievements of biotechnology in the treatment of diabetes // News of the Russian Military Medical Academy. — 2020. — Т. 39. — No. S3-3. — S. 136-142.

13. Plotnikova E. Yu., Zakharova Yu. V. Immunomodulating effects of probiotics // Medical Council. — 2020. — No. 15.

14. Zakharova Yu. V. et al. Intestinal microbiocenosis of children at different stages of HIV infection // Immunopathology, Allergology, Infectology. — 2020. — No. 2. — S. 90-95.

15. Ashuro A. A. et al. Review on the alteration of gut microbiota: the role of HIV infection and old age // AIDS research and human retroviruses. — 2020. — Т. 36. — №. 7. — С. 556-565.

16. Martínez-Martínez M.I., Calabuig-Tolsá R., Cauli O. The effect of probiotics as a treatment for constipation in elderly people: a systematic review // Arch. Gerontol. Geriatr. 2017. Vol. 71. P. 142–149.

17. Lewis S., Potts L., Barry R. // J. Infect. — 1998. — Vol. 36. — P. 171–174.

Авторский коллектив:

Холодов Артём Андреевич — клинический ординатор кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: artiomkass96@gmail.com

Брюхачева Екатерина Олеговна — ассистент кафедры фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: catia.bek@yandex.ru

Лузина Наталья Викторовна — заместитель главного врача по медицинской части Кузбасского клинического фтизиопульмонологического медицинского центра им. И.Ф. Копыловой; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

Отдушкина Лариса Юрьевна — ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета; тел.: 8(3842)73-28-71, e-mail: lara276@mail.ru

Захарова Юлия Викторовна — доцент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Кемеровского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3842)73-28-71, e-mail: yvz@bk.ru

Пьянзова Татьяна Владимировна — доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии Кемеровского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(3842)54-56-51, e-mail: tatyana_vezhnina@mail.ru

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ РАЗВИТИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.М. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Factors affecting the rate of immunosuppression development in children with HIV infection

V.B. Denisenko, E.M. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Цель — совершенствование прогнозирования динамики иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом независимых предикторов.

Материалы и методы. Проведено клиническое, иммунологическое, молекулярно-генетическое обследование 91 пары «ВИЧ-инфицированная мать — ребенок с ВИЧ-инфекцией». Все дети не получали антиретровирусную терапию. Определяли возраст детей в момент развития иммуносупрессии. Критерием иммуносупрессии в возрасте младше 1 года служило снижение количества CD4-лимфоцитов до 30–35 % ($1,0–1,5 \times 10^9/\text{л}$), в возрасте 1–5 лет — до 25–30 % ($0,75–0,999 \times 10^9/\text{л}$), в возрасте старше 5 лет — до 20–25 % ($0,35–0,499 \times 10^9/\text{л}$). Для определения факторов, влияющих на скорость развития иммуносупрессии, использовали математические модели анализа времени до наступления события (выживаемости) и пропорциональных интенсивностей Кокса.

Результаты. У всех детей в возрасте 9–54 месяцев (медиана 22 месяца, интерквартильный интервал 13–42 месяцев) развилась иммуносупрессия. С помощью математической модели пропорциональных интенсивностей Кокса проведено тестирование анамнестических, клинических и лабораторных показателей, характеризующих состояние здоровья, ВИЧ-статус матери, течение беременности и родов, проведение химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ, патологию периода новорожденности у детей. Статистическую значимость в многофакторной модели продемонстрировали показатели «Отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ» (отношение шансов 2,5; 95 % доверительный интервал 1,4–7,7; $P = 0,033$) и «Врожденная герпес-вирусная инфекция» (отношение шансов 3,0; 95 % доверительный интервал 1,3–6,9; $P < 0,001$).

Заключение. У всех детей с ВИЧ-инфекцией достаточно быстро развилась иммуносупрессия. Независимыми факторами, влияющими на сроки развития иммуносупрессии, являлись отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ и наличие врожденной герпес-вирусной инфекции. Результаты исследования позволяют рекомендовать расширение охвата ВИЧ-инфицированных беременных женщин и их детей трехэтапной химиопрофилактикой вертикальной передачи ВИЧ, совершенствование мероприятий по диагностике и лечению врожденных герпес-вирусных инфекций.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, иммуносупрессия.

Abstract

The purpose is improving the prediction of the immune status dynamics in children with HIV infection, taking into account independent predictors.

Materials and methods. Clinical, immunological, molecular genetic examination of 91 pairs «HIV-infected mother — child with HIV infection» was carried out. All children did not receive antiretroviral therapy. The age of children at the time of immunosuppression development was determined. The criterion for immunosuppression at the age of less than 1 year was a decrease in the number of CD4 lymphocytes to 30–35 % ($1,0–1,5 \times 10^9 / \text{l}$), at the age of 1–5 years — to 25–30 % ($0,75–0,999 \times 10^9 / \text{l}$), over the age of 5 years — up to 20–25 % ($0,35–0,499 \times 10^9 / \text{l}$). To determine the factors affecting the rate of development of immunosuppression, we used mathematical models for analyzing the time to event (survival) and proportional Cox intensities.

Results. All children aged 9–54 months (median 22 months, interquartile interval 13–42 months) developed immunosuppression. Using a mathematical model of proportional Cox intensities, we tested anamnestic, clinical and laboratory parameters characterizing the state of health, HIV status of the mother, the course of pregnancy and childbirth, chemoprophylaxis of vertical HIV transmission, pathology of the neonatal period in children. Statistical significance in the multivariate model was demonstrated by the indicators «Lack of HIV vertical transmission chemoprophylaxis» (odds ratio 2,5; 95 % confidence interval 1,4–7,7; $P = 0,033$) and «Congenital herpesvirus infection» (odds ratio 3,0; 95 % confidence interval 1,3–6,9; $P < 0,001$). *Conclusion.* All children with HIV infection quickly developed immunosuppression. The independent factors influencing the timing of the immunosuppression development were the lack of HIV vertical transmission chemoprophylaxis and the congenital herpesvirus infection. The results of the study make it possible to recommend expanding the coverage of HIV-infected pregnant women and their children with three-stage vertical HIV transmission chemoprophylaxis and improving measures for the diagnosis and treatment of congenital herpesvirus infections.

Key words: HIV infection, children, immunosuppression.

Введение

В настоящее время благодаря широкому внедрению трехэтапной химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ достигнуто значительное снижение числа вновь выявленных детей с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-И) [1]. Вместе с тем, продолжают регистрировать случаи ВИЧ-И у пациентов детского возраста, связанные с инфицированием матери во время беременности, с их низкой медицинской активностью, отказом от химиопрофилактики и другими факторами [2]. Известно, что ВИЧ-И у детей характеризуется неблагоприятным течением по сравнению с взрослыми пациентами [3]. У пациентов детского возраста имеют место более частое присоединение оппортунистических инфекций преимущественно бактериальной этиологии, отставание в физическом и психомоторном развитии, неврологические патологии, супрессии костно-мозгового кроветворения, наличие ряда специфичных нозологических форм (лимфоидный интерстициальный пневмонит, сиалоаденит), быстрое прогрессирование заболевания, развитие клиники СПИДа и летального исхода [3, 4].

Неблагоприятное течение ВИЧ-И у детей связывают, прежде всего, с ролью иммунологических механизмов — физиологической незрелостью иммунной системы ребенка, наличием большого числа клеток-мишеней для ВИЧ, сложностью развития иммунного ответа при первичном инфицировании возбудителями оппортунистических инфекций и др. [5, 6]. Указанные факторы способствуют более быстрому развитию иммуносупрессии и прогрессированию ВИЧ-И у детей по сравнению с взрослыми больными. Вместе с тем, установлены индивидуальные различия в скорости развития изменений в иммунной системе и течении ВИЧ-И у пациентов детского возраста [6]. В связи с этим представляется целесообразным поиск независимых факторов, влияющих на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, воздействие на которые позволит замедлить прогрессирование инфекционного процесса. Актуальность этой проблемы еще больше возросла в условиях широкого эпидемического распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе среди детского населения нашей страны [7].

Цель исследования — совершенствование прогнозирования динамики иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией с учетом независимых предикторов.

Задачи исследования:

1. Изучить анамнестические, клинические и лабораторные показатели у детей в динамике ВИЧ-И.
3. Создать математическую модель сроков до развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И с ис-

пользованием метода анализа времени до наступления события (выживаемости).

3. С использованием многофакторной математической модели пропорциональных рисков Кокса определить независимые факторы, влияющие на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И.

Материалы и методы

Проведено обследование 91 пары «ВИЧ-инфицированная мать — ребенок с ВИЧ-И». Диагноз ВИЧ-И у обследованных детей поставлен в возрасте 1 — 6 мес. на основании анамнестических, клинических данных и подтвержден двукратным положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на выявление ДНК провируса ВИЧ в мононуклеарах периферической крови (тест-системы «Амплисенс», Россия).

Клиническое и лабораторное обследование матерей проводили при сроке гестации 36 нед., детей — в периоде новорожденности, далее один раз в 3 мес. до момента развития умеренного иммунодефицита по классификации ВОЗ (2006) [8]. Изучали анамнез, медицинскую документацию, проводили клинический осмотр и лабораторное обследование пациентов. Методом непрямой иммунофлуоресценции в крови определяли количество CD4-лимфоцитов с использованием моноклональных антител производства «Beckman Coulter» (Франция). Результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «Epix-XL Coulter» (Франция). Уровень вирусемии ВИЧ (показатель вирусной нагрузки крови — ВНК) исследовали методом ПЦР с использованием тест-систем «Амплисенс» (Россия) и термоциклера «Rotor-Gene» (Австралия).

Критерием развития иммуносупрессии у детей считали снижение количества CD4-лимфоцитов до уровня, характерного для умеренного иммунодефицита по классификации ВОЗ (2006): в возрасте младше 1 года — до 30 — 35% ($1,0 - 1,5 \times 10^9/\text{л}$), в возрасте 1 — 5 лет — до 25 — 30% ($0,75 - 0,999 \times 10^9/\text{л}$), в возрасте старше 5 лет — до 20 — 25% ($0,35 - 0,499 \times 10^9/\text{л}$) [8]. Начальной точкой наблюдения служил момент рождения ребенка. Конечной точкой для завершенных наблюдений считали момент развития умеренной иммуносупрессии, для незавершенных наблюдений — момент начала антиретровирусной терапии, которая способствует эффективному подавлению репликации ВИЧ и положительной динамике иммунного статуса, в том числе повышению количества CD4-лимфоцитов [5, 6]. Все обследованные пациенты относились к завершенным наблюдениям — умеренная иммуносупрессия у них развивалась до начала антиретровирусной терапии. Продолжительность наблюдения составляла 9 — 54 мес. (Ме 22 мес., ИКИ 13 — 42 мес.).

Таблица 1

**Состояние здоровья и ВИЧ-статус матерей
обследованных пациентов**

Показатели	Количество больных, n=91	
	n	%
<i>Состояние здоровья матерей</i>		
Возраст старше 30 лет	41	45,1
Наркомания	57	62,6
Алкоголизм	17	18,7
Хронический гепатит С	50	54,9
Туберкулез легких	12	13,2
Частые острые респираторные инфекции	19	20,9
Хроническая соматическая патология	47	51,6
Хронический аднексит	23	25,3
Хронический метроэндометрит	62	68,1
Хронический кольпит	50	54,9
<i>ВИЧ-статус матерей</i>		
<i>Стадия ВИЧ-инфекции</i>		
Субклиническая стадия 3	68	74,7
Стадии вторичных заболеваний 4	23	25,3
<i>Количество CD4-лимфоцитов</i>		
0,5 × 10 ⁹ /л и более	18	19,8
Менее 0,5 × 10 ⁹ /л	73	80,2
<i>Вирусная нагрузка крови ВИЧ</i>		
Более 50 коп./мл	90	98,9
Менее 50 коп./мл	1	1,1

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «R» (Ver. 4.0.5). В связи с тем, что ряды абсолютных показателей не соответствовали нормальному распределению ($P < 0,05$ по критерию Шапиро — Уилка), для их характеристики использовали показатели медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ, 25 — 75 процентиля).

Данные о возрасте пациентов в момент развития умеренного иммунодефицита включали в математическую модель анализа времени до наступления события (выживаемости). Для определения независимых факторов, влияющих на скорость развития иммуносупрессии, использовали модель пропорциональных интенсивностей Кокса. На первом этапе клинико-лабораторные показатели, характеризующие состояние здоровья матери, ее ВИЧ-статус, течение периодов беременности и родов, проведение химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ, состояние здоровья ребенка в периоде новорожденности тестировали в однофакторной модели. Показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость ($P < 0,05$), в дальнейшем включали в многофакторную модель. Независимыми факторами, влияющими на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И, считали показатели, продемонстрировавшие достоверность в многофакторной модели ($P < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При исследовании анамнестических показателей установлено, что почти половина матерей обследованных детей имела возраст старше 30 лет (45,1%) (табл. 1). Значительная часть женщин страдала наркоманией (62,6%) и алкоголизмом (18,7%). Хронический вирусный гепатит С имел место у 54,9% матерей, туберкулез легких — у 13,2%, повторные острые респираторные инфекции с частотой четыре и более раз в год — у 20,9%, хроническая соматическая патология (бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический пиелонефрит, желчнокаменная болезнь и др.) — у 51,6%. У большинства женщин диагностирована хроническая гинекологическая патология, в том числе аднексит — у 19,2%, метроэндометрит — у 68,1%, кольпит — у 54,9%. Со стороны ВИЧ-статуса у большинства матерей (74,7%) имела место субклиническая стадия 3 по Российской классификации ВИЧ-И (2006) [9], иммунодефицитное состояние (ИДС) 1 степени по классификации Центров по контролю за заболеваниями США (1993) (CD4-лимфоцитов менее 0,5 × 10⁹/л у 80,2%) [10] и уровень ВНК ВИЧ более 50 коп./мл (98,9%). Медиана количества CD4-лимфоцитов составляла Me 0,36 × 10⁹/л (ИКИ 0,22-0,5 × 10⁹/л), уровня ВНК ВИЧ — Me 29163 коп./мл (ИКИ 3135 — 120999 коп./мл).

Течение настоящей беременности характеризовалось высокой частотой патологии, к которой относились гестоз — у 65,9% женщин, угроза прерывания беременности — у 58,2%, анемия — у 31,9%, гестационный пиелонефрит — у 21,9%, хориоамнионит — у 12,1%, хроническая внутриутробная гипоксия плода — у 64,8%, синдром задержки развития плода — у 40,6%, фетоплацентарная недостаточность — у 46,1%, аномальное положение плода — у 9,9% пациенток (табл. 2). Преждевременные роды имели место у 19,8% женщин, длительный безводный период продолжительностью более 4 ч — у 29,7%, стремительные роды — у 20,9%, акушерское пособие — у 7,7%. Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ проводилась у 69,2% пар «ВИЧ-инфицированная беременная женщина — ребенок», в том числе в антенатальном периоде — у 64,8%, в интранатальном периоде — у 69,2%, в постнатальном периоде — у 69,2%.

Таблица 2

Особенности течения беременности и родов у матерей обследованных пациентов

Показатели	Количество больных, n = 91	
	n	%
<i>Патология периода беременности</i>		
Гестоз	60	65,9
Угроза прерывания	53	58,2
Анемия	29	31,9
Гестационный пиелонефрит	20	21,9
Хориоамнионит	11	12,1
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	59	64,8
Задержка развития плода	37	40,6
Фетоплацентарная недостаточность	42	46,1
Аномальное положение плода	9	9,9
<i>Патология периода родов</i>		
Преждевременные роды	18	19,8
Длительный безводный период	27	29,7
Стремительные роды	19	20,9
Акушерское пособие	7	7,7
Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ	63	69,2

При обследовании детей в периоде новорожденности установлено, что у 19,8% пациентов имела место недоношенность, у 20,9% — врожденные пороки развития, у 35,1% — задержка внутриутробного развития, у 27,5% — синдром желтухи, у 65,9% — перинатальное поражение ЦНС, у 53,8% — врожденные герпес-вирусные инфекции (табл. 3). Этиологическими агентами последних чаще являлся цитомегаловирус (ЦМВ; у 45,1%), реже — вирус простого герпеса (у 6,6%) и вирус Эпштейна — Барр (у 2,2%).

Таблица 3

Частота патологии у детей с ВИЧ-инфекцией в периоде новорожденности

Синдромы и симптомы	Количество больных, n = 91	
	n	%
Недоношенность	18	19,8
Врожденные пороки развития	19	20,9
Задержка внутриутробного развития	32	35,1
Синдром желтухи	25	27,5
Перинатальное поражение ЦНС	60	65,9
Врожденная герпесвирусная инфекция	49	53,8

Наблюдение в динамике показало, что у всех детей в возрасте 9–54 мес. (Ме 22 мес., ИКИ 13–42 мес.) развилась умеренная иммуносупрессия по классификации ВОЗ (2006) [8]. Данные о возрасте ребенка в момент развития иммуносупрессии были включены в математическую модель сроков наступления события (выживаемости). На первом этапе клинико-лабораторные показатели, характеризующие состояние здоровья матери, ее ВИЧ-статус, течение периодов беременности и родов, проведение химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ, состояние здоровья ребенка в периоде новорожденности, тестировали в однофакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса. Статистическую значимость продемонстрировали три показателя — «Синдром желтухи», «Врожденная герпес-вирусная инфекция» и «Отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ» (табл. 4). При включении этих показателей в многофакторную модель статистическую значимость продемонстрировали только два из них — «Врожденная герпес-вирусная инфекция» и «Отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ» (достоверность модели $P < 0,001$).

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что у детей с ВИЧ-И происходило быстрое развитие иммуносупрессии — медиана возраста пациентов в момент регистрации умеренного иммунодефицита составляла Ме 22 мес. (ИКИ 13–42 мес.). Вместе с тем, имели место отчетливые индивидуальные различия в скорости развития иммуносупрессии, поскольку возраст детей в момент ее наступления колебался в широком диапазоне от 9 мес. до 54 мес. В связи с этим проведен поиск независимых факторов, влияющих на скорость развития иммуносупрессии. С помощью многофакторной модели пропорциональных интенсивностей Кокса установлено, что независимыми факторами, влияющими на сроки развития иммуносупрессии, являлись отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ и наличие врожденной герпес-вирусной инфекции.

Результаты проведенного исследования и сведения современной литературы позволяют представить роль указанных факторов в прогрессировании иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И следующим образом (рис.). Можно полагать, что антиретровирусные препараты, которые используют для химиопрофилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ, даже в случае неэффективности последней обеспечивают подавление репликации вируса и тем самым предотвращают его прямое и опосредованное негативное влияние в отношении иммунной системы [3].

Таблица 4

Факторы, влияющие на сроки развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией

Факторы	Однофакторная модель			Многофакторная модель		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
<i>Состояние здоровья матери</i>						
Возраст старше 30 лет	0,6	0,3–1,4	0,300	—	—	—
Наркомания	1	0,5–2,2	0,798	—	—	—
Алкоголизм	0,7	0,3–1,4	0,855	—	—	—
Частые острые респираторные инфекции	0,6	0,2–1,7	0,380	—	—	—
Хронический гепатит С	0,6	0,3–1,3	0,224	—	—	—
Туберкулез	0,3	0,1–1,1	0,111	—	—	—
Хроническая соматическая патология	1,4	0,7–2,7	0,335	—	—	—
Хронический аднексит	0,9	0,4–1,8	0,782	—	—	—
Хронический метрознодометрит	0,9	0,8–1	0,379	—	—	—
Хронический кольпит	1,4	0,3–5,7	0,635	—	—	—
<i>ВИЧ-статус матери</i>						
Стадия 4	4,3	0,8–22,8	0,061	—	—	—
CD4-лимфоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$	1,3	0,7–1,8	0,230	—	—	—
ВНК более 50 коп./мл	2,1	0,5–7,6	0,247	—	—	—
<i>Течение беременности и родов у матери</i>						
Гестоз	0,7	0,2–3	0,705	—	—	—
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	0,8	0,4–1,5	0,105	—	—	—
Угроза прерывания	3	0,6–15,2	0,138	—	—	—
Фетоплацентарная недостаточность	0,9	0,3–2,2	0,860	—	—	—
Задержка развития плода	0,5	0,1–2,2	0,414	—	—	—
Анемия	1	0,3–3,4	0,975	—	—	—
Гестационный пиелонефрит	2,2	0,4–11,2	0,328	—	—	—
Хориоамнионит	1,1	0,5–1,9	0,279	—	—	—
Аномальное положение плода	1,2	0,6–6,7	0,160	—	—	—
Преждевременные роды	0,9	0,4–1,9	0,952	—	—	—
Длительный безводный период	1,1	0,5–2,3	0,747	—	—	—
Стремительные роды	1,2	0,6–2,4	0,579	—	—	—
Акушерское пособие	0,6	0,2–1,5	0,341	—	—	—
Инвазивное ведение родов	0,6	0,2–1,2	0,222	—	—	—
<i>Новорожденный ребенок</i>						
Недоношенность	0,9	0,4–1,9	0,952	—	—	—
Врожденные пороки развития	1,9	0,9–4,1	0,080	—	—	—
Задержка внутриутробного развития	1,5	0,7–3,4	0,252	—	—	—
Синдром желтухи	2,9	1,4–7	0,007	2,2	0,9–5,4	0,077
Перинатальное поражение ЦНС	1,7	0,6–4,6	0,217	—	—	—
Врожденная герпес-вирусная инфекция	3,4	1,6–7	<0,001	3	1,3–6,9	<0,001
Отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ	3,1	1,3–7,2	0,001	2,5	1,4–7,7	0,033

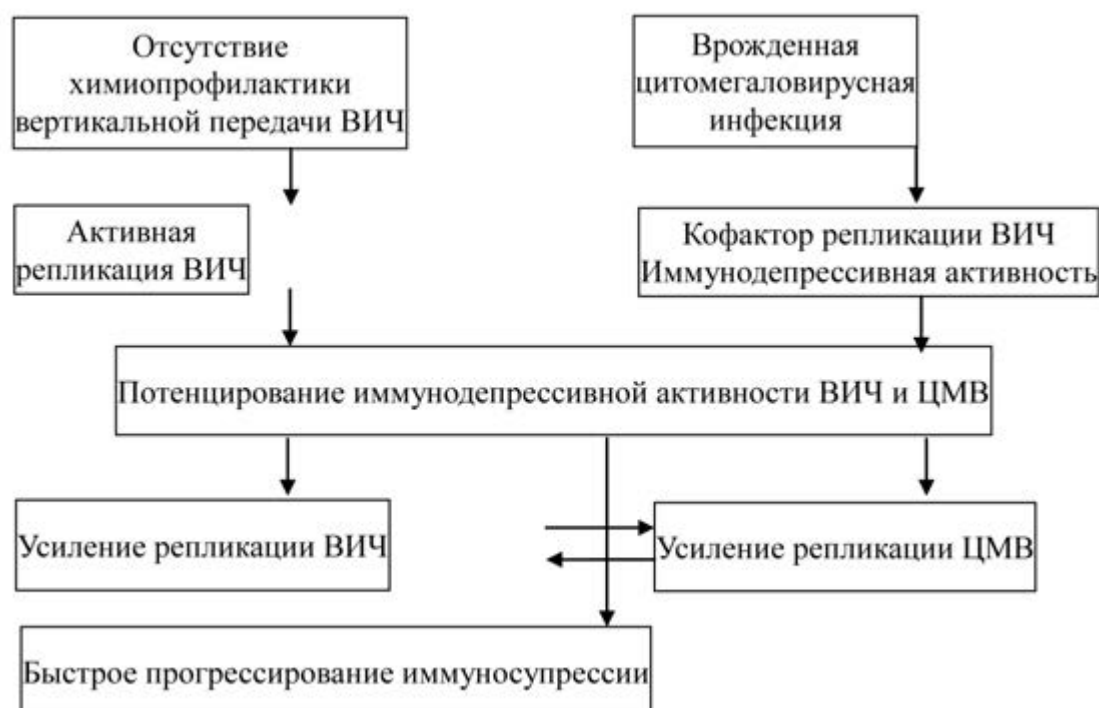


Рис. Иммунопатогенетические механизмы прогрессирования иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией

Участие врожденных герпес-вирусных инфекций в прогрессировании иммуносупрессии можно объяснить двумя механизмами. Как показало проведенное исследование, доминирующим этиологическим агентом врожденных герпес-вирусных инфекций у обследованных детей являлся ЦМВ. Известно, что этот вирус обладает выраженной иммунодепрессивной активностью, особенно в отношении Т-клеточного звена иммунной системы [11 – 13]. Происходит снижение пролиферативной активности лимфоцитов, наблюдается уменьшение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических CD8-лимфоцитов, имеет место нарушение распознавания антигенов CD8-лимфоцитами. Кроме того, возникают изменения со стороны В-клеточного звена иммунной системы, факторов врожденного иммунитета — нейтрофилов, макрофагов, естественных киллерных клеток, системы интерферона и др. Установлено, что при одновременном заражении вертикальным путем ВИЧ и ЦМВ возникают выраженные изменения в иммунной системе, в результате чего имеют место быстрое прогрессирование ВИЧ-И и высокая летальность [14]. Еще одним возможным механизмом участия ЦМВ в прогрессировании иммуносупрессии является способность этого вируса усиливать репликацию ВИЧ, что приводит к потенцированию иммунодепрессивной активности обоих вирусов [15]. В результате формируется «порочный круг» иммунопатогенетических меха-

низмов, приводящих к быстрому прогрессированию иммуносупрессии у детей с ВИЧ-И.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости широкого охвата ВИЧ-инфицированных беременных женщин и их детей трехэтапной химиопрофилактикой, которая эффективно предотвращает вертикальную трансмиссию ВИЧ, а в случае заражения ребенка позволяет снизить скорость прогрессирования иммуносупрессии. Кроме того, важным аспектом является проведение мероприятий по ранней диагностике и лечению врожденных герпес-вирусных инфекций.

Выводы

1. У всех детей с ВИЧ-инфекцией достаточно быстро, в возрасте Ме 22 мес. (ИКИ 13 – 42 мес.), развилась иммуносупрессия.
2. Независимыми факторами, влияющими на сроки развития иммуносупрессии, являлись отсутствие химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ и наличие врожденной герпес-вирусной инфекции.
3. Результаты исследования позволяют рекомендовать расширение охвата ВИЧ-инфицированных беременных женщин и их детей трехэтапной химиопрофилактикой вертикальной передачи ВИЧ, совершенствование мероприятий по диагностике и лечению врожденных герпес-вирусных инфекций.

Литература

1. Козырина, Н.В. Профилактика вертикальной передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рожденных женщинами с ВИЧ / Н.В. Козырина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т. 10, № 3. — С. 79–86.
2. Гусев, Д.А. Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 58–64.
3. Хакизimana, Ж.-К. Особенности течения и терапии ВИЧ-инфекции у детей на разных стадиях заболевания / Ж.-К. Хакизimana [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 2. — С. 134–141.
4. Воронин, Е.Е. Дети с ВИЧ-инфекцией — особая группа пациентов / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева, К. Муссини // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — №3. — С. 71–75.
5. Тимченко, В.Н. Современная этиотропная терапия ВИЧ-инфекции и сопутствующих герпес-вирусных заболеваний у детей / В.Н. Тимченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, №2. — С. 25–32.
6. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации / Е.Е. Воронин [и др.]. — М., 2020. — 152 с.
7. Усков, А.Н. Течение новой коронавирусной инфекции у детей: некоторые аспекты мониторинга заболеваемости и анализа летальности / А.Н. Усков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — Т. 12, № 3. — С. 12–20.
8. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adult and children. — World Health Organization, Geneva, 2007. — 48 p.
9. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.03.2006 №166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/.
10. Centers of Disease Control and Prevention. 1993 revise classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS in adolescents and adults // MMWR, 1992. — Vol. 41, N 51. — P. 18.
11. Шахгильдян, В.И. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: актуальные вопросы, возможные ответы / В.И. Шахгильдян // Неонатология: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 8, №4. — С. 61–72.
12. Кокорева, С.П. Цитомегаловирусный энцефалит — особенности клинических проявлений / С.П. Кокорева, А.В. Макарова, Я.Д. Мореплавцева // Академическая публицистика. — 2021. — №4. — С. 640-646.
13. Холоднова, Н.В. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Холоднова [и др.] // Детские инфекции. — 2019. — Т. 18, № 4. — С. 56–63.
14. Falconer, O. The effect of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infection on infant responses to vaccines: A review. / O. Falconer, M.L. Newell, C.E. Jones // Front Immunol. — 2018. — Vol. 2, N 9. — P. 328.
15. Adachi, K. Congenital cytomegalovirus and HIV perinatal transmission / K. Adachi [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. — 2018. — Vol. 37, N 10. — P. 1016-1021.

References

1. Kozyrina N.V. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2020; 10 (3): 79-86 (in Russian).
2. Gusev D.A. Zhurnal infektologii. 2019; 11 (1): 58-64 (in Russian).
3. Hakizimana J.-C. Zhurnal infektologii. 2020; 12 (2): 134-141 (in Russian).
4. Voronin E.E. Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2018; 3: 71-5 (in Russian).
5. Timchenko V.N. Infektsionnyye bolezni. 2017; 15 (2): 25-32 (in Russian).
6. Voronin E.E. HIV infection in children. Clinical guidelines. Moscow; 2020 (in Russian).
7. Uskov A.N. Zhurnal infektologii. 2020; 12 (3): 12-20 (in Russian).
8. WHO case definition of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adult and children. World Health Organization; 2007. 48 p.
9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of March 17, 2006 No. 166 «On approval of the Instructions for filling out the annual form of federal state statistical observation No. 61 «Information on the contingent of HIV patients». Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/ (in Russian).
10. Centers of Disease Control and Prevention. 1993 revise classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS in adolescents and adults. MMWR. 1992; 41 (51): 18.
11. Shahgildyan V.I. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2020; 8 (4): 61-72 (in Russian).
12. Kokoreva S.P. Akademicheskaya publitsistika. 2021; 4: 640-46 (in Russian).
13. Kholodnova N.V. Detskiye infektsii. 2019; 18 (4): 56-63 (in Russian).
14. Falconer O., Newell M.L., Jones C.E. The effect of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus infection on infant responses to vaccines: A review. Front Immunol. 2018; 2 (9): 328.
15. Adachi K., Xu J., Ank B. et al. Congenital cytomegalovirus and HIV perinatal transmission. Pediatr. Infect. Dis. 2018; 37 (10): 1016-21.

Авторский коллектив:

Денисенко Валентин Борисович — доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

Симованьян Эмма Мкртичевна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: emmasim@yandex.ru

ПОЛИМОРФИЗМ ПРОМОТОРА ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 (T330G) И ПОКАЗАТЕЛЬ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ГРИППЕ A(H3N2)

Г.А. Чупрова, А.Н. Емельянова, А.С. Емельянов, Ю.А. Витковский

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Interleukin-2 gene promoter polymorphism (T330G) and lymphocyte platelet adhesion in influenza A (H3N2)

G.A. Chuprova, A.N. Emel'yanova, A.S. Emel'yanov, Yu.A. Vitkovskii

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Введение. Полиморфизм генов цитокинов является фактором предрасположенности либо резистентности к инфицированию, развитию заболевания и длительному, осложнённому течению гриппа.

Цель. Изучение функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом A(H3N2) в зависимости от полиморфных вариантов промотора гена IL-2 (T330G).

Материалы и методы. В исследование были включены больные гриппом. Определение SNP генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). С помощью световой микроскопии определяли показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и др. (1999).

Результаты. В ходе иммуногенетического исследования проведено изучение влияния полиморфизма промотора гена IL-2 (T330G) на функцию лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом A(H3N2). Установлено, что в группе больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов IL-2 (T330G) существенно отличалась от контрольной группы. У пациентов значительно превалировала мажорная аллель T по сравнению с группой здоровых лиц с преобладанием гомозиготного генотипа T/T промотора гена IL-2 (T330G) (в 2,2 раза) по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе A(H3N2) зависят от носительства генотипов полиморфизма промотора гена IL-2 (T330G).

Ключевые слова: грипп, полиморфизм генов интерлейкина 2 (T330G), IL-2, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

Введение

Среди всех инфекций только грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, которые почти ежегодно принимают характер эпидемий, охватывая практически всю территорию планеты. Из-за высокой изменчивости антигенной структуры возбудителей эти ин-

Abstract

Introduction. Polymorphism of cytokine genes is a factor of susceptibility or resistance to infection, the development of the disease and a long, complicated course of influenza.

Objectives. Study of the lymphocyte-platelet adhesion function in patients with influenza A (H3N2) depending on polymorphic variants of the IL-2 gene promoter (T330G).

Materials and methods. The study included patients with influenza. Determination of SNP genes was carried out by PCR using standard kits of the Scientific and Production Company "Litekh" (Moscow). The examine of LPA was carried out by the method of Yuri Vitkovsky et al. (1999).

Results. During the immunogenetic study the effect of the polymorphism of the IL-2 gene promoter (T330G) on the function of lymphocyte-platelet adhesion in patients with influenza A(H3N2) was studied. It was found that in the group of patients with influenza the occurrence of polymorphic variants of IL-2 (T330G) significantly differed from the control group.

The major T allele significantly prevailed in patients compared with the group of healthy individuals with the predominance of the homozygous T/T genotype of the IL-2 gene promoter (T330G) (2.2 times) compared with the control group.

Conclusions. Indicators of the function of lymphocyte-platelet adhesion in influenza A(H3N2) depend on the carriage of genotypes of the IL-2 gene promoter polymorphism (T330G).

Key words: influenza, gene polymorphism of interleukin 2 (T330G), IL-2, lymphocyte-platelet adhesion.

фекции остаются практически неконтролируемыми [1 – 5].

В семействе *Orthomyxoviridae* вирус гриппа типа А имеет наибольшее эпидемическое значение, так как именно он способен изменять собственную антигенную структуру и биологические свойства, что влечет за собой появление новых штаммов, тем самым обуславливая высокую вос-

приимчивость населения ввиду несостоятельности популяционного иммунитета [4–6].

В патогенезе гриппа особая роль принадлежит взаимодействию факторов макроорганизма с вирусными белками. Рецепторы клеток человека, способствующие проникновению вируса, экспрессируются на эпителиальных клетках на всем протяжении дыхательных путей. Активная репликация вируса и его токсическое действие в эпителиальных клетках сопровождаются образованием большого количества токсинов, массивный выход которых приводит к гибели клеток и некрозу эпителия, инициируя разрушение естественного защитного барьера, что в конечном итоге может вызывать поражение микроциркуляторного русла, расстройство микроциркуляции и гемостаза и др. [7–9].

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) — это способность лимфоцитов (Т-хелперов, натуральных киллеров (НК-клетки)) с помощью адгезивных молекул образовывать коагрегаты с тромбоцитами, способствуя миграции лимфоцитов и их фиксации на поврежденной сосудистой стенке. Этот интегральный показатель отображает изменения как в системе гемостаза, так и в системе иммунитета, а также позволяет прогнозировать течение патологического процесса [9, 10]. Известно, что провоспалительные интерлейкины, главным образом IL-2, повышают способность лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования хелперно-индуцирующих клеток с интактными тромбоцитами и индуцирует ее у натуральных киллеров [10].

Известно, что полиморфизм *T330G* расположен в области промотора гена *IL-2*, изменения в которой влекут за собой изменение активности контролируемого гена [8, 11]. Теоретически можно предположить, что наличие нуклеотидной замены (SNP) может отразиться на скорости транскрипции и трансляции кодируемого белка IL-2, а соответственно — и оказать влияние на способность к лимфоцитарно-тромбоцитарному розеткообразованию.

Такие сдвиги могут сказываться на реализации воспалительного ответа, изменяя его интенсивность и продолжительность. В связи с этим важно проследить функцию лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в зависимости от полиморфных вариантов гена *IL-2 (T330G)* при гриппе.

Цель исследования — изучение функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от полиморфных вариантов промотора гена *IL-2 (T330G)*.

Материалы и методы

В исследование методом сплошной выборки были включены больные гриппом А(Н3N2) (70

человек) в возрасте от 15 до 82 лет (средний возраст $49,0 \pm 14,0$ лет) эпидемических сезонов 2016–2017 гг. и 2017–2018 гг.

Диагноз гриппа А(Н3N2) выставлен на основании эпидемиологических данных, острого начала типичного синдрома интоксикации и катарально-респираторного синдрома. Диагноз верифицирован путем обнаружения вируса в назофарингеальных мазках (мазок из носо- и ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)). Критерии включения: давность заболевания не более 5 суток, наличие 1 или нескольких симптомов интоксикации (слабости, озноба, головной боли, ломоты в теле, тошноты, рвоты), наличие 1 или нескольких симптомов катарального воспаления дыхательных путей (кашля, боли в горле, насморка), повышение t° тела $\geq 37,4^\circ\text{C}$. Всем пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало в себя сбор анамнеза заболевания, объективный осмотр пациента, анализ клинической картины в сопоставлении с данными лабораторно-инструментальных методов исследования (общие анализы крови и мочи, рентгенологическое исследование органов грудной клетки). Критериями среднетяжелого течения гриппа были: умеренно выраженные лихорадка, интоксикация и дыхательная недостаточность (ДН) не выше I степени.

Клинически и анамнестически у всех обследованных лиц были исключены любые иные инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных процессов, выраженная аутоиммунная патология, наличие тяжелой сопутствующей патологии, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания, наследственные и психические болезни, у женщин — беременность и ранний послеродовой период.

Контрольную группу составили 96 практически здоровых доноров с аналогичными исследуемой группе характеристиками по полу и возрасту, не имеющие хронических инфекционных заболеваний, аллергических и аутоиммунных реакций, острых вирусных и бактериальных инфекций.

Для переноса данных с исследуемой выборочной совокупности на генеральную, которой являются представители европеоидной расы, родившиеся и проживающие на территории Забайкальского края (930 017 человек по данным Федеральной службы государственной статистики), при уровне надежности 80% и доверительной погрешности 5% минимальный размер необходимой выборки составляет 164 человека (в исследование включено 166 человек).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 — поправки) и Правила-

ми клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Определение SNP-генов осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Амплификацию фрагментов гена *IL-2* проводили в термоциклере (модель «Бис»-М111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации. Детекцию продукта амплификации проводили в 3% агарозном геле.

Определение показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА), относящегося к функциональным тестам оценки иммунокомпетентных клеток, проводили по методу, предложенному Ю.А. Витковским и др. (1999). Свежую гепаринизированную кровь обследуемых больных наслаивали на градиент урографинфикола (плотность 1,077) и выделяли лимфоциты. Собирали интерфазное кольцо, содержащее клетки и кровяные пластинки, однократно промывали фосфатно-солевым буфером (рН 7,4). Надосадочную жидкость сливали, осадок микроскопировали в камере Горяева. Подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов производили на 100 клеток.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи электронных программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10.0 с определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. Результаты представлены как медиана (Me) с интерквартильным интервалом (25 и 75 перцентили). Для сравнения частот аллелей и генотипов по качественному бинарному признаку применяли критерий χ^2 . Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов ге-

нов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель отношения шансов (OR) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования обнаружены все искомые мутации *IL-2* (*T330G*) в гомо- и гетерозиготном состоянии в соответствии с законом Харди – Вайнберга ($p > 0,05$).

Выявлено, что в группе больных гриппом встречаемость полиморфных вариантов *IL-2* (*T330G*) существенно отличалась от контрольной группы. У них в 1,4 раза реже выявлялась минорная аллель *G* с частотой 0,386, тогда как среди здоровых она составила 0,547 ($\chi^2 = 8,43$; $p = 0,004$). У пациентов значительно превалировала мажорная аллель *T* с частотой 0,614 по сравнению с группой здоровых лиц – 0,453 ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,02$). В группе больных значительно чаще регистрировался гомозиготный генотип *T/T* (42,9%) промотора гена *IL-2* (*T330G*) (в 2,2 раза) по сравнению с контрольной группой. Распределение генотипов среди здоровых резидентов оказалось следующим: *T/T* – 19,8%, *T/G* – 51,0%, *G/G* – 29,2% ($\chi^2 = 10,37$; $p = 0,006$) (табл. 1).

Исходя из полученных данных о распределении частот, шанс развития гриппа А(Н3N2) возрастает у лиц-носителей мажорной аллели *T* (OR = 1,92 [CI95%: 1,23 – 2,99]) ($p = 0,004$) и гомозиготного генотипа *T/T* (OR = 3,04 [CI95%: 1,52 – 6,06]) промотора гена *IL-2* (*T330G*) ($p = 0,006$) (см. табл. 1).

Поскольку *IL-2* оказывает стимулирующее влияние на спонтанное образование лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов, мы проследили функцию ЛТА у больных гриппом А(Н3N2) в целой группе и в зависимости от генотипов промоторного региона *T330G* гена *IL-2* на 3-й день заболевания (табл. 2).

Таблица 1

Встречаемость SNP *IL-2* (*T330G*) у здоровых лиц и больных гриппом А(Н3N2)

Группа	Аллель	Частота аллели, Р	χ^2 ; р	Генотип	Частота генотипа, %	χ^2 ; р
Больные гриппом А(Н3N2) (n = 70)	<i>T</i>	0,614	8,43 $p = 0,004$	<i>T/T</i>	42,9	10,37 $p = 0,006$
	<i>G</i>	0,386		<i>T/G</i>	37,1	
				<i>G/G</i>	20,0	
Контрольная группа (n = 96)	<i>T</i>	0,453		<i>T/T</i>	19,8	
	<i>G</i>	0,547		<i>T/G</i>	51,0	
				<i>G/G</i>	29,2	

р – значимость различий по сравнению со здоровыми.

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных гриппом А(Н3N2) в зависимости от генотипа полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*), (медиана [25-й; 75-й перцентили])

Наблюдаемые группы	Абсолютное содержание лимфоцитов, × 10 ⁹ /л	Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия		
		Показатель ЛТА		Степень ЛТА
		Относительный, %	Абсолютный, × 10 ⁹ /л	
Генотип <i>T/T</i>				
Контрольная группа (n = 19)	1,69 [1,59;2,06]	15,0 [14,2;15,9]	0,23 [0,21;0,38]	3,1 [2,4;3,6]
Больные гриппом (n = 30)	2,8 [2,78;3,86] p ₁ <0,001	24,8 [22,1;27,9] p ₁ <0,001	0,78 [0,57;1,09] p ₁ <0,001	3,7 [3,0;4,4] p ₁ <0,05
Генотип <i>T/G</i>				
Контрольная группа (n = 49)	1,86 [1,67;2,19]	14,5 [11,9;14,8]	0,28 [0,19;0,28]	3,3 [2,5;3,8]
Больные гриппом (n = 26)	3,0 [2,71;3,62] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	19,8 [17,9;26,1] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,63 [0,42;0,87] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	4,1 [3,5;4,2] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Генотип <i>G/G</i>				
Контрольная группа (n = 28)	1,79 [1,61;2,26]	14,1 [10,8;14,8]	0,25 [0,18;0,33]	3,2 [2,2;3,6]
Больные гриппом (n = 14)	3,2 [2,51;3,79] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	18,8 [17,3;23,1] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	0,61 [0,39;0,83] p ₁ <0,001 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	3,9 [3,3;4,1] p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

p_1 — статистическая значимость различий с контролем; p_2 — статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *T/T*; p_3 — статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *T/G*.

Установлено, что среди больных гриппом А(Н3N2) повышается ЛТА, о чем свидетельствуют относительные и абсолютные показатели функции. Так, абсолютное число лимфоцитов, способных образовывать агрегаты с тромбоцитами, составило $0,67 [0,46; 0,93] \times 10^9/\text{л}$, тогда как у здоровых людей оно находилось на уровне $0,25 [0,18; 0,34] \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$).

Установлено, что у пациентов-носителей генотипа *T/T* гена *IL-2* (*T330G*) на фоне повышенного количества лимфоцитов абсолютный показатель ЛТА достигал $0,78 [0,57 - 1,09] \times 10^9/\text{л}$ ($p_1 < 0,001$) против $0,23 [0,21 - 0,38] \times 10^9/\text{л}$ у здоровых лиц ($p_1 < 0,001$) (см. табл. 2). При этом степень ЛТА также превышала контрольные показатели и составила $3,7 [3,0 - 4,4]$, тогда как у здоровых она находилась на уровне $3,1 [2,4 - 3,6]$ ($p_1 < 0,05$).

В группе больных гриппом А(Н3N2) у обладателей генотипа *G/G* гена *IL-2* (*T330G*) абсолютный показатель ЛТА оказался наименьшим — $0,61 [0,39 - 0,83] \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 2).

Таким образом, показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*).

Наивысшая способность лимфоцитов вступать в контакт с кровяными пластинками выявляется у носителей генотипа *T/T* указанного полиморфизма.

Как могут объяснить сведения о полиморфизме промоторного региона гена *IL-2* (*T330G*) и его влиянии на лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию индивидуальную иммунологическую реактивность при гриппе А(Н3N2)?

Известно, что особую роль в дизрегуляции иммунной системы при инфекционном процессе играют нарушения межклеточной кооперации, реализацию и стабилизацию которой регулирует цитокин-рецепторная сеть, отвечающая за активацию противоинфекционной защиты клетками макроорганизма [8, 10, 11]. При этом аллельные варианты генов цитокинов определяют генетическую детерминированность дисбаланса продукции цитокинов [8, 14].

Столкновение вируса и макрофага заканчивается стимуляцией последнего, в результате чего секретируются провоспалительные цитокины: *IL-1 β* активизирует Т-хелперы 1-го клона, который в ответ на антигенную и цитокиновую стимуляцию продуцирует *IL-2*. Продукция *IL-2* сопровождается активацией лимфоцитов, несущих маркеры

CD4+, среди которых находятся Т-хелперы 2-го клона. Активированные Т-лимфоциты вступают в контакт с тромбоцитами на поверхности поврежденного эндотелия и усиливают свою миграцию в ткани, где развивается воспалительный процесс и осуществляется иммунный ответ [8, 14].

У пациентов с гриппом А(Н3N2) на 3-й день заболевания повышение абсолютного числа лимфоцитов сопровождается увеличением ЛТА, наибольшие параметры которой наблюдаются у обладателей варианта *T/T* полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*).

Ранее в наших работах полученные результаты такой динамики параметров лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии были объяснены концентрацией цитокинов у обладателей различных SNP [8]. В тех случаях, если пациенты являются носителями полиморфизмов, при которых продуцируется больше *IL-2*, показатели ЛТА максимальные, и напротив, когда иммунокомпетентные клетки выделяют больше противовоспалительных цитокинов, способность лимфоцитов адгезировать на своей поверхности кровяные пластинки снижается. При этом розеткообразующая способность лимфоцитов и тромбоцитов значительно выше, чем в контроле, что связано с преобладающими эффектами иммунного *IL-2* при гриппе [8].

Результаты настоящего исследования согласуются с данными, полученными Ю.А. Витковским, А.В. Солповым и др. [10, 15] при описании феномена лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии, когда впервые в эксперименте было установлено, что *IL-2* повышает способность хелперно-индуцирующих клеток к розеткообразованию с интактными тромбоцитами и индуцирует ее у натуральных киллеров (CD16+). При этом антитела против *IL-2* препятствуют стимулирующему влиянию *IL-2* на формирование лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов.

Выводы

1. Показатели функции лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) зависят от носительства генотипов промоторного региона *T330G* гена *IL-2*.

2. Наивысшая розеткообразующая способность лимфоцитов выявляется у носителей генотипа *T/T*.

Литература

1. Gordon A, Reingold A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018; 5(1): 1-9. DOI: 10.1007/s40471-018-0136-1.
2. Kong W, Wang F, Dong B et al. Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 62-72. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.002.
3. Petrova V, Reingold A. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(1): 47-60. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.118.

4. Брико, Н.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. / Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — №4. — С. 4–13.

5. Смирнов, В.С. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (характеристика, патогенез, профилактика и лечение) / В.С. Смирнов, С.В. Петленко. — СПб.: Гиппократ, 2019. — 248 с.

6. Сорокин, Е.В. Моноклональные антитела к гемагглютинину вируса гриппа А/Н7N3 (Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Influenza A virus) / Е.В. Сорокин [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2021. — Т. 66, № 3. — С. 189–197. — DOI: 10.36233/0507-4088-45.

7. Болевич, С.Б. Комплексный механизм развития COVID-19 / С.Б. Болевич, С.С. Болевич // Сеченовский вестник. — 2020. — Т. 11, № 2. — С. 50–61. — DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.

8. Говорин, А.В. Клинические и патогенетические закономерности гриппа H1N1/09 / А.В. Говорин [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2015. — 303 с.

9. Емельянова, А.Н. Оценка эффективности противовирусной терапии гриппа А(H1N1) в эпидемические сезоны 2017–2018 и 2018–2019 гг. / А.Н. Емельянова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2020. — Т. 83, № 3. — С. 23–27. — DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27.

10. Солпова, О.А. Участие TCR αβ- и γδ- Т лимфоцитов, Р-селектина в формировании клеточно-тромбоцитарных коагратов / О.А. Солпова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2016. — № 2. — С. 71–79.

11. Чурина, Е.Г. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких / Е.Г. Чурина [и др.] // Медицинская иммунология. — 2019. — Т. 21, № 1. — С. 149–156. — DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156.

12. Бавыкин, А.С. Клеточный и молекулярный уровень стратегии COVID-19 по индукции иммунодефицита. Возможные терапевтические решения / А.С. Бавыкин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2021. — Т. 98, № 4. — С. 450–467. — DOI: 10.36233/0372-9311-119.

13. Свиридова, С.П. Роль тромбоцитов в воспалении и иммунитете / С.П. Свиридова [и др.] // Исследования и практика в медицине. — 2018. — Т. 5, № 3. — С. 40–52. — DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4.

14. Пузырева, Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В. Пузырева, А.Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 103–108. — DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108.

15. Solpov A., Vitkovsky Y., Shenkman B., Brill G., Koltakov A., Bank I., Farzam N., Savion N., Varon D. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors Thrombosis and Haemostasis. 2006; 95(5): 815-821.

References

1. Gordon A, Reingold A. The Burden of Influenza: a Complex Problem. *Curr. Epidemiol. Rep.* 2018; 5(1): 1-9. DOI: 10.1007/s40471-018-0136-1.
2. Kong W, Wang F, Dong B et al. Novel reassortant influenza viruses between pandemic (H1N1) 2009 and other influenza viruses pose a risk to public health. *Microb. Pathog.* 2015; 89: 62-72. DOI: 10.1016/j.micpath.2015.09.002.
3. Petrova V, Reingold A. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(1): 47-60. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.118.

4. Briko NI. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015-2016 and 2016-2017. *Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2017; 4: 4-13. (In Russ.)
5. Smirnov VS. Influenza and acute respiratory viral infections (characteristics, pathogenesis, prevention and treatment). St. Petersburg: Gippokrat, 2019. — 248 p. (In Russ.)
6. Sorokin EV. Monoclonal antibodies to hemagglutinin of the influenza A / H7N3 virus (Orthomyxoviridae: Alphainfluenzavirus: Influenza A virus). *Voprosy virusologii*. 2021; 66(3): 189-197. DOI: 10.36233/0507-4088-45 (In Russ.)
7. Bolevich SB. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov medical journal*. 2020; 11(2): 50-61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61 (In Russ.)
8. Govorin AV. clinical and pathogenetic characteristics of influenza H1N1/09. Novosibirsk: Nauka, 2015. — 303 p. (In Russ.)
9. Emelyanova AN. Expert anti-therapy flua (H1N1) in the season 2017-2018 and 2018-2019 gg. *Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. 2020; 83(3): 23-27. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-23-27 (In Russ.)
10. Solpova OA. Participation of TCR $\alpha\beta$ - and $\gamma\delta$ - T lymphocytes, P- selectin expression in formation of cell-platelet coagregates. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 2: 71-79 (In Russ.)
11. Churina EG. Functional polymorphism of the pro-inflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis. *Medical Immunology (Russia)*. 2019; 21(1): 149-156. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-149-156 (In Russ.)
12. Bavykin AS. Cell and molecular level of strategy of COVID-19 to induce immunodeficiency. Possible therapeutic solutions. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98(4): 450-467. DOI: 10.36233/0372-9311-119 (In Russ.)
13. Sviridova SP. The role of platelets in inflammation and immunity. *Research and Practical Medicine Journal*. 2018; 5(3): 40-52. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-4. (In Russ.)
14. Puzyryova L.V., Safonov A.D. Cytokines genetic polymorphism: the past and the future. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016; 6(2): 103-108. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-103-108 (In Russ.)
15. Solpov A., Vitkovsky Y., Shenkman B., Brill G., Koltakov A., Bank I., Farzam N., Savion N., Varon D. Platelets enhance CD4+ lymphocyte adhesion to extracellular matrix under flow conditions: role of platelet aggregation, integrins, and non-integrin receptors Thrombosis and Haemostasis. 2006; 95(5): 815-821.

Авторский коллектив:

Чупрова Галина Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии; тел.: +7-914-507-46-22, e-mail: Garden.89.89@mail.ru

Емельянова Альвина Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-494-80-37, e-mail: alvina1963@yandex.ru

Емельянов Артур Сергеевич — ассистент кафедры нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии; тел.: +7-964-466-39-62, e-mail: artur1926@yandex.ru

Витковский Юрий Антонович — заведующий кафедрой нормальной физиологии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; e-mail: Garden.89.89@mail.ru

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ САЛЬМОНЕЛЛ-ДОМИНИРУЮЩИХ СЕРОВАРОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РФ В 2004–2018 ГГ. ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

А.В. Забровская¹, С.А. Егорова², Н.А. Антипова³, Е.В. Смирнова⁴, Л.И. Семченкова⁴,
Т.Е. Быстрая⁴, С.Е. Сокольник⁵, Н.П. Уткина⁵, Л.Ю. Сихандо⁵, Н.В. Сатосова⁶

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 3,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 6,
Санкт-Петербург, Россия

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Antimicrobial susceptibility of dominant *Salmonella* serovars, isolated in North-West federal district in 2004–2018 from different sources

A.V. Zabrovskaya¹, S.A. Egorova², N.A. Antipova³, E.V. Smirnova⁴, L.I. Semchenkova⁴, T.E. Bystraya⁴, S.E. Sokolnik⁵, N.P.
Utkina⁵, L.Y. Sikhando⁵, N.V. Satosova⁶

¹ Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg,
Russia

³ Leningrad Interregional Veterinary Laboratory, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in Saint-Petersburg, division № 3, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Center for Hygiene and Epidemiology in Saint-Petersburg, division № 6, Saint-Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: сравнительный анализ устойчивости к анти-микробным препаратам штаммов *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, выделенных от людей, продуктивных животных, продукции животноводства.

Материалы и методы. Исследовано 898 штаммов *Salmonella*, выделенных от людей (673), продуктивных животных (132), продуктов питания животного происхождения (93). Чувствительность к антибиотикам определяли согласно рекомендациям EUCAST. Поиск генов, кодирующих продукцию бета-лактамаз, проводили методом ПЦР. Характер мутаций в QRDR-регионе гена *gyrA* установили путем амплификации и прямого секвенирования внутреннего фрагмента гена.

Результаты. Устойчивость к антибиотикам выявлена у 69,9 % штаммов, выделенных от людей, 78,5 % — из пищевых продуктов, и 88,6 % от сельскохозяйственных животных. 68,7 % штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от людей, 61,4 % из продуктов питания и 21,1 %, выделенных от животных было резистентно к хинолонам. Доля штаммов *S. Typhimurium* с MDR-фенотипом составляла от 21,6 % до 88,2 % в зависимости от источника вы-

Abstract

Objective: Comparative analysis of antimicrobial resistance of *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, and *S. Typhimurium* isolated from humans, farm animals, and animal products.

Materials and methods. 898 *Salmonella* strains isolated from humans (673), farm animals (132), and animal products (93) were studied. Antimicrobial susceptibility was determined according to the EUCAST recommendations. The detection of beta-lactamase genes was performed by PCR. The mutations in the QRDR region of the *gyrA* gene were determined by amplification and direct sequencing of the internal fragment of the gene.

Results. Antimicrobial resistance in 69,9 % of strains isolated from humans, 78,5 % — from food, and 88,6 % — from farm animals was detected. 68,7 % of *S. Enteritidis* strains isolated from humans, 61,4 % from food, and 21,1 % isolated from animals were resistant to quinolones. The proportion of MDR *S. Typhimurium* strains ranged from 21,6 % to 88,2 %, depending on the source of isolation. From the *S. Infantis* strains 89,3 % of strains isolated from humans, 94,5 % — from animals and 97,8 % — from food were resistant to antimicrobials, 67,9 % of strains isolated from humans, 80,0 % — from food and 89,0 % from animals were MDR. The production

геления. Из штаммов *S. Infantis* устойчивыми к АМП были 89,3% штаммов, выделенных от людей, 94,5% — от животных и 97,8% — из пищевых продуктов, множественной устойчивостью обладали 67,9% штаммов, выделенных от людей, 80,0% — из пищевых продуктов и 89,0% — от животных. Выявлена продукция бета-лактамаз генетических групп TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, CMY-2. Устойчивость к хинолонам обусловлена хромосомным механизмом: выявлены одонуклеотидные замены в гене *gyrA*: Asp87Tyr, Ser83Phe, Asp87Asn, Ser83Tyr, Asp87Gly.

Заключение. Чувствительность к антибиотикам у штаммов доминирующих сероваров имела специфические особенности. Штаммы, выделенные от животных, имели выраженные отличия от штаммов, выделенных от людей и из продуктов питания. Устойчивость к хинолонам и бета-лактамам у *Salmonella*, вне зависимости от источника выделения и серовара, была обусловлена универсальными для энтеробактерий молекулярными механизмами.

Ключевые слова: резистентность к антимикробным препаратам, *Salmonella*, продукция животноводства, сельскохозяйственные животные.

Введение

В Российской Федерации (РФ) сальмонеллезы входят в первую десятку болезней, имеющих наибольшую экономическую значимость. В большинстве стран ведущее положение в этиологической структуре сальмонеллезозов как людей, так и животных, занимают штаммы серологических вариантов *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium* [1, 2, 3]. В РФ в течение многих лет доминирующее положение занимает серовар *S. Enteritidis*, доля которого среди штаммов, выделенных от людей в 2018 г. составила 81,0%. В тройку лидирующих сероваров также входят *S. Typhimurium* и *S. Infantis* (2,0–11,7% и 1,3–9,0% соответственно) [3–5].

Источником и резервуаром большинства возбудителей болезней, передающихся с продуктами питания, включая бактерии рода *Salmonella* spp., являются продуктивные животные [6]. Серотиповой пейзаж сальмонелл, изолированных от клинически здоровых и больных сельскохозяйственных животных различных видов, а также продукции из них, различается в зависимости от страны, вида животного и продукции животноводства. Однако серологические варианты *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium* встречаются практически у всех видов продуктивных животных и имеют широкое трансконтинентальное распространение [7].

Активное применение антимикробных препаратов (АМП) в сельском хозяйстве способствует возникновению устойчивых штаммов возбудителей болезней, общих для человека и животных [8, 9, 10, 11]. Международная торговля животными и продукцией животноводства приводит к глобальному распространению резистентных штаммов

of beta-lactamases TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, and CMY-2 was detected. Resistance to quinolones was determined by a chromosomal mechanism: single-nucleotide substitutions in the *gyrA* gene were identified: Asp87Tyr, Ser83Phe, Asp87Asn, Ser83Tyr.

Conclusion. Antimicrobial susceptibility in *Salmonella* of dominant serovars had specific traits. Strains isolated from animals differed significantly from strains from humans and animal products. Resistance to quinolones and beta-lactams in *Salmonella*, regardless of the source of isolation and serovar, was due to molecular mechanisms universal for Enterobacteriaceae.

Key words: antimicrobial resistance, *Salmonella*, animal products, farm animals.

[8, 12]. По мнению экспертов ЕС, резистентность к АМП связана с конкретными сероварами и генетическими линиями (клонами) [13], поэтому нами была проанализирована чувствительность к АМП наиболее значимых сероваров *Salmonella*: *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, выделенных как от людей, так и от продуктивных животных, а также из продуктов питания животного происхождения.

Цель исследования – сравнительный анализ устойчивости к АМП штаммов *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium*, выделенных от людей, продуктивных животных и из продукции животноводства.

Задачи исследования – изучить чувствительность к широкому спектру АМП штаммов *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, выделенных из различных источников; выявить особенности, характерные для конкретных сероваров; сравнить чувствительность к АМП штаммов, выделенных из различных источников; установить механизмы резистентности штаммов к цефалоспорином 3–4 поколения (ЦЗ–4) и хинолонам.

Материалы и методы

В исследование включили 898 штаммов сероваров *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, выделенных в 2004–2018 гг. на территории Северо-Западного федерального округа РФ из проб испражнений взрослых людей (больных ОКИ, контактных или из группы декретированных лиц), а также от продуктивных животных (больных, павших и вынужденно убитых) и из продуктов питания животного происхождения (табл. 1).

Таблица 1

Штаммы *Salmonella* ведущих сероваров, выделенные из различных источников, включенные в исследование

Серовар	Источник выделения											
	Люди			Животные			Продукты питания			Всего		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
<i>S.Enteritidis</i>	594	88,3	85,6–90,5	38	28,8	21,8–37,0	34	36,6	27,5–46,7	666	74,2	71,2–76,9
<i>S.Typhimurium</i>	51	7,6	5,8–9,8	76	57,6	49,0–65,7	14	15,0	9,2–23,7	141	15,7	13,5–18,2
<i>S.Infantis</i>	28	4,1	2,9–5,9	18	13,6	8,8–20,5	45	48,4	38,5–58,4	91	10,1	8,3–12,3
ВСЕГО	673	100	—	132	100	—	93	100	—	898	100	—

Штаммы были выделены в бактериологических лабораториях Центра гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербурге, бактериологической лаборатории ООО «Глобус Мед», Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории, Санкт-Петербургском государственном университете ветеринарной медицины, Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте птицеводства, в рамках совместной научно-исследовательской работы поступали в лабораторию кишечных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера для изучения чувствительности к АМП и молекулярных механизмов резистентности.

Идентификацию штаммов до рода проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LRF (Bruker Daltonics, Германия), до вида — с использованием бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (BioMérieux, Франция). Определение принадлежности к сероварам согласно схеме «Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars» [14] проводили в реакции агглютинации с диагностическими сальмонеллезными адсорбированными сыворотками к О- и Н-антигенам сальмонелл ПЕТСАЛ (СПбНИИВС, РФ). Чувствительность к АМП определяли согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) версия 2018 г. и Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018 г.) [15, 16]. Чувствительность к ампициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, меропенему, налидиксовой кислоте, пefлоксацину, гентамицину, тобрамицину, амикацину, тетрациклину, триметоприм/сульфаметоксазолу и хлорамфениколу определяли диско-диффузионным методом (агар Мюллера—Хинтон и диски производства

Oxoid, Великобритания), к ципрофлоксацину — методом градиентной диффузии (определение минимальных подавляющих концентраций, МПК) с использованием МІС-тестов производства Oxoid (Великобритания).

Бактериальную ДНК выделяли с помощью реагента InstaGen Matrix (BioRad, США) согласно инструкции производителя. Поиск генов, кодирующих механизмы резистентности к бета-лактамам, проводили методом ПЦР с электрофоретической (*bla*_{PSE-1}, *bla*_{ACC, FOX, MOX, DHA, CIT, EBC}) или флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (*bla*_{TEM/SHV/OXA}, *bla*_{CTX-M-1,-2,-9,-8,-25}), используя ранее опубликованные праймеры (ЗАО Евроген, РФ) и протоколы [17, 18, 19]. Характер мутаций в QRDR-регионе гена *gyrA* установили путем амплификации и прямого секвенирования внутреннего фрагмента гена согласно ранее опубликованному протоколу [20], используя набор BigDye Terminator v3.1 Matrix Standard Kit (Applied Biosystems, США). Анализ продуктов секвенирующей реакции проводили на генетическом анализаторе Applied Biosystem 3500 (Applied Biosystems, США). Для оценки качества хроматограмм использовали программное обеспечение Chromas version 2.6.6 (Technelysium Pty Ltd). Полученные нуклеотидные последовательности сравнивали с помощью программы Basic Local Alignment Search Tool (BLAST, <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) с референсными последовательностями указанных генов штамма *S. Typhimurium* LT2, чувствительного к хинолонам (GenBank CP014051.2). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007 и on-line калькулятора biometrika.ru.

Результаты и обсуждение

При изучении 898 штаммов *Salmonella* доминирующих сероваров устойчивость к АМП выявлена у 78,5% штаммов, выделенных из пищевых продуктов, у 69,9% — изолированных от людей и у 88,6% — от сельскохозяйственных животных. Доля устой-

чивых штаммов варьировала в зависимости от серовара и источника выделения.

Удельный вес устойчивых к АМП штаммов серовара *S. Enteritidis* независимо от источника выделения составлял не более 70,0% (табл. 2). Доля штаммов с множественной резистентностью к 3 и более классам АМП (multidrug resistant, MDR) составляла 2,9% для штаммов, выделенных из продуктов, 6,7% — от людей, 13,1% — от животных. Наибольшее количество устойчивых штаммов *S. Enteritidis* было резистентно к хинолонам (68,7% штаммов, выделенных от людей и 61,4% — из продуктов питания). У штаммов, выделенных от животных, доля устойчивых к хинолонам была значительно ниже (21,1%), при относительно высокой доле резистентных к тетрациклину (31,6%), в отличие от штаммов, выделенных от людей и из продуктов питания (6,4% и 8,8%). Устойчивость к другим классам АМП не превышала 9,0%. Более половины MDR-штаммов *S. Enteritidis*, представленных идентичным профилем (устойчивость к хинолонам, хлорамфениколу и тетрациклину), были выделены от людей.

Среди штаммов серовара *S. Typhimurium* доля устойчивых к АМП колебалась от 42,9% (продукты питания) до 97,4% штаммов (животные) (табл. 3). Доля штаммов с MDR-фенотипом была в 7–8 раз выше, чем у штаммов *S. Enteritidis* (21,6–88,2% в зависимости от источника выделения). В отличие от *S. Enteritidis*, отмечена устойчивость к большему количеству классов АМП: аминопенициллинам (21,4–82,9%), тетрациклинам (28,5–77,6%), хлорамфениколу (7,8–63,2%) триметоприм/сульфаметоксазолу (15,7–84,2%), ЦЗ-4 (7,8%). Вне зависимости от источника выделения для серовара *S. Typhimurium* не характерна устойчивость к хинолонам (7,1% — из пищевых продуктов, около 13,0% — от животных и людей). В то же время у штаммов этого серовара отмечены выраженные отличия в резистентности в зависимости от источника выделения. Штаммы, выделенные от животных, обладали более выраженными показателями устойчивости, чем штаммы от людей и из продуктов питания: 97,4% штаммов были устойчивы к АМП, причем 88,2% — с множественной устойчивостью.

Серовар *S. Infantis*, вне зависимости от источника выделения, характеризовался чрезвычайно высокими показателями устойчивости к АМП: 89,3% штаммов, выделенных от людей, 94,5% штаммов — от животных и 97,8% — из пищевых продуктов, причем большую часть устойчивых штаммов составляли штаммы с множественной устойчивостью (67,9% от людей, 80,0 — из пищевых продуктов и 89,0% — от животных) (табл. 4). Штаммы этого серовара отличались максимальными показателями устойчивости к хинолонам (88,9–94,4%) и тетрациклинам (82,1–97,8%), доля штаммов устой-

чивых к триметоприм/сульфаметоксазолу, также достигала высоких значений (35,6–64,3%). В то же время у штаммов *S. Infantis* не выявлена устойчивость к ЦЗ-4 и хлорамфениколу. Достоверных различий в зависимости от источника выделения не выявлено.

У 34 изученных штаммов, устойчивых к аминопенициллинам (*S. Typhimurium* — 21, *S. Enteritidis* — 12, *S. Infantis* — 1), выявлен ген *bla*_{TEM-1}. Устойчивые к ЦЗ-4 штаммы *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и AmpC-цефалоспориказы. Гены, кодирующие продукцию БЛРС генетического семейства CTX-M группы CTX-M1, обнаружены у 4 штаммов *S. Typhimurium* и 3 штаммов *S. Enteritidis*, группы CTX-M2 — у 2 штаммов *S. Typhimurium*. Один штамм *S. Typhimurium* продуцировал одновременно БЛРС групп CTX-M1 и CTX-M2. Гены AmpC-цефалоспориказы генетической группы CMY-2 выявлены у 2 штаммов *S. Enteritidis*. Следует отметить, что устойчивые к ЦЗ-4 штаммы выделены только от людей.

У 41 штамма *Salmonella* различного происхождения провели поиск мутаций, ответственных за устойчивость к хинолонам, в хромосомном гене *gyrA*. Выявлены 5 вариантов единичных однонуклеотидных замен в 83 и 87 кодонах гена: Asp87Tyr — у 39,0% штаммов; Ser83Phe — у 24,4%; Asp87Asn — у 17,1%; Ser83Tyr и Asp87Gly — у 9,8%. Некоторые виды замен обнаружены только у штаммов одного серовара: Ser83Phe и Asp87Gly — у штаммов *S. Enteritidis*, Asp87Tyr — *S. Infantis*. Серовар *S. Enteritidis* характеризовался наибольшим разнообразием мутаций — обнаружены 4 из 5 вариантов замен, наиболее характерна Ser83Phe, выявленная у половины исследованных штаммов этого серовара. Серовар *S. Infantis* был представлен, в основном, штаммами с заменой Asp87Tyr (13 из 15 исследованных штаммов).

Наше исследование подтвердило широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяции бактерий рода *Salmonella*, вызывающих заболевания у людей, а также выделенных от сельскохозяйственных животных и из пищевых продуктов: устойчивость к АМП отмечена у 42,9–97,8% штаммов в зависимости от серовара и источника выделения.

В ходе исследования выявлены отличия в показателях резистентности штаммов *Salmonella*, характерные для сероваров вне зависимости от источника выделения (человек, животные или продукты питания). *S. Enteritidis* характеризовался наибольшей среди 3 сероваров чувствительностью к АМП: 30,1–32,4% штаммов сохраняли чувствительность ко всем тестируемым классам АМП. Отмечена наименьшая среди сероваров доля штаммов с множественной устойчивостью

Таблица 2

Чувствительность к АМП штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 594)			Животные (n = 38)			Продукты (n = 34)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	179	30,1	26,6–33,9	12	31,6	19,1–47,5	11	32,4	19,1–49,2
Устойчивые (R) к	415	69,9	66,1–73,4	26	68,4	52,5–80,9	23	67,6	50,8–80,9
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1–2 классам	375	63,1	59,2–66,9	21	55,3	39,7–69,9	22	64,7	47,9–78,5
– 3 и более классам (MDR)	40	6,7	5,0–9,0	5	13,1	5,8–27,3	1	2,9	0,5–14,9
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	13	2,2	1,3–3,7	1	2,6	0,5–13,5	1	2,9	0,5–14,9
ЦЗ-4 ²	7	1,2	0,6–2,4	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
Карбапенемы	0	0	0–0,6	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
Хинолоны	408	68,7	64,8–72,3	8	21,1	11,1–36,3	21	61,4	45,0–76,1
Аминогликозиды	1	0,2	0–0,9	2	5,2	1,5–17,3	0	0	0–10,2
Триметоприм/сульфаметоксазол	15	2,5	1,5–4,1	3	7,9	2,7–20,8	0	0	0–10,2
Хлорамфеникол	26	4,4	3,0–6,3	3	7,9	2,7–20,8	1	2,9	0,5–14,9
Тетрациклин	38	6,4	4,7–8,7	12	31,6	19,1–47,5	3	8,8	3,0–23,0

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ–4.

²ЦЗ–4 – цефалоспорины 3–4 поколения.

Таблица 3

Чувствительность к АМП штаммов *S. Typhimurium*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 51)			Животные (n = 76)			Продукты (n = 14)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	20	39,2	27,0–52,9	2	2,6	0,7–9,1	8	57,1	32,5–78,6
Устойчивые (R) к	31	60,8	47,1–73,0	74	97,4	90,9–99,3	6	42,9	16,3–61,2
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1–2 классам	20	39,2	27,0–52,9	7	9,2	4,5–17,8	2	14,3	4,0–39,9
– 3 и более классам (MDR)	11	21,6	12,5–34,6	67	88,2	79,0–93,6	4	28,6	11,7–54,6
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	22	43,1	30,5–56,7	63	82,9	72,9–89,7	3	21,4	7,6–47,6
ЦЗ–4 ²	4	7,8	3,1–18,5	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
Карбапенемы	0	0	0–7,0	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
Хинолоны	7	13,7	6,8–25,7	10	13,2	7,3–22,6	1	7,1	1,3–31,5
Аминогликозиды	3	5,9	2,0–15,9	56	73,7	62,8–82,3	4	28,5	11,7–54,6
Триметоприм/сульфаметоксазол	8	15,7	8,2–28,0	64	84,2	74,4–90,7	5	35,7	16,3–61,2
Хлорамфеникол	4	7,8	3,1–18,5	48	63,2	51,9–73,1	2	14,2	4,0–39,9
Тетрациклин	21	41,2	28,8–54,8	59	77,6	67,1–85,5	4	28,5	11,7–54,6

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ–4.

²ЦЗ-4 – цефалоспорины 3–4 поколения.

(2,9 – 13,1%). Штаммы *S. Enteritidis*, выделенные от животных, характеризовались более высокой долей устойчивых к «старым» классам АМП (тетрациклину, аминогликозидам, хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу).

В отличие от других сероваров, для *S. Typhimurium* не характерна устойчивость к хинолонам (7,1 – 13,0%), но показатели устойчивости к бета-лактамам достигали максимальных значений (аминопенициллины – от 21,4 до 82,9%; ЦЗ-4 – 7,8%). Именно к этому серовару принадлежали штаммы *Salmonella* с наиболее широким спектром резистентности, устойчивые к 5–6 классам АМП. Только у штаммов *S. Typhimurium* наблюдались выраженные отличия в резистентности в зависимости от источника выделения. Штаммы, выделенные от животных, обладали более выраженными показателями устойчивости: практически все штаммы были устойчивы к АМП, причем 88,2% – с множественной устойчивостью, как правило, к «старым» антибиотикам: ампициллину (82,9%), триметоприм/сульфаметоксазолу (84,2%), тетрациклину (77,6%), аминогликозидам (73,7%), хлорамфениколу (63,2%).

У штаммов серовара *S. Infantis* практически не выявлены различия в показателях устойчивости в зависимости от источника выделения. В целом, серовар отличался чрезвычайно высокими показателями устойчивости к АМП (89,3 – 97,8% штаммов), причем большую часть устойчивых штаммов (67,9 – 89,0%) составляли штаммы с идентичным MDR-фенотипом (хинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин), что может быть обусловлено клональным распространением резистентной генетической линии *S. Infantis*.

При сравнении устойчивости штаммов, выделенных из различных источников, к отдельным АМП, достоверных различий в показателях резистентности не выявлено только у серовара *S. Infantis*. Штаммы *S. Enteritidis* достоверно отличались по чувствительности к хинолонам: доля устойчивых штаммов от людей и из продуктов питания была в три раза выше (61,4 – 68,7%), чем у штаммов от животных (21,1%). Различия в зависимости от источника выделения были наиболее выражены у серовара *S. Typhimurium*: показатели резистентности почти ко всем классам АМП, а также доля MDR-штаммов, выделенных от животных, значительно превышали таковые у штаммов от людей и продуктов питания.

В целом, отмечено сходство показателей устойчивости штаммов, выделенных от людей и из пищевых продуктов. У штаммов, выделенных от сельскохозяйственных животных, по сравнению с выделенными от людей и из продуктов питания,

отмечен более значительный удельный вес устойчивых к АМП, в первую очередь, «старых» классов (ампициллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол, аминогликозиды), также были отличия по профилям множественной резистентности. Это может быть связано с практикой использования антибиотиков при выращивании, откорме, лечении и профилактике инфекций у сельскохозяйственных животных, а также с циркуляцией у животных штаммов определенных генетических линий *Salmonella*, геном которых содержит ассоциированные друг с другом детерминанты резистентности к различным классам АМП. Выявленные отличия могли быть связаны с тем, что материалом для исследования служил патологический материал от животных с клиническими признаками сальмонеллеза (павших, вынужденно убитых или больных), которые не могли быть отправлены на убойные пункты. С другой стороны, для производства продуктов питания используется сырье от клинически здоровых животных, которые могут быть контаминированы штаммами сальмонелл, не вызвавшим яркие клинические проявления болезни. Одной из причин выявленных различий также может являться завоз животноводческого сырья из других регионов страны и из-за рубежа.

Устойчивость к клинически значимым классам АМП (хинолонам и бета-лактамам) у штаммов *Salmonella*, вне зависимости от источника выделения и серовара, была обусловлена универсальными для энтеробактерий молекулярными механизмами, хромосомными и плазмидными. Устойчивые к бета-лактамам штаммы продуцировали бета-лактамазы генетических групп TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, CMY-2, гены которых, как правило, расположены на плазидах. Устойчивость к хинолонам была вызвана хромосомным механизмом: выявлены 5 вариантов однонуклеотидных замен в гене *gyrA*.

Выводы

1. Для бактерий рода *Salmonella* характерны серовароспецифические различия в спектре устойчивости к АМП, которые необходимо учитывать при назначении антимикробной терапии сальмонеллезом.

2. Штаммы сероваров *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* имели характерные особенности чувствительности к АМП в зависимости от источника выделения (от людей, животных и из продукции животноводства).

3. Молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам и хинолонам у штаммов *Salmonella* универсальны для энтеробактерий и не зависели от серовара и источника выделения.

Таблица 4

Чувствительность к АМП штаммов *S. Infantis*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 28)			Животные (n = 18)			Продукты (n = 45)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	3	10,7	3,7 – 27,2	1	5,5	1,0 – 25,8	1	2,2	0,4 – 11,6
Устойчивые (R) к	25	89,3	72,8 – 96,3	17	94,5	74,2 – 99,0	44	97,8	88,4 – 99,6
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1 – 2 классам	6	21,4	10,2 – 39,5	1	5,5	1,0 – 25,8	8	17,8	9,3 – 31,3
– 3 и более классам (MDR)	19	67,9	49,3 – 82,1	16	89,0	67,2 – 96,9	36	80,0	66,2 – 89,1
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	2	7,1	2,0 – 22,6	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
ЦЗ – 4 ²	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Карбапенемы	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Хинолоны	25	89,3	72,8 – 96,3	17	94,4	74,2 – 99,0	40	88,9	76,5 – 95,2
Аминогликозиды	1	3,6	0,6 – 17,7	3	16,7	5,8 – 39,2	8	17,8	9,3 – 31,3
Триметоприм/сульфаметоксазол	18	64,3	45,8 – 79,3	11	61,1	38,6 – 79,7	16	35,6	23,2 – 50,2
Хлорамфеникол	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Тетрациклин	23	82,1	64,4 – 92,1	16	89,0	67,2 – 96,9	44	97,8	88,4 – 99,6

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ – 4.

²ЦЗ – 4 – цефалоспорины 3 – 4 поколения.

Литература

1. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015/EFSA Journal. – 2016. – Vol.14(2). – P.4634 doi: 10.2903/j.efsa.2016.

2. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015/EFSA Journal. – 2017. – Vol.15. – №2. – P.4964 DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2019. – 254с. – Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf

4. Куземцева, С.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезом / С.В. Куземцев, О.А. Михайлова // Национальные приоритеты России. – 2017. – Т. 26, № 4. – С. 92 – 96.

5. Рожнова, С.Ш. Перспективы организации расширенной системы надзора за сальмонеллезом в России / С.Ш. Рожнова, Н.К. Акулова, О.А. Христюхина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 85, № 6. – С. 28 – 34.

6. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с точки зрения безопасности пищевых продуктов в Европе. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf

7. FDA NARMS Retail Meat Interim Report for *Salmonella*. Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Safety-Health/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM498134.pdf

8. Baker, S. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens / S. Baker, N. Thomson, F-X. Weill, K.E. Holt // Science. – 2018. – Vol. 360 (6390). – P.733-738.

9. Williams-Nguyen, J. Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science / J. Williams-Nguyen, J.B. Sallach, S. Bartelt-Hunt, A.B. Boxall, L.M. Durso, J.E. McLain, R.S. Singer, D.D. Snow, J.L. Zilles // J Environ Qual. – 2016. – Vol. 45(2). – P. 394-406.

10. CDC. National Salmonella Surveillance Annual Report, 2016 [Электронный ресурс] // Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services. – CDC. – 2018. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/national-surveillance/pdfs/2016-Salmonella-report-508.pdf>

11. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 // EFSA Journal. – 2018. – Vol. 16(12). – Article 5500.

12. Fonteneau, L. Multinational outbreak of travel-related *Salmonella* Chester infections in Europe, summers 2014 and 2015 / L. Fonteneau, Da Silva N. Jourdan, L. Fabre, P. Ashton, M. Torpdahl, L. Miller, B. Bouchrif, A. El Boulani, E. Valkanov, W. Mattheus, I. Friesema, S. Herrera Leon, C. Varela Mart nez, J. Mossong, E. Severi, K. Grant, F-X. Weill, C.M. Gossner, S. Bertrand, T. Dallman, S. Le Hello // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22(7). – Article 30463.

13. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013/EFSA Journal. – 2015. – Vol.3. – №2. – P.4036 doi:10.2903/j.efsa.2015.4036.

14. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars [Электронный ресурс]. – 9th edition. – 2007. – 167 p. –

Режим доступа: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf

15. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версии 2014, 2015, 2018 г.) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Электронный ресурс] // European Society of Clinical Microbiology and Infectious. — 2020. — Режим доступа: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/Publications/antimicrobial-resistance-Salmonella-Campylobacter-harmonised-monitoring.pdf

17. Мудрак, Д.Е. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов — возбудителей нозокомиальных инфекций: дис. канд. биол. наук: 03.02.03/ Д.Е. Мудрак. М., 2010. 140 с.

18. Dallenne, C. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae / C. Dallenne, A. Da Costa, D. Decr, C. Favier, G. Arlet // J Antimicrob Chemother. — 2010. — Vol. 65(3). — P. 490-495.

19. Wang, M. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis* / M. Wang, Q. Guo, X. Xu, X. Wang, X. Ye, S. Wu, D.C. Hooper, M. Wang // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 53(5). — P. 1892–1897.

20 Nakaya, H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC* / H. Nakaya, A. Yasuhara, K. Yoshimura, Y. Oshihoi, H. Izumiya, H. Watanabe // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9(2). — P.255-257

References

1. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015/EFSA Journal. — 2016. — Vol.14(2). — P.4634 doi: 10.2903/j.efsa.2016.

2. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015/EFSA Journal. — 2017. — Vol.15. — №2. — P.4964 DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. — Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2019. — 254с. — Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>

4. Kuzemceva, S.V. Mikrobiologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za sal'monellezami / S.V. Kuzemcev, O.A. Mihajlova // Nacional'nye priority Rossii. — 2017. — Т. 26, № 4. — С. 92-96.

5. Rozhnova, S.SH. Perspektivy organizatsii rasshirennoj sistemy nadzora za sal'monellezami v Rossii / S.SH. Rozhnova, N.K. Akulova, O.A. Hristyuhina // Epidemiologiya i vakcino-profilaktika. — 2015. — Т. 85, № 6. — С. 28-34.

6. Бор'ба з устійчивост'ю к антибіотикам с точки зренія безпеки їжі в Європі. Всесвітня організація здоров'я. Європейське регіональне бюро.

Rezhim dostupa: http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf

7. FDA NARMS Retail Meat Interim Report for *Salmonella*. Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Safety-Health/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM498134.pdf

8. Baker, S. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens / S. Baker, N. Thomson, F-X. Weill, K.E. Holt // Science. — 2018. — Vol. 360 (6390). — P.733-738.

9. Williams-Nguyen, J. Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science / J. Williams-Nguyen, J.B. Sallach, S. Bartelt-Hunt, A.B. Boxall, L.M. Durso, J.E. McLain, R.S. Singer, D.D. Snow, J.L. Zilles // J Environ Qual. — 2016. — Vol. 45(2). — P. 394-406.

10. CDC. National Salmonella Surveillance Annual Report, 2016 [Электронный ресурс] // Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services. — CDC. — 2018. — Режим доступа: <https://www.cdc.gov/national-surveillance/pdfs/2016-Salmonella-report-508.pdf>

11. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 // EFSA Journal. — 2018. — Vol. 16(12). — Article 5500.

12. Fonteneau, L. Multinational outbreak of travel-related *Salmonella* Chester infections in Europe, summers 2014 and 2015 / L. Fonteneau, Da Silva N. Jourdan, L. Fabre, P. Ashton, M. Torpdahl, L. Mller, B. Bouchrif, A. El Boulani, E. Valkanov, W. Matheus, I. Friesema, S. Herrera Leon, C. Varela Mart nez, J. Mossong, E. Severi, K. Grant, F-X. Weill, C.M. Gossner, S. Bertrand, T. Dallman, S. Le Hello // Euro Surveill. — 2017. — Vol. 22(7). — Article 30463.

13. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013// EFSA Journal. — 2015. — Vol.3. — №2. — P.4036 doi:10.2903/j.efsa.2015.4036.

14. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars [Электронный ресурс]. — 9th edition. — 2007. — 167 p. — Режим доступа: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf

15. Klinicheskie rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam» (versii 2014, 2015, 2018 g.) [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Электронный ресурс] // European Society of Clinical Microbiology and Infectious. — 2020. — Режим доступа: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/Publications/antimicrobial-resistance-Salmonella-Campylobacter-harmonised-monitoring.pdf

17. Mudrak, D.E. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti ustojchivosti k beta-laktamnym antibiotikam gramotricatel'nyh mikroorganizmov — vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij: dis. kand. biol. nauk: 03.02.03/ Mudrak Dar'ya Evgen'evna. — М., 2010. — 140 с.

18. Dallenne, C. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae / C. Dallenne, A. Da Costa, D. Decré, C. Favier, G. Arlet // J Antimicrob Chemother. — 2010. — Vol. 65(3). — P. 490-495.

19. Wang, M. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis* / M. Wang, Q. Guo, X. Xu, X. Wang, X. Ye, S. Wu, D.C. Hooper,

M. Wang // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 53(5). — P. 1892–1897.

20. Nakaya, H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with

mutations in both *gyrA* and *parC* /H. Nakaya, A. Yasuhara, K. Yoshimura, Y. Oshihoi, H. Izumiya, H. Watanabe // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9(2). — P.255-257

Авторский коллектив:

Забровская Анна Владленовна — доцент кафедры паразитологии им. В.Л. Якимова Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, д.вет.н., тел.: 8(812)388-27-56, e-mail: beringa20@mail.ru

Егорова Светлана Александровна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)232-48-83, e-mail: egorova72@mail.ru

Антипова Наталия Алексеевна — заведующая лабораторией Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории; тел.: 8(812)373-51-43, доб.106, e-mail: lmv1.bak@bk.ru

Смирнова Елена Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru;

Семченкова Людмила Ивановна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru

Быстрая Татьяна Евгеньевна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru

Сокольник Светлана Евгеньевна — заведующая бактериологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 6; тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Уткина Надежда Петровна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 6, тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Сиханго Людмила Юрьевна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 6; тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Сатосова Надежда Викторовна — ассистент кафедры эпидемиологии, дезинфектологии и паразитологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-921-336-86-12, e-mail: satosovanv@mc21.ru

95 ЛЕТ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (К 95-ЛЕТИЮ ДЕТСКОГО НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ)

Н.В. Скрипченко, А.Н. Усков, В.М. Волжанин

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

95 years of protecting and improving the health of children (devoted to the 95th anniversary of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases)

N.V. Skripchenko, A.N. Uskov, V.M. Volzhanin

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

Резюме

В статье отражена история и эволюция научной деятельности детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Представлены миссия, стратегия и научные направления деятельности учреждения в настоящее время. Отражены основные научные достижения за последние 5 лет, внедрение которых в практическую работу медицинских организаций нашей страны свидетельствуют об эффективной реализации миссии учреждения по спасению жизней детей.

Ключевые слова: дети, инфекционные болезни, научно-клинический центр.

Abstract

The article reflects the history and evolution of the scientific activities of the research institute, now the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. The mission, strategy and current scientific directions are presented. The main achievements over the past five years are reflected, the introduction of which into the practical work of medical institutions in our country testifies to the effective implementation of the Mission of the institution to save the lives of children.

Key words: children, infectious diseases, research and clinical center.

В 2022 г. исполняется 95 лет со дня основания Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ). Истоки создания учреждения уходят в 1927 г., когда в г. Ленинграде 14 февраля 1927 г. был учрежден Научно-практический институт по охране здоровья детей и подростков (1927–1940 гг., НИИ ОЗДиП), который затем был реорганизован в Научно-исследовательский педиатрический институт (1940–1961 гг.), где впервые в СССР был создан отдел профилактики детских инфекций. В 1961 г. на базе этого института был создан единственный в стране Научно-исследовательский институт детских инфекций, на который с 1969 г. были возложены функции головного института по проблеме детских инфекций в Российской Федерации, и с 2017 г. он функционирует как Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России (далее — Центр). На этапе становления учреждения основными направлениями деятельности были разработка и научное обоснование гигиенических нормативов, организации службы охраны здоровья детей и подростков, системы рационального вскармливания, организации работы детской поликлиники, детских садов и рабочих мест школьников, изучение физиологии становления и развития условных рефлексов и физио-

логических функций организма ребенка, а также различных вариантов патологии детского возраста (поражение почек, сердца, нервной системы) при соматических заболеваниях. В годы Великой Отечественной войны, даже в период блокады города Ленинграда, в институте продолжали лечить и выхаживать детей, в том числе и с алиментарной дистрофией. В послевоенные годы сотрудники института являлись модераторами организованной и массовой прививочной компании против полиомиелита, под руководством и при участии которых в г. Ленинграде была апробирована и применена живая противополиомиелитная вакцина, разработанная А.А. Смородинцевым. Затем ленинградский опыт был распространен в медицинских организациях на всей территории страны. Ученые института участвовали в ликвидации натуральной оспы, ими были разработаны меры профилактики возможных осложнений применения оспенной вакцины для детей с отягощенным анамнезом по состоянию здоровья.

В 1961 г., когда инфекционная направленность деятельности института стала основной, создается организационно-методический отдел, научная библиотека, в 1962 г. — отдел вирусного гепатита и кишечных инфекций, в 1963 г. — клиника нейроинфекций. В этом же году ор-

ганизовываются вирусологическая, биохимическая лаборатории, лаборатория функциональных методов диагностики. Для проведения экспериментальных исследований в 1965 г. создается виварий. В этом же году в Институте организуется отдел иммунопрофилактики инфекций с клиникой прививочных реакций. В 1966 г. был создан отдел респираторно-вирусных инфекций. В 1969 г. открывается консультативное поликлиническое отделение, в 1975 г. — отдел научно-медицинской информации.

В 1977 г. к существовавшим лабораториям добавляются иммунологическая, бактериологическая и патоморфологическая лаборатории. В 1977 г. Институт детских инфекций в ознаменование 50-летия со дня образования и за успехи в своей деятельности был награжден орденом «Знак Почета».

Сотрудниками института, возглавляемого в то время членом-корреспондентом РАМН Верой Васильевной Ивановой (была директором в период с 1976 по 2008 г.), были разработаны организационные основы оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, разработаны экспрессные методы диагностики вирусных и бактериальных инфекций, отработана терапевтическая тактика инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, разработаны организационные принципы вакцинопрофилактики.

С 2008 по 2020 г. директором учреждения был академик РАН Юрий Владимирович Лобзин, под руководством которого учреждение приобрело новый облик с введением в строй амбулаторно-поликлинического, диагностического и клинического № 2 корпусов. Общая площадь учреждения увеличилась с 10 250 м² до 32 600 м².

Центр был оснащен высокотехнологичным оборудованием, обеспечивающим быструю и точную диагностику функциональных и органических нарушений органов и систем при инфекционных заболеваниях, предоставляющим новые возможности для исследования пато- и саногенеза инфекционных заболеваний, позволяющим проводить контроль эффективности терапии. На базе Центра начали функционировать 7 научно-практических центров: гепатологический, врожденных инфекций, хламидиозов, клещевых инфекций, герпес-вирусных инфекций, демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза, Центр иммунопрофилактики детей и взрослых ФМБА России, начала свою работу проблемная комиссия ФМБА России «Проблемы биологической безопасности и инфекционные болезни: эпидемиология, профилактика и лечение». С 2018 г. центр становится учреждением 1 категории — научная организация — лидер, выполняющая научно-исследовательские,

опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения (приказ ФМБА России от 26.09.2018 № 188).

В настоящее время учреждение возглавляет д.м.н. Александр Николаевич Усков. Учреждение находится в ведении ФМБА России, которым руководит член-корреспондент РАН Вероника Игоревна Скворцова.

Миссией научной организации является совершенствование стратегии оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, в том числе и обеспечение биологической безопасности государства путем работы в составе сводных отрядов Минздрава России, ФМБА России и Роспотребнадзора на эпидемиях и вспышках инфекционных заболеваний.

Стратегическими целями являются: снижение инфекционной заболеваемости; снижение летальности; снижение предотвратимой смертности; снижение инвалидизации.

Научными направлениями деятельности учреждения являются: совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией; разработка инновационных подходов к комплексной диагностике инфекционных заболеваний; разработка инновационных технологий прогноза тяжести, течения и исходов острых и хронических инфекционных заболеваний у детей; разработка инновационных подходов к лечению острых и хронических инфекционных заболеваний у детей; разработка принципов и тактики восстановительной терапии и реабилитации детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний; определение принципов организации прививочной работы и совершенствование тактики вакцинопрофилактики детей, в том числе групп риска.

Ежегодно в учреждении выполняется до 16 НИР в соответствии с Государственным заданием на выполнение прикладных научных исследований, актуальность тем которых определена в соответствии с мировыми тенденциями научного поиска и потребностей здравоохранения Российской Федерации. Научная стратегия учреждения направлена на разработку организационных основ предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций, обусловленных эпидемиями и вспышками инфекционных заболеваний, т.е. на обеспечение национальной биологической безопасности населения страны. В этой связи в широком смысле всесторонняя деятельность учреждения предусматривает разработку инновационных технологий диагностики и лечения инфекционных заболеваний, профилактики, реабилитации и коррекции изменений функционального состояния человека при влиянии на организм опасных биологических факторов, таких как инфекции.

Одним из новейших направлений научных исследований в области диагностики инфекционных заболеваний являются метагеномные технологии. Результатом научного поиска сотрудников Центра явилось определение роли и места этих технологий в диагностике различных инфекций, что позволило на 25% увеличить этиологическую верификацию за счет кратного расширения спектра определяемых патогенов и сокращения сроков их выявления до нескольких часов. В соответствии с целью и задачами научной деятельности учреждения также важным является изучение изменений генома человека под воздействием факторов инфекционного характера, лечение социально значимых заболеваний, уточнение причин и механизмов антибиотикорезистентности и резистентности к противовирусным препаратам, предрасположенности к заболеванию вирусными инфекциями, совершенствование подходов к специфической профилактике инфекционных заболеваний, разработка схем иммунизации при биологических катастрофах, таких как вспышки полиомиелита, кори, коклюша, пневмококковых инфекций, совершенствование системы учета безопасности вакцин.

Также следует отметить, что приоритетом научных исследований является изучение неотложных состояний, развивающихся при инфекционных заболеваниях, которые часто и определяют причины летальных исходов. В Центре отрабатываются прорывные технологии в лечении сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности с последовательным применением таких экстракорпоральных методов терапии, как продленная гемофильтрация/гемодиализация в сочетании с полимиксиновой адсорбцией эндотоксина или цитосорбцией, что позволяет существенно расширить возможности по спасению жизни детей с тяжелыми инфекционными заболеваниями. Также в учреждении разработаны и научно обоснованы инновационные технологии диагностики, терапии, прогноза течения и исходов, реабилитации и профилактики актуальных инфекционных заболеваний, таких как энцефалиты, менингиты, миелиты, полиневропатии. Внедрение этих разработок в практику медицинских организаций позволило улучшить исходы заболеваний за счет своевременного проведения превентивных лечебных мероприятий до развития жизнеугрожающих состояний, в том числе предотвратить летальность и снизить инвалидизацию более чем 40%. В последние годы разработана новая технология математического моделирования прогнозирования течения менингококковой инфекции, энцефалитов, полиневропатий, миелитов.

В учреждении проводится детальный анализ причин развития неблагоприятного течения ин-

фекционных заболеваний, внедряются технологии определения прогностических факторов, позволяющих прогнозировать риск развития осложнений. Проводится разработка алгоритмов и методик ранней неинвазивной диагностики таких жизнеопределяющих осложнений, как отек головного мозга, внутричерепная гипертензия, кровоизлияние в надпочечники. Отработан способ прогнозирования риска развития энцефалопатии критических состояний и полиневропатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями. Разрабатывается комплекс нейрофункциональных возрастных критериев диагностики смерти мозга. Отработан способ постмортальной морфологической диагностики отека головного мозга при нейроинфекционных заболеваниях у детей.

Предложен новый способ диагностики поражения сердца при инфекционных заболеваниях у детей и подростков на основании выявления скрытых нарушений атриовентрикулярной проводимости и маркеров острого или перенесенного инфекционного заболевания. Вероятность прогноза до 80%. Разработан способ прогнозирования восстановления функции лицевого нерва при невропатии у детей с вероятностью прогноза почти 90%.

Важным направлением деятельности Центра является разработка системы комплексной поэтапной реабилитации детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний, в том числе и сопровождающихся тяжелыми нарушениями двигательных функций. Отрабатывается реабилитационная тактика детей с тяжелыми двигательными нарушениями с мониторингом оценки динамики реабилитационного потенциала, внедрение которой в практику позволит сократить с 3 месяцев до 1 месяца сроки восстановления нарушенных двигательных функций после инфекционных заболеваний у детей.

Огромная научная работа проводится по совершенствованию вакцинопрофилактики. Так, в последние годы представлено научное фармакоэкономическое обоснование необходимости вакцинации иммунокомпетентных взрослых граждан различного возраста и с разным количеством факторов риска, к которым относятся хронические заболевания легких, органов сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы, печени, почек, а также производственные и социальные факторы риска, например, работа на вредных для дыхательной системы производствах и в медицинских учреждениях. Также доказана необходимость нагоняющей иммунизации детей против коклюша и предложены схемы вакцинации; обоснована целесообразность возрастных ревакцинаций; выделены группы риска среди взрослых, которым рекомендована ревакцинация против коклюша.

Данные рекомендации включены в раздел профилактики коклюша клинических рекомендаций по коклюшу, а также в методические указания МУК 4.2.3701-21 «Лабораторная диагностика коклюша и других заболеваний, обусловленных другими бордетеллами».

Только за последние годы в Центре разработаны такие инновационные технологии, как:

«Способ прогнозирования поствакцинальных местных реакций у детей при вакцинации коклюшными вакцинами» (патент № 2732414 от 16.09.2020 г.);

«Способ диагностики хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей» (патент № 2738457 от 14.12.2020 г.);

«Способ прогнозирования трансформации хронических энцефаломиелитов в рассеянный склероз у детей» (патент № 2740243 от 12.01.2021 г.);

«Способ прогнозирования риска развития энцефалопатии критических состояний у детей с инфекционными заболеваниями» (патент № 2741929 от 29.01.2021 г.);

«Способ прогнозирования перинатального инфицирования вирусом гепатита В у детей» (патент № 2753211 от 12.08.2021 г.);

«Способ лечения генерализованной формы менингококковой инфекции у детей с рефрактерным септическим шоком и синдромом полиорганной недостаточности» (международный патент № 35137 от 18.06.2021 г.)

«Способ прогноза неблагоприятного течения фиброза печени при хроническом гепатите С»;

«Алгоритм вирусологической диагностики сочетанных острых и хронических герпес-вирусных инфекций в зависимости от сроков инфицирования, характеристик вируса и нозологической формы заболевания»;

«Программа исследования маркеров повреждения и иммунной защиты при генерализованных инфекциях с поражением нервной системы у детей»;

«Критерии прогноза характера течения диарей с учетом клинико-лабораторных особенностей у детей разного возраста, обусловленных энтеротоксинпродуцирующими штаммами *C. Perfringens*»;

«Новые механизмы устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам и гликопептидным антибиотикам, связанные с внутриклеточными мессенджерами c-di-AMP и гетерорезистентностью»;

«Механизмы формирования успешных генетических линий множественно резистентных гипервирулентных *Klebsiella pneumoniae*».

За период 2017 – 2021 гг. в учреждении:

1. Защищено 5 докторских и 8 кандидатских диссертаций.

2. Получено 32 патента, из них 29 российских и 3 международных.

3. Опубликовано 74 монографии, научных трудов, справочников и руководств.

4. Издано 6 Национальных клинических рекомендаций.

5. Издано 10 методических рекомендаций для врачей.

6. Опубликовано 467 статей.

7. Организовано и проведено 150 мероприятий (конгрессов, семинаров, конференций, форумов).

8. Сотрудники принимали участие в работе 793 съездов и конгрессов, в том числе 290 с международным участием.

9. Сотрудниками сделано 2428 докладов, в том числе 1258 на мероприятиях с международным участием.

В настоящее время в Центре продолжается работа по определению стратегии и тактики оказания медицинской помощи детям, страдающим инфекционными заболеваниями, что обуславливает важное положение Центра как одного из звеньев в национальной системе биологической безопасности страны. Здесь сосредоточена одна из самых современных в стране баз определения методологии микробиологической, вирусологической, патоморфологической, лабораторной клинической диагностики. В настоящее время проводится огромная работа по обновлению приборной базы учреждения. С 2022 г. Центр является референс-центром ФМБА России по изучению антибиотикорезистентности. Все это позволяет учреждению оставаться инновационной моделью, базирующейся на концепции трансляционной медицины, с выполнением прикладных медико-биологических научных исследований в зависимости от потребностей здравоохранения в новых высокоэффективных лечебно-диагностических технологиях; обеспечивать быстрое внедрение результатов научных исследований в широкую медицинскую практику; осуществлять целенаправленную подготовку специалистов, способных к решению насущных проблем на современном методическом уровне. С 2012 г. в рамках реализации Мускокской инициативы «Здоровье матерей, новорожденных и детей в возрасте до пяти лет», а также других аналогичных программ ВОЗ по снижению детской смертности в мире учреждение является образовательной базой для врачей по перспективам снижения детской смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний. За почти десятилетний период обучено более 1000 врачей из 19 стран.

Перспективы научной деятельности Центра:

- Совершенствование существующей системы мониторинга надлежащего прогнозирования развития и распространения инфекционных заболеваний.

- Разработка нормативно-правовых аспектов биологической безопасности и инфекционных заболеваний.
- Разработка алгоритмов и программ выявления факторов, которые влияют на заболеваемость инфекционными заболеваниями и их исходы.
- Разработка технологий оценки рисков повышения инфекционной заболеваемости населения.
- Решение приоритетных вопросов в области диагностики, лечения, реабилитации и профилактики инфекционных заболеваний.
- Разработка методики активной целевой профилактической работы с группами и лицами, подвергающимися высокому риску инфекционных заболеваний (в том числе и профессиональному риску).
- Разработка технологий эффективной борьбы с инфекционными заболеваниями.
- Разработка персонифицированных подходов к медицинской реабилитации реконвалесцентов инфекционных заболеваний.

- Поиск ведущих механизмов резистентности бактерий.
- Создание систем наблюдения за клональной структурой и антибиотикорезистентностью возбудителей социально значимых внебольничных и госпитальных инфекций.
- Фармакоэкономическое обоснование совершенствования технологий лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

Таким образом, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней как научная организация, находящаяся в ведении ФМБА России, сегодня является единственным в России учреждением подобного профиля и лидером в области изучения инфекционной патологии детского возраста, координирующим деятельность службы в стране, в котором отрабатываются уникальные инновационные технологии оказания медицинской помощи детям. Научные достижения, внедряемые в практическую работу медицинских учреждений нашей страны, свидетельствуют об эффективной реализации миссии учреждения по спасению жизней детей.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Усков Александр Николаевич — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Волжанин Валерий Михайлович — ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., доцент, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: 8(812)347-64-53, e-mail: scs@niidi.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ COVID-19 У РЕБЕНКА С АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Р.А. Насыров, В.А. Резник, В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, С.Л. Баннова, О.Л. Красногорская, М.Б. Панеях, Е.П. Федотова, Г.В. Кондратьев, М.Д. Субботина, М.А. Шакмаева

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

Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia

D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, R.A. Nasyrov, V.A. Reznik, V.N. Timchenko, T.A. Kaplina, S.L. Bannova, O.L. Krasnogorskaya, M.B. Paneyakh, E.P. Fedotova, G.V. Kondratyev, M.D. Subbotina, M.A. Shakmaeva
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальной является проблема негладкого течения COVID-19 и летальных исходов у детей с тяжелой коморбидной патологией. Среди всех зарегистрированных случаев новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации на долю детей приходится до 8,6%, из них тяжелые формы отмечаются, как правило, у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Представлено клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с тяжелой формой идиопатической апластической анемии, осложненной панцитопенией. COVID-19-инфекция обусловила резкое ухудшение состояния ребенка. Несмотря на применение современных методов терапии, отмечалось стремительное ухудшение клинико-лабораторных показателей: нарастание фебрилитета, дыхательной недостаточности, интерстициальных изменений в легких, снижение сатурации кислорода до 70%, геморрагического, анемического синдромов и полиорганной недостаточности с развитием летального исхода. Апластическая анемия является фактором, предрасполагающим к тяжелому течению COVID-19 и способствующим неблагоприятному исходу.

Ключевые слова: COVID-19, апластическая анемия, дети, тяжелая форма, летальный исход.

Abstract

The problem of the non-smooth course of COVID-19 and deaths in children with severe comorbid pathology is urgent. Among all registered cases of a new coronavirus infection in the Russian Federation, children account for up to 8,6%, of which severe forms are noted, as a rule, in patients with concomitant diseases. A clinical observation of the course of a new coronavirus infection in a child with a severe form of idiopathic aplastic anemia complicated by pancytopenia is presented. COVID-19 infection caused a sharp deterioration in the child's condition. Despite the use of modern methods of therapy, there was a rapid deterioration of clinical and laboratory parameters: an increase in febrility, respiratory failure, interstitial changes in the lungs, a decrease in oxygen saturation to 70%, hemorrhagic, anemic syndromes and multiple organ failure with the development of a fatal outcome. Aplastic anemia is a factor predisposing to the severe course of COVID-19 and contributing to an unfavorable outcome.

Key words: COVID-19, aplastic anemia, child, severe form, death.

Введение

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила о пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. В первом полугодии 2020 г. в России зарегистрировано 47 712 случаев COVID-19 у детей, что составило 8,6% от общего числа заболевших. У половины (49,9%) болезнь протекала в легкой форме, тяжелую форму регистрировали в основном у детей в возрасте до 1 года, осложнения (пневмонии) — у 8% больных, преимущественно старше 7 лет [2]. Наибольшее количество смертей среди детей и подростков отмечалось при наличии серьезных

сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми были хронические заболевания легких, ожирение, неврологические и сердечно-сосудистые заболевания, реже — сахарный диабет, гидронефротическая трансформация почек, онкогематологическая патология, инвагинация кишечника [2–4].

Актуальной остается проблема негладкого течения и летальных исходов у детей с отягощенным преморбидным фоном, в частности, с онкогематологической патологией, протекающей с системной воспалительной реакцией, тяжелой полиорганной дисфункцией, требующими интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких [4–9].

Апластическая анемия (АА) обусловлена аплазией костного мозга, связанной с нарушением иммунных механизмов регуляции кроветворения, характеризуется различной степенью тяжести панцитопении, сопровождается тяжелыми клиническими синдромами (анемический, геморрагический) и грозными инфекционными осложнениями, является фактором тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятного исхода [10–14]. Длительная высокотоксичная цитостатическая терапия и осложненное течение заболевания (сепсис) способствуют развитию выраженной иммуносупрессии, которая усугубляет течение вирусной инфекции [10, 12, 13]. Ведущим патогенетическим синдромом COVID-19, приводящим к смерти пациента, является развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Структурные изменения в легких связаны с цитопатическим и цитопролиферативным действием вируса, с поражением мерцательного и альвеолярного эпителия и формированием гиалиновых мембран. Выявляются повреждения эндотелия, тромбоз сосудов разного калибра и кровоизлияния. Поражения легких могут быть причиной смерти без присоединения дополнительной вирусной, бактериальной или микотической суперинфекции [15].

Клинический случай

Нами представлено клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с тяжелой, осложненной формой апластической анемии.

Девочка В., в возрасте 10 лет 6 мес. с 07.05.2020 г. по 20.05.2020 г. находилась в Научно-исследовательском институте (НИИ) онкогематологии, где проходила терапию приобретенной идиопатической АА, тяжелой формы. Поступила на специализированное отделение по лечению детей, больных COVID-19, в реанимационный блок клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) 21.05.2020 г. в тяжелом состоянии на 6-е сутки после трансплантации костного мозга с диагнозом: U07.1 Коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус идентифицирован. Внутрибольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, ДН-I.

Из анамнеза болезни известно: апластическая анемия впервые выявлена в возрасте 3,5 лет. Ребенок неоднократно госпитализировался, получал гемотрансфузии, повторные трансплантации костного мозга (29.10.2019 г. и 13.03.2020 г. с отторжением и первичным неприживлением трансплантата), курсы комбинированной иммуносупрессивной терапии с частичным гематологическим ответом и последующей утратой ответа (2014 г., 2018 г.). Третья гаплоидентичная транс-

плантация стволовых клеток периферической крови от 15.05.2020 г. осложнилась: панцитопенией (анемией 3 ст., нейтропенией 4 ст., тромбоцитопенией 4 ст.), фебрильной нейтропенией высокого риска, субконъюнктивальными кровоизлияниями обоих глаз (18.05.2020 г.).

С 18.05.2020 г. появились жалобы на затрудненное дыхание, хрипы по всей поверхности легких, десатурацию O_2 до 90%. При обследовании в НИИ онкогематологии от 20.05.2020 г. методом ПЦР обнаружен SARS-CoV-2, на КТ легких — картина полисегментарных участков уплотнения по типу «матового стекла» в обоих легких (КТ-1), начальные проявления отека легких. Двусторонний плевральный выпот, гидроперикард.

При поступлении 21.05.2020 (4-й день болезни): состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет гематологического заболевания, полихимиотерапии и наложения COVID-19. Температура тела $38,5^{\circ}\text{C}$, в сознании. Кашель сухой, малопродуктивный, частый. Субконъюнктивальные кровоизлияния обоих глаз. Кожа бледно-серого цвета, на нижних конечностях единичные элементы геморрагической сыпи, единичные угасающие экхимозы. Слизистые оболочки ротовой полости умеренно гиперемированы — явления мукозита 1–2 ст. Гипертрофия небных миндалин 1 ст., налетов нет. Язык влажный, обложен желтым налетом. Дыхание самостоятельное. ЧДД — 20 в мин, SO_2 — 94–96%, ЧСС — 124 уд. в мин. Живот мягкий, болезненный преимущественно в левой подреберной области. Гепатоспленомегалия (печень: + 2 см, селезенка: + 2 см). Стул оформлен. Диурез сохранен. Ребенок на иммуносупрессивной терапии. Данные лабораторного обследования: HGB (117 г/л), RBC ($4,15 \times 10^{12}$ /л), лейкопения — Le ($0,1 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения — PLT (49×10^9 /л), агранулоцитоз: NE% (0,0), LY% (100,0), MO% (0,0), EO% (0,0), BA% (0,0), высокие уровни СРБ (184,5 мг/л), ЛДГ (771 ед/л) и ферритина (4638,7 мкг/л), билирубин общий и АЛТ в норме, АСТ (56 ед/л), АПТВ (40,1 с), ПТИ (72,7%); по КОС и электролитам компенсирована. На УЗИ органов брюшной полости (ОБП) патологии не выявлено. ЭХО-КГ с доплерографией: признаки гемодинамически незначимого гидроперикарда.

5–8-й день болезни. Состояние тяжелое. Сохраняется повышенная температура тела до $38,7^{\circ}\text{C}$. Проявления геморрагического синдрома в динамике не выросли, умеренные проявления отека легкого (лица и век). Гемодинамика стабильная. ЧСС — 80–100 уд/мин., АД — 110/70 мм рт. ст. Дыхание самостоятельное, периодически дотация увлажненного кислорода до 1,5 л/мин через носовые канюли в связи со спонтанным снижением SpO_2 до 88–90%. Периодическая смена положения тела в проп-позицию. Гепатоспленомегалия до +2 см. Диурез на фоне стимуляции

лазиксом и верошпироном. По лабораторным данным на 7-й день болезни: отмечалось прогрессирование анемии HGB (85 г/л), RBC ($3,35 \times 10^{12}$ /л), HCT (28%), тромбоцитопении PLT (16×10^9 /л), агранулоцитоз и лейкопения сохранялись — Le ($0,1 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ (21 мм/ч), гипоальбуминемия — альбумин (34 г/л; общий белок — 59,0 г/л), высокие цифры ферритина (2238,8 мкг/л), повышение уровня мочевины (7,6 ммоль/л), снижение в динамике ЛДГ (560 ед/л), повышенная ГГТП (104 ед/л). В коагулограмме: повышение в динамике АПТВ (48,5 с) и фибриногена (4,8 г/л), ПТИ (79,6%), МНО (1,1). Высев *Klebsiella pneumoniae* (кровь), полирезистентной к антибиотикам, чувствительной к тигециклину и полимиксину В. Отмечалось прогрессирование системного воспаления (прокальцитонин — 10 нг/мл) к 8-му дню болезни. При УЗИ легких — увеличение степени интерстициального отека и появление большого количества мелких фокусов субплевральной консолидации. УЗИ ОБП: в малом тазе следы свободной жидкости. ЭХО-КГ с доплерографией: признаки гемодинамически незначимого гидроперикарда. ЭКГ — электролитные изменения. Удлинение интервала QT (с 0,447 до 0,454 по формуле Базетта).

9 — 10-й день болезни. Состояние тяжелое, с отрицательной динамикой. Приживления трансплантата нет, прогноз для жизни неблагоприятный. Выявлено нарастание геморрагического синдрома, появление петехиальной сыпи на плечах, бедрах, единичных элементов на лице и на слизистой оболочке полости рта. Отмечались эпизоды дыхательной недостаточности со снижением сатурации O_2 до 88–90%. Четыре эпизода кратковременных тонико-клонических судорог смешанного метаболически-гипоксического характера. Гипертензия до 140/90 мм рт. ст. По внутренним органам без динамики. По лабораторным данным: сохранялась анемия HGB (94 г/л), RBC ($3,51 \times 10^{12}$ /л), HCT (28%), лейкоцитопения Le ($0,1 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения PLT (19×10^9 /л), агранулоцитоз, отмечалось повышение уровня мочевины в 2 раза (с 7,6 до 14,8 ммоль/л). В коагулограмме: нормализация АПТВ (41,5 с), повышенный уровень фибриногена (4,75 г/л) и триглицеридов (4,27 ммоль/л); норма: ПТИ (100%), МНО (1,0), КФК МВ (0,1 нг/мл); тропонина (6,4 нг/мл). На КТ легких — признаки интерстициальных изменений с наличием множественных участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и субплевральных линейных уплотнений в S6 слева; эпилептиформная активность на фоновой ЭЭГ (генерализованные высокоамплитудные всплески тета-, дельта-волн, перед некоторыми медленными волнами заметен низкоамплитудный спайк).

На 11-й день болезни участились эпизоды десатурации, ребенок O_2 -зависим, отмечалось нарастание признаков анемического синдрома. Отрицательная

динамика течения коронавирусной пневмонии. При УЗИ легких — увеличение площади (до 75%) и глубины поражения (нарастание степени интерстициального отека и размеров фокусов консолидации легочной паренхимы). Крупные фокусы — максимального размера 14×9 мм. В крови нарастание анемии, сохранение лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоза: RBC ($2,27 \times 10^{12}$ /л); HGB (75 г/л); HCT (21,5%), WBC ($0,1 \times 10^9$ /л); PLT (27×10^9 /л); СОЭ (35 мм/ч). Проведена трансфузия тромбоконцентрата, коррекция гипоальбуминемии, переливание эритроцитарной взвеси.

12-й день болезни ПЦР на SARS-CoV-2 — положительный результат.

13 — 19-й день болезни. Состояние ребенка тяжелое. Приживления трансплантата нет. Выраженная кислородная зависимость. Ребенок на постоянной кислородной поддержке, поток 6–8 л/мин. При попытке дыхания без поддержки сатурация O_2 — 84–88%. Кашель малопродуктивный. Сохраняется синдром артериальной гипертензии. В терапию добавлены глюкокортикостероиды. При УЗИ легких от 01.06.2020 (15-й день болезни): снижение площади и степени выраженности билатерального поражения (с 70 до 50%). ПЦР на SARS-CoV-2 результат положительный. Повторный высев из крови штамма *Klebsiellae pneumoniae*. В результате длительно сохраняющейся панцитопении, в связи с высоким риском неконтролируемых инфекционных осложнений в аплазии принято решение о начале стимуляции Г-КСФ. Признаки восстановления гемопоза отсутствовали. Зафиксировано неприживание трансплантата на фоне прогрессирующей COVID-19-инфекции, признаки геморрагического и анемического синдромов. На КТ легких — отрицательная динамика, увеличение площади поражения более 75% (КТ-4). Жидкость в полости перикарда.

20 — 24-й день болезни. Состояние ребенка крайне тяжелое с высоким риском летального исхода. Фебрилитет до 39,4°C, прогрессирование дыхательной недостаточности (снижение SO_2 до 65–70%), нарастание проявлений геморрагического и анемического синдромов, полиорганной недостаточности. Ребенок находится на постоянной высокопоточной поддержке кислородом. Тяжесть состояния обусловлена септическим течением двусторонней полисегментарной пневмонии (микст-этиологии), нарастающей ДН II–III степени на фоне течения апластической анемии, посттрансплантационного периода (признаков приживления трансплантата нет). По лабораторным данным: нарастание воспалительной активности — увеличение СРБ (до 351,2 мг/л), Д-димера (3643 нг/мл), ферритина (9820,0 мкг/л), повышение СОЭ до 50 мм/ч. По данным УЗИ легких — прогрессирование глубины, степени и площади билатерального поражения (70%).

К 22-му дню болезни нарастание уровня Д-димера до высоких цифр (10538 нг/мл). Ответа на стимуляцию гемопоэза нет — отмечается стойкая депрессия кроветворения. 25-й день болезни: резкое ухудшение состояния с выраженной отрицательной динамикой. С 12:55 на фоне выраженного психомоторного беспокойства — тахикардия до 160 уд/мин, десатурация до 50%. В 13:06 брадикардия до 40 уд/мин. Через минуту остановка дыхательной и сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия в полном объеме без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

Ребенок получал комплексную терапию со своевременной коррекцией возникающих нарушений: энтеральное и парентеральное питание; коррекция метаболических нарушений (глюкозо-солевые растворы); профилактика ОРТПХ (циклофосфамид, такролимус, микофенолата мофетил); профилактика выброса цитокинов (руксолитиниб, тоцилизумаб); коррекция гипоальбуминемии, тромбоцитопении (трансфузии тромбоконцентрата № 17); коррекция анемии (эритроцитарная взвесь 0(I), Rh(+) пол. № 4; СЗП № 2; обменный плазмозерез № 2); ВВИГ № 6; профилактика ДВС — гепарин натрия; антиэмфизематическая терапия (ондансетрон); антибактериальная терапия (меропенем, тигециклин, колистиметат натрия, ко-тримоксазол, линезолид, пиперацillin — тазобактам, амикацин, азитромицин); противогрибковая терапия (вориконазол); антигерпетическая (ацикловир); Г-КСФ стимуляция лейкопоэза (N-L-Метионилколониестимулирующий фактор (человеческий генно-инженерный филграстим); противосудорожная (диазепам, леветирацетам); противоотечная (фуросемид, спиронолактон); гастропротекторная (омепразол); гепатопротекторная (урсодезоксихолевая кислота); антигипертензивная (каптоприл); глюкокортикостероиды; НИВЛ; ИВЛ (11.06.2020), симптоматическая терапия.

Патолого-анатомическое исследование. Макроскопически в легких отмечалось уплотнение ткани вплоть до «резиновой» консистенции. На разрезе в ткани печени определялись серо-желтые очаги звездчатой формы. Микроскопически в легких просветы альвеол заполнены серозным и серозно-геморрагическим экссудатом, отмечаются многочисленные гиалиновые мембраны и белковые агрегаты, полностью выполняющие просветы альвеол (рис. 1). Субплеврально очаги эмфиземы. Межальвеолярные перегородки с диффузной скудной инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. Кроме того, в сосудах стромы легкого отмечаются септические эмболы. В многочисленных бронхах разного калибра выявляется выраженная пролиферация эпителия с формированием симпластов, а также очаги десквамации бронхиального эпителия (рис. 2). В ткани легких

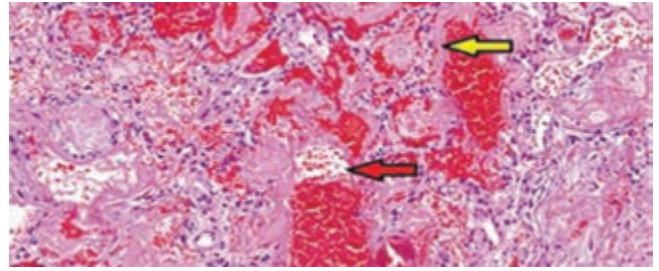


Рис. 1. Интерстициальный отек и серозный, серозно-геморрагический экссудат (красный указатель) в просветах альвеол с формированием гиалиновых мембран (желтый указатель). Окрашивание гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$

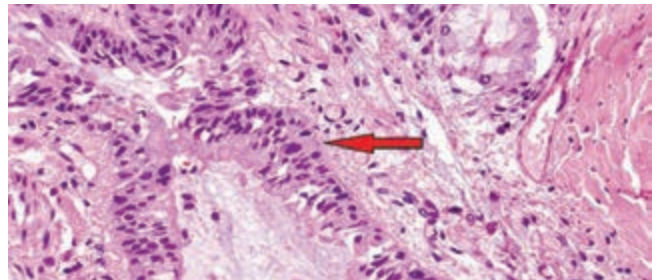


Рис. 2. Проплиферация эпителия бронха с многоядерными симпластами. Окрашивание гематоксилин-эозин, ув. $\times 400$

выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, смешанные и гиалиновые тромбы в их просвете.

В ткани печени балочная структура сохранена, определяются разнокалиберные (от мелких до крупных) очаги интралобулярных некрозов. Большая часть гепатоцитов с выраженными дистрофическими изменениями в виде мелких и крупных вакуолей цитоплазмы. В наиболее крупных очагах некрозов отмечаются колонии палочковидной флоры со слабо выраженным перифокальным воспалением (рис. 3).

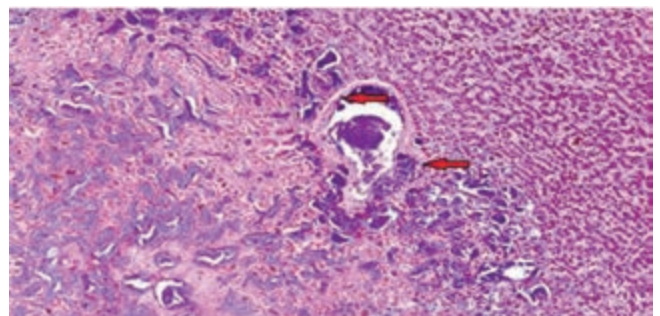


Рис. 3. Метастатический абсцесс в печени. Окрашивание гематоксилин-эозин, ув. $\times 100$

Синусы долек и сосуды микроциркуляторного русла полнокровные, в некоторых смешанные тромбы.

Лимфатические узлы разных групп с выраженным обеднением лимфоцитами, исчезновением фолликулярного рисунка. В ткани селезенки лимфоидные фолликулы со светлыми центрами не наблюдаются. Отмечается полнокровие венозных синусов.

Морфологическая структура тимуса резко нарушена — в клетчатке переднего средостения среди долек адипоцитов определялись лишь небольшие тяжи из лимфоцитов. Тимические тельца не определяются (рис. 4).

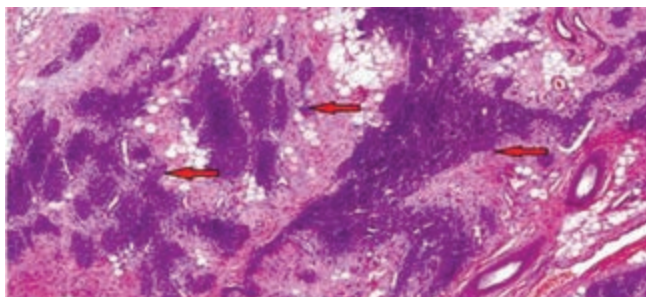


Рис. 4. Клеточное обеднение долек тимуса с разрастанием жировой и грубоволокнистой соединительной ткани в строме. Окрашивание гематоксилин-эозин, ув. $\times 50$

Заключение

Новая коронавирусная инфекция у ребенка с тяжелой формой апластической анемии, осложненной панцитопенией и развитием сепсиса клебсиеллезной этиологии, протекала с прогрессивным нарастанием степени тяжести. Длительная высокотоксичная цитостатическая терапия апластической анемии обусловила развитие выраженной иммуносупрессии и способствовала неуклонному ухудшению клинико-лабораторных показателей, несмотря на высокоорганизованный лечебный процесс. При посмертном вирусологическом исследовании методом ПЦР обнаружена РНК SARS-CoV-2 в материале трахеи и главных бронхов, ткани обоих легких. Изменения в ткани легких при гистологическом исследовании соответствовали вирусной пневмонии, характерной для коронавирусной инфекции. Прижизненный и посмертный высев *Klebsiella pneumoniae* из крови, тканей печени, селезенки, легкого и головного мозга в сочетании с гистологическими изменениями соответствовал развитию сепсиса. Терапия COVID-19 у пациентов с тяжелой коморбидной патологией требует мультидисциплинарного подхода с организацией специализированных бригад медицинских работников и дальнейших современных тактик терапии. Установлено, что апластическая анемия является фактором, предрасполагающим к тяжелому течению COVID-19 у детей и способствующим прогностически неблагоприятному исходу. Новая коронавирусная инфекция явилась основной причиной летального исхода, что подтверждается результатами лабораторных исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Финансовой поддержки не было.

Литература

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 12.12.2020).
2. Teslina A. Statistika CDC po smertyam detey s COVID-19. Medvestnik. Biblioteka vracha. Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/CDC-opublikovali-statistiku-po-smertyam-detey-s-COVID-19.html> (accessed 08.01.2021). (In Russ.)
3. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020; 3; [e-pub]. DOI: 1056/NEJMc2005073.
4. Иванов, Д.О. Особенности течения новой коронавирусной инфекции на фоне острого миелобластного лейкоза / Д.О. Иванов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. — 2021. — № 16 (3). — С. 121 — 129. — DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129.
5. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. J Formos Med Assoc. 2020; 119 (3): 670 — 673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
6. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet. 2020; 395: 514 — 523.
7. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020; 3; [Epub ahead of print]. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
8. Геращенко, Я.А. Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с подтвержденной коронавирусной болезнью (COVID-19), выпущенных Американским национальным центром иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD) / Я.А. Геращенко. — Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/obzor-klinicheskikh-rekomendatsiy-po-vedeniyu-patsientov-s-podverzhdennoy-koronavirusnoy-boleznyu-covid-19-vypushchennykh-amerikanskim-natsionalnym-tsentrom-immunizatsii-i-respiratornykh-zabolevaniy-ncird/#ixzz6gPoajHip.
9. Мазуров В.И. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями / В.И. Мазуров [и др.] // РМЖ. — 2020. — №9 (11). — С. 4—8. — Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Osobennosti_techeniya_i_faktory_neblagopriyatnogo_proгноza_koronavirusnoy_infekcii_COVID19_u_pacientov_s_immunovospalitelnyimi_zabolevaniyami/#ixzz6gPo63SRs.
10. Михайлова, Е.А. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия) / Е.А. Михайлова [и др.] // Материалы IV Конгресса гематологов России, 2018.
11. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. Clin. Exp. Immunol. 2015; 180 (3): 361 — 7.

12. Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., Weinstein B., Valdez J., Lotter J., Feng X., Desierto M., Leuva H., Bevans M., Wu C.O., Larochelle A., Calvo K.R., Dunbar C.E., Young N.S. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017; 4, 376 (16): 1540–1550.

13. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129 (11): 1428–1436.

14. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2016; 128: 337–347.

15. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12 (2). — С. 5–11. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>

References

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed 12.12.2020).

2. Teslina A. Statistika CDC po smertyam detey s COVID-19. *Medvestnik. Biblioteka vracha.* Available at: <https://medvestnik.ru/content/news/CDC-opublikovali-statistiku-po-smertyam-detey-s-COVID-19.html> (accessed 08.01.2021). (In Russ.)

3. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J. Med.* 2020, 3: [e-pub]. DOI:10.56/NEJMc2005073.

4. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Reznik V.A., Nasyrov R.A., Timchenko V.N., Subbotina M.D., Chernova T.M., Bannova S.L., Kondratiev G.V., Krasnogorskaya O.L., Paneyakh M.B., Fedotova E.P., Kaplina T.A., Shakmayeva M.A. Features of the course of a new coronavirus infection against the background of acute myeloblastic leukemia. *Questions of practical pediatrics.* 2021; 16(3): 121–129. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-3-121-129.

5. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos Med Assoc.* 2020; 3, 119 (3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.

6. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395: 514–523.

7. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl*

J Med. 2020; 3: [Epub ahead of print]. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2003717>. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.

8. Gerashchenko Ya. L. A review of clinical guidelines for the management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) issued by the American National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/obzorklinicheskikh-rekomendatsiy-po-vedeniyu-patsientov-s-podtverzhdennoy-koronavirusnoy-boleznyu-covid-19-vypushimchennykh-amerisientnyh-respiratornykh-zabolevaniy-ncird/#ixzz6gPoajHip (in Russian)

9. Mazurov V.I., Gaidukova I.Z., Bakulin I.G., Inamova O.V., Fonturenko A.Yu., Samigullina R.R., Krylova A.I., Gaidukova E.K. Features of the course and factors of an unfavorable prognosis of coronavirus infection COVID-19 in patients with immuno-inflammatory diseases. *RMZh.* 2020; 9 (11): 4–8. Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Osobennosti_techeniya_i_faktery_neblagopriyatnogo_prognaza_koronavirusnoy_infekcii_COVID19_u_pacientov_s_immunzaboospalvans6SRglib (in Russian)

10. Mikhailova E.A., Parovichnikova E.N., Kulagin A.D., Troitskaya V.V., Voitsekhovskiy V.V., Volodicheva E.M., Voronova E.V., Gaponova T.V., Klyasova G.A., Lapin V.A., Samoilova O.S., Fidarova Z.T., Savchenko V.G. Clinical practice guidelines for the treatment of aplastic anemia (combined immunosuppressive therapy). The recommendations of the IV Congress of Hematologists of Russia, 2018. (in Russian)

11. Zeng Y., Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin. Exp. Immunol.* 2015; 180, (3): 361–7.

12. Townsley D.M., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., Weinstein B., Valdez J., Lotter J., Feng X., Desierto M., Leuva H., Bevans M., Wu C.O., Larochelle A., Calvo K.R., Dunbar C.E., Young N.S. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017; 4, 376 (16): 1540–1550.

13. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017; 129 (11): 1428–1436.

14. Ogawa S. Clonal hematopoiesis in acquired aplastic anemia. *Blood.* 2016; 128: 337–347.

15. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A.,

16. Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *Journal Infectology.* 2020;12(2):5–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>

Авторский коллектив:

Иванов Дмитрий Олегович — ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист — неонатолог Минздрава России; тел.: +7-911-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

Петренко Юрий Валентинович — проректор по лечебной работе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-336-53-95, e-mail: alez1964@yandex.ru

Насыров Руслан Абдуллаевич — заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, проректор по научной работе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-338-36-98, e-mail: rrmd99@mail.ru

Резник Виталий Анатольевич — главный врач клиники при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, к.м.н.; тел.: +7-921-950-70-30, e-mail: vitaliy-reznik@mail.ru

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Каплина Татьяна Анатольевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: k.kta@yandex.ru

Баннова Светлана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: detinfection@mail.ru

Красногорская Ольга Леонидовна — доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: krasnogorskaya@yandex.ru

Панях Моисей Бениаминович — ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: moisey031190@gmail.com

Федотова Елена Павловна — доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: Kris6060@mail.ru

Кондратьев Глеб Валентинович — ассистент, и. о. заведующего кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: spbgvk@mail.ru

Субботина Мария Дмитриевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: detinfection@mail.ru

Шакмаева Мария Александровна — очный аспирант кафедры инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: detinfection@mail.ru

ЛИДИИ АРКАДЬЕВНЕ АЛЕКСЕЕВОЙ – 70 ЛЕТ!

Лидия Аркадьевна Алексеева, доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) 27.12.2021 г. отметила свой 70-летний юбилей.

Лидия Аркадьевна Алексеева родилась в Ленинграде. Окончила биолого-почвенный факультет Ленинградского государственного университета по специальности «Биолог-биохимик человека и животных». Учебу в университете совмещала с работой в лаборатории эндокринологии Института акушерства и гинекологии им. Отта РАМН в должности лаборанта и старшего лаборанта. Освоив высокотехнологичные методы исследования, уже в этот период активно занималась научной деятельностью, исследуя нарушения стероидного, углеводного, липидного обмена при эндокринной патологии.

После окончания университета с 1979 по 1989 г. Л.А. Алексеева работала в должности младшего научного сотрудника биохимической лаборатории Ленинградского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова. Приоритетом ее научной деятельности была ликворология. В этот период ею были разработаны способы изучения белкового спектра цереброспинальной жидкости, не требующие её предварительного концентрирования. Впервые были охарактеризованы особенности белкового спектра ликвора при черепно-мозговой травме, различных видах внутричерепных опухолей, церебральном арахноидите, медикаментозно-резистентных формах эпилепсии, что позволило улучшить их дифференциальную диагностику и прогноз течения. Результаты исследования легли в основу кандидатской диссертации «Особенности белкового состава спинномозговой жидкости при некоторых видах нейрохирургической патологии», успешно защищенной в 1990 г. В этот период с участием Л.А. Алексеевой были проведены экспериментальные и клинические исследования, направленные на изучение механизмов положительного влияния ликвротерапии при острых нарушениях мозгового кровообращения и эпилепсии и установлена связь ее эффективности с изменениями белково-пептидного состава ликвора.

В 1989 г. Л.А. Алексеева связала свою жизнь с НИИ детских инфекций, ныне Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, где и работает до настоящего времени. До 2008 г. Л.А. Алексеева работала в долж-



ности старшего научного сотрудника биохимической лаборатории, затем в должности заведующей лабораторией. В этот период ею активно развивается ликворологическое направление исследований при нейроинфекциях. С помощью современных методов биохимического анализа (хроматография, электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия) была установлена роль белково-пептидных компонентов ликвора в процессах пато- и саногенеза и диагностике тяжелых инфекционных поражений центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты разной этиологии). Масштабные протейомные исследования ликвора при нейроинфекционных заболеваниях у детей позволили выявить наиболее значимые биохимические маркеры для диагностики и прогноза, перейти к их прицельному использованию в клинической практике. Важное значение в этот период имели проведенные под ее руководством экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro*, позволившие обосновать использование ликвротерапии в лечении острых нейроинфекций, имеющих крайне тяжелую степень тяжести, а также в реабилитации реконвалесцентов с грубым неврологическим дефицитом. В 2003 г. Л.А. Алексеевой блестяще была защищена докторская диссертация на тему «Значение белков и пептидов цереброспинальной жидкости в клинической лабораторной диагностике и патогенезе нейроинфекционных заболеваний у детей» по специальности «Клиническая лабораторная диагностика». Ей была присвоена ученая степень доктора биологических наук.

Помимо ликворологии, под руководством Л.А. Алексеевой были проведены комплексные исследования роли эндогенной интоксикации при инфекционных заболеваниях у детей. В результате проведенных исследований определены предикторы неблагоприятного течения и тяжести заболевания генерализованных инфекций, установлены компенсаторные возможности эритроцитов и плазмы крови для борьбы с избыточным поступлением экзо- и эндогенных патогенов в кровь инфекционного больного. Под ее руководством на эту тему было защищено 3 кандидатских диссертаций.

С 2009 по 2019 г. Л.А. Алексеева возглавляла вновь созданный в учреждении научный отдел клинической лабораторной диагностики, в состав которого вошли 2 научные лаборатории (биохимическая и иммунологическая) и 5 клинических лабораторий разного профиля, включая экспресс-лабораторию, обеспечивающую круглосуточное обследование пациентов. После переоснащения материальной базы лаборатории приборами экспертного класса для выполнения лабораторных исследований на самом современном уровне в максимально короткий срок под руководством Л.А. Алексеевой была организована и прекрасно реализована работа по его освоению и внедрению в практику. Бесценную помощь в этом процессе оказал директор учреждения, ныне президент, академик РАН Ю.В. Лобзин. Была налажена работа по обеспечению постоянного проведения внутреннего и внешнего контроля качества, что способствовало высокоэффективной работе всех лабораторий в соответствии с современными требованиями клинической лабораторной диагностики. Благодаря новым технологическим возможностям научные направления отдела получили новый импульс развития.

В настоящее время научная работа Лидии Аркадьевны Алексеевой и возглавляемого ею коллектива направлена на изучение иммунопатогенеза, особенностей системного воспаления, цитокиновой и гормональной регуляции инфекционного

процесса у детей, поиск маркеров повреждения и иммунной защиты в биологических жидкостях. Конечной целью исследований является разработка новых методов диагностики и прогноза течения и исхода инфекционных заболеваний, направленных на своевременную коррекцию терапии, снижение летальности и инвалидизации. Новые технологии позволяют развивать ликворологическое направление, в частности, изучать особенности адаптивного интратекального иммунитета и изменения цитокинового баланса, что позволит разработать инновационные способы диагностики и прогноза при нейроинфекционных заболеваниях у детей. Проводятся лабораторные исследования, направленные на решение актуальной проблемы неинвазивной диагностики фиброза печени.

Лидия Аркадьевна Алексеева является соавтором более 400 научных работ, включая главы в коллективных монографиях, 16 патентов, ряда методических рекомендаций, медицинских и учебных пособий. Под ее руководством и при её участии выполнено 6 кандидатских и докторских диссертаций. Л.А. Алексеева — член Ученого совета при ДНКЦИБ. В течение 15 лет возглавляет проблемную комиссию учреждения. 3 марта 2021 г. Ученый совет учреждения единогласно избрал доктора биологических наук Лидию Аркадьевну Алексееву Почетным доктором Детского научно-клинического центра инфекционных болезней.

Л.А. Алексеева пользуется огромным авторитетом среди коллег. Ее отличает безупречное выполнение научных исследований, коммуникабельность, инициативность, ответственность, широта кругозора, эрудиция, постоянное стремление к совершенствованию своих знаний и умений, блестящие организаторские способности и профессионализм.

Сотрудники ДНКЦИБ и редколлегия «Журнала инфектологии» поздравляют Л.А. Алексееву с Юбилеем, желают ей здоровья и неиссякаемой творческой энергии.

Подготовила профессор Н.В. Скрипченко

К ЮБИЛЕЮ НИИ ГРИППА ИМ. А.А. СМОРОДИНЦЕВА

1 марта 2022 г. Научно-исследовательский институт (НИИ) гриппа им. А.А. Смородинцева отмечает свой 55-летний юбилей.

Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа Министерства здравоохранения СССР был основан в 1967 г., всего за год до пандемии, вызванной вирусом гриппа А/Гонконг/68. Институт стал головным научным учреждением Министерства здравоохранения по проблеме «Грипп и гриппоподобные заболевания», ориентированным на исследования в области вирусологии, иммунологии, эпидемиологии гриппа и других респираторных вирусных инфекций, а также на разработку средств их профилактики и лечения. Спустя более полувека Институт остаётся единственным учреждением, деятельность которого полностью направлена на изучение значимых вирусных инфекций современности.

Фундаментальные и прикладные исследования в области медицинской вирусологии и эпидемиологии, заложенные основателем и первым директором НИИ гриппа академиком АМН СССР Анатолием Александровичем Смородинцевым, выдающимся советским вирусологом, продолжили профессор Михаил Петрович Зыков и Георгий Иванович Карпунин. Почти 30 лет Институт возглавлял академик РАН Олег Иванович Киселев. Благодаря его энергии и организаторским способностям НИИ гриппа не только выжил в тяжёлые 1990-е гг., но и продолжил развитие в области молекулярной биологии вирусов, геномной инженерии иммунобиологических препаратов, дизайна и исследования молекулярных механизмов действия химиопрепаратов, получила новое дыхание система надзора за гриппом.

За время работы НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева его сотрудники внесли неоценимый вклад в решение фундаментальных и прикладных задач эволюционной изменчивости вирусов гриппа, противовирусного иммунитета, в создание средств диагностики и первых живых и инактивированных гриппозных вакцин. В клинике Института были обоснованы новые подходы к терапии тяжёлых и осложнённых форм гриппа и ОРВИ, исследованы многие противовирусные препараты и вакцины.

С помощью разработанной сотрудниками НИИ гриппа, одной из лучших в Европе информационно-аналитической системы для оперативного сбора информации по заболеваемости и госпитализа-

ции в режиме онлайн, определяются место и время начала эпидемий, вектор их распространения, интенсивность. Эта уникальная база эпидемиологических наблюдений ведётся свыше 40 лет. Существующая система надзора за гриппом позволяет достаточно быстро и эффективно реагировать на новые вызовы, что и было своевременно сделано в пандемию COVID-19.

Важным направлением работы Института является разработка средств диагностики, профилактики и терапии ОРВИ. Противовирусные препараты, созданные или прошедшие клиническую апробацию в НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, широко используются в практическом здравоохранении.

Особое место занимает разработка вакцин нового поколения, базирующаяся на двух платформах: конструирования рекомбинантных белков и создания химерных вирусов гриппа, выполняющих роль векторов. Успешно проходят доклинические и клинические испытания собственных вакцин против гриппа, туберкулеза, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Векторная вакцина мукозального применения для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 в настоящее время вышла на стадию клинических испытаний.

Коллекционный фонд НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева хранит крупнейшую в России коллекцию вирусов гриппа и других ОРВИ — свыше 50 000 единиц хранения. Признанием авторитета и заслуг коллектива Института по созданию коллекционного фонда является приглашение в 2015 г. к участию в международном проекте — Глобальном Европейском вирусном архиве (EVAg) — одном из крупнейших в мире виртуальных вирусных репозитариев.

Ещё на этапе создания одним из основных направлений деятельности учреждения был определён надзор за гриппом и ОРВИ в стране. Активная деятельность НИИ гриппа при поддержке со стороны Министерства здравоохранения привела к его признанию на международном уровне и созданию на его базе Национального центра ВОЗ по гриппу (НЦГ) в 1971 г.

С 2009 г. Институт является членом GISAIID — Международного консорциума по обмену генетическими данными по гриппу и другим ОРВИ. В эпидемический сезон ОРВИ 2015—2016 гг. НИИ гриппа вторым в Европе (после Великобритании) внед-

рил практику полногеномного секвенирования вирусов гриппа для надзорных целей. В настоящее время надзор развивается с привлечением самых современных методов молекулярной диагностики, антигенного и филогенетического анализа, что даёт ценную информацию для понимания эволюции возбудителей гриппа и позволяет контролировать появление мутаций, ответственных за признак высокой патогенности для человека.

Сегодня НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева вносит свой вклад в борьбу с пандемией COVID-19. Институт играет ключевую роль в исследовании генетического разнообразия SARS-CoV-2 в России, генерируя до 80% генетических данных, предоставляемых от Российской Федерации. В 2020 г. по инициативе НИИ гриппа создан Российский консорциум по секвенированию геномов коронавируса. Цель проекта заключается в объединении усилий для секвенирования максимально большого количества полных геномов вирусов SARS-CoV-2 от больных COVID-19 из разных регионов России. Результатом колоссальной работы, которую проводит НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева с целью получения важных знаний для борьбы с пандемией COVID-19, послужило наделение Института статусом референс-лаборатории ВОЗ по коронавирусу.

По инициативе и при поддержке Европейского регионального бюро ВОЗ сотрудники НИИ гриппа регулярно организуют и проводят семинары, тренинги для специалистов других стран по диагностике, эпидемиологии вирусных респираторных инфекций, генетическому и филогенетическому анализу вирусов. Институт осуществляет кураторскую поддержку стран Европейского региона ВОЗ по эпидемиологии и лабораторным аспектам надзора за гриппом, SARS-CoV-2, включая разработку руководств. Сотрудники НИИ гриппа являются временными советниками и кон-

сультантами ВОЗ и активно привлекаются для участия в международных миссиях.

В 2021 г. за большой вклад в борьбу с коронавирусной инфекцией (COVID-19) и самоотверженность, проявленную при исполнении профессионального долга, Указом Президента Российской Федерации ряд сотрудников НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева награждены «Медалью Луки Крымского».

В рамках юбилейных мероприятий НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева проводит 3–5 октября 2022 г. III Международный форум «Дни вирусологии 2022», на котором с участием всемирно известных специалистов будут обсуждаться вопросы современной вирусологии, результаты исследований, практические аспекты и дальнейшие перспективы надзора за возбудителями респираторных инфекций, диагностики и профилактики инфекционных заболеваний. Традиционно особое место будет уделено вакцинопрофилактике и терапии вирусных инфекций, в том числе вызванной SARS-CoV-2.

Используя накопленный опыт и современные технологии, сотрудники НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева работают на защиту и укрепление здоровья нашего общества, на развитие здравоохранения и науки. Институт имеет счастливую судьбу, он продолжает успешно работать и развиваться, внося свой вклад в российские медико-биологические исследования, умножая знания, способствующие благополучию человека. Нет сомнений, что совместными усилиями всех поколений сотрудников учреждение выйдет на новые, существенно более высокие рубежи научной эффективности и конкурентоспособности.

Поздравляем коллектив НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева со славным юбилеем и желаем крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и реализации научных идей!

15–16 февраля 2022 г. состоялась Российская научнопрактическая конференция «**Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы**». Мероприятие состоялось в режиме онлайн трансляции на платформе www.meningo.ru.

Организаторы: Министерство здравоохранения РФ, Федеральное медикобиологическое агентство, Международная общественная организация «ЕвроАзиатское общество по инфекционным болезням», Детский научноклинический центр инфекционных болезней, Комитет по здравоохранению СанктПетербурга, Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции», Общество с ограниченной ответственностью «Интернешнл Конгресс Сервис».

Традиционно основными целями конференции являлись участие в системе непрерывной подготовки высококвалифицированных врачебных кадров, развитие профессиональных сообществ, обмен опытом, методиками, технологиями, интеграция специалистов различных направлений для оказания качественной и высокоэффективной специализированной помощи инфекционным больным в регионах. Указанные цели были достигнуты в рамках Школы врачейинфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Конференция была аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России (sovethmo.ru) с присвоением 12 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно). Специализации: инфекционные болезни, педиатрия неврология, эпидемиология бактериология, вирусология.

Программа конференции была рассчитана на 2 дня и включала в себя 1 пленарное, 14 секционных заседаний, 6 семинаров, 4 симпозиума. Всего в рамках научных заседаний прозвучало 44 доклада.

Открыли конференцию заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по инфекционным болезням у детей президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней **Юрий Владимирович Лобзин** и доктор медицинских наук доцент директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней **Александр Николаевич Усков**.

На пленарном заседании были заслушаны следующие доклады:

- **Лобзин Ю.В.** «Гнойные менингиты – современные представления о проблеме».

- **Цинзерлинг В.А.** «Проблемные вопросы патоморфологии и патогенеза нейроинфекций».

- **Климко Н.Н.** «Микозы ЦНС – современные рекомендации по диагностике и лечению».

Пленарные доклады явились лейтмотивом всей конференции, определив подлежащие обсуждению участниками конференции основные проблемы нейроинфекций и пути их решения.

Важным явилось рассмотрение реализации дорожной карты по борьбе с менингококковой инфекцией в Российской Федерации с учетом международного опыта вакцинопрофилактики менингококковой инфекции и рекомендаций ВОЗ по борьбе с гнойными бактериальными менингитами.

Несмотря на снижение заболеваемости ГФМИ во всех возрастных группах, в Москве в 2021 г. возросла общая смертность от ГФМИ в 1,8 раза, а среди детского населения – в 2 раза. Стоит отметить, что заболеваемость в Москве за истекший год превысила показатели по РФ на 14%. В структуре заболеваемости ГФМИ в 2021 г. доля детей 0–2 лет в мегаполисе составила 48,8% среди всех ГФМИ (Мазанкова Л.Н., Москва).

Стоимость лечения тяжелых случаев ГФМИ, по данным Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (Вильниц А.А., Санкт-Петербург), может достигать 22 млн рублей на одного ребенка без учета не прямых затрат. Помимо расходов, связанных с диагностикой и госпитализацией, финансовые средства также необходимы для решения проблем, связанных с последствиями перенесенной менингококковой инфекции.

В этой связи разработка и обеспечение населения доступными вакцинами является одной из ключевых мер, позволяющих установить контроль за распространением ГБМ и достигнуть поставленных ВОЗ целей к 2030 г.: ликвидация эпидемий бактериального менингита; сокращение заболеваемости бактериальным менингитом, предотвращаемым с помощью вакцинации, на 50% и смертности на 70%; снижение числа случаев инвалидности и улучшение качества жизни после перенесенного менингита любой этиологии (Шерлок Лаи, Филип Хо, Франция). Эксперты также отметили, что 80% менингококков среди типированных в 2020 г. в России принадлежат к серогруппам А, С, W или Y и включены в 4 компонентную вакцину, зарегистрированную в РФ, что определяет важность использования таких поливалентных вакцин и регистрации новых. В Российской Федерации разработана и функционирует система эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами, применяются методы генетического маркирования для поиска гипервирулентных клонов и эпидемиологических связей, в том числе на глобальном уровне, создана возможность управления эпидемическим процес-

сом за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами с применением вакцинопрофилактики, активно модернизируются и внедряются методы лабораторной диагностики ГБМ (Лобзин Ю.В., Санкт-Петербург).

Важное место в программе конференции занял 3часовой семинар под председательством Н.В. Скрипченко, посвященный новым методам диагностики и ведения нейроинфекций у детей. В каждом из 10 докладов семинара были рассмотрены самые передовые методики и технологии в данной области медицины, разработанные в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней и внедренные во многих лечебных учреждениях страны.

Большой интерес участников вызвали два семинара, посвященные вопросам эпидемиологии менингококковой инфекции и ее вакцинопрофилактики, на которых рассматривались практические вопросы применения антименингококковых вакцин, а также принципиальные проблемы течения эпидемического процесса при менингококковой инфекции в различных регионах мира (Селим Бадур, Стамбул; Королева И.С., Москва) и социальноэкономической цены заболевания (Извекова И.Я., Новосибирск).

Еще одним важным направлением, рассмотренным в первый день конференции, явилось значение интерферонов в лечении и профилактике вирусных инфекций.

Лекция члена-корреспондента РАН профессора **А.С. Симбирцева** (СанктПетербург) о роли интерферонов в иммунопатогенезе и иммунотерапии вирусных инфекций подвела прочный теоретический фундамент для применения указанных биологических препаратов в клинической практике, а доклады известных и авторитетных профессоров **В.В. Краснова** (Нижний Новгород), **О.И. Афанасьевой** (СанктПетербург) и **Х.М. Вахитова** (Казань) убедительно показали широкие возможности и высокую эффективность препаратов на основе рекомбинантного интерферона альфа2b при лечении вирусных инфекций.

Во второй день конференции состоялись семинары: «Менингококковая инфекция», «Вирусные и бактериальные инфекции ЦНС», «Диагностика инфекций ЦНС», «Тяжелые нейроинфекции», на которых выступили ученые и практические врачи из Новосибирска, СанктПетербурга, Читы, Москвы и Екатеринбурга.

В рамках программы в очередной раз состоялся конкурс постерных докладов. победителем которого стал авторский коллектив: Сужаева Л.В., Войтенкова Е.В., Егорова С.А., Макарова М.А. (СанктПетербург) с докладом «Детерминанты вирулентности менингитассоциированных *Escherichia coli* у штаммов из микробиоты кишечника». Постеры

опубликованы на сайте мероприятия в электронном виде и доступны для ознакомления.

Количество участников конференции за два дня — 1884.

Благодаря онлайн-трансляции, конференцию смогли посетить специалисты из 280 городов из самых отдаленных уголков нашей страны и зарубежья.

Большую часть аудитории конференции составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни» — 41%, однако междисциплинарный подход к формированию научной программы конференции позволил также привлечь специалистов смежных специализаций: педиатрия — 22%, эпидемиология — 12%, бактериология — 11%, неврология — 9% и другие — 5%. Следует отметить, что большую часть аудитории составили специалисты амбулаторнополиклинического звена медицинской помощи — 60%.

В процессе обобщения результатов обсуждения вопросов программы Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция — недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы» участники мероприятия приняли следующую резолюцию.

Принимая во внимание начало производства в РФ с 2022 г. 4-валентной вакцины для профилактики менингококковой инфекции, вызываемой возбудителями 4 распространенных серогрупп (А, С, W, Y), рекомендовать Минздраву России рассмотреть возможность ускоренной реализации Плана мероприятий во исполнение Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г., принятой Распоряжением Правительства РФ 18 сентября 2020 г. № 2390р, а именно:

1. Рекомендовать Минздраву России принять новую редакцию Приложения № 2 к Приказу Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» в части включения вакцинации против менингококковой инфекции с использованием конъюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп А, С, W, Y) для групп риска в соответствии с СП 3.368621 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» по эпидемическим показаниям, начиная с 2022 г.

2. Рекомендовать Минздраву России подготовить обоснование для расширения Национального календаря профилактических прививок, а именно Приложение № 1 к Приказу Минздрава России от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических приви-

вок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» в части включения с 2023 г. вакцинации против менингококковой инфекции с использованием конъюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп A, C, W, Y) 2 дозами для детей в возрасте 9 и 12 мес.

3. Рекомендовать региональным органам здравоохранения включить в региональные календари и программы иммунизации вакцинацию против менингококковой инфекции для защиты детского населения, медицинских и социальных групп риска с использованием конъюгированных вакцин широкой валентности (против серогрупп A, C, W, Y).

4. Рекомендовать региональным органам здравоохранения усилить информационно-просветительскую работу с привлечением к сотрудничеству широкого круга общественных организаций, в том числе пациентских:

- развивать и реализовывать потенциал профессиональных общественных объединений для обучения методам раннего распознавания менингококкового менингита и его последствий;

- способствовать повышению доступности соответствующего ухода и поддержки людей,

страдающих менингитом, их семей и лиц, осуществляющих уход;

- обеспечить информированность населения о современных средствах профилактики, лечения и реабилитации менингококковой инфекции;

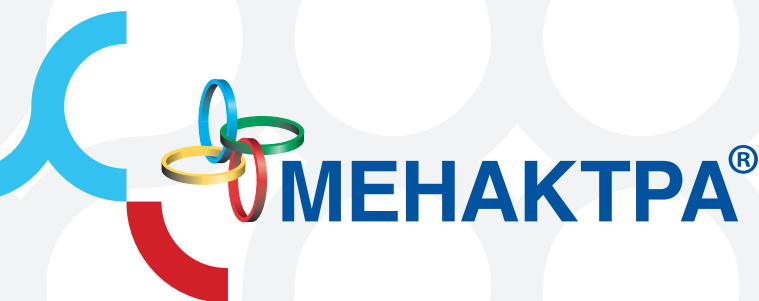
- поддерживать высокий уровень доверия к вакцинам, информировать широкие слои общества о ценности и важности вакцинации в деле защиты населения от смертельно опасных инфекций, таких как менингит;

- предлагать подходы к организации информационной помощи пациентам и семьям лиц, пострадавших от менингита;

- способствовать обеспечению доступности вакцин с широким спектром защиты как необходимому условию реализации национальных программ иммунизации;

- привлекать внимание общества и органов исполнительной и законодательной власти к вопросам реабилитации и оказанию помощи лицам, пострадавшим от менингита.

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин



СОВРЕМЕННАЯ ЗАЩИТА от менингококков А, С, Y, W для детей с 9 месяцев, детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых¹

- Широкий охват серогрупп менингококка А, С, Y, W*¹
- Высокая иммуногенность, в том числе у детей раннего возраста¹
- Снижение частоты носительства менингококков²
- Удобная полностью жидкая форма позволяет минимизировать риск ошибок и сократить время одной инъекции³
- Более 15 лет опыта клинического применения в мире^{4,5}
- Зарегистрирована более чем в 70 странах.⁵ В России применяется с 2015 г.*



Менингококковая инфекция
развивается быстро и может
за сутки унести жизнь человека⁶

1 из 5

В России умирает примерно каждый
пятый-шестой заболевший
менингококковой инфекцией⁷

К ГРУППАМ РИСКА ПО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ОТНОСЯТСЯ⁸:



дети до 5 лет
(в связи с высокой заболеваемостью
в данной возрастной группе);



подростки в возрасте 13-17 лет
(в связи с повышенным уровнем
носительства возбудителя
в данной возрастной группе);



профессиональные группы
(призывники, студенты, спортсмены,
паломники на хадж, медицинские
работники по профилю
«инфекционные болезни», работники
промышленных предприятий
и вахтовые работники).



Вакцинация против менингококковой инфекции включена в Национальный календарь профилактических прививок по эпид. показаниям⁹

Краткая инструкция: **ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ:** Менактра® **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-002636. **СОСТАВ:** Одна доза (0,5 мл) содержит: действующие вещества (моновалентные менингококковые конъюгаты (полисахарид + белок-носитель): полисахарид серогруппы А – 4 мкг, полисахарид серогруппы С – 4 мкг, полисахарид серогруппы Y – 4 мкг, полисахарид серогруппы W-135 – 4 мкг, дифтерийный анатоксин – 48 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *N. Meningitidis* серогрупп А, С, Y и W-135 у лиц в возрасте от 9 мес до 55 лет. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** известная гиперчувствительность к системным проявлениям к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение других вакцин, включающих те же компоненты; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различалась в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 9 до 18 мес, в течение 7 дней после вакцинации, наиболее часто отмечались чувствительность в месте инъекции и болезненность. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению. Для ознакомления с другими побочными эффектами и частотой их возникновения, с мерами предосторожности при применении, способом применения, дозами и составом, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

*Среди зарегистрированных вакцин.
**Менингококковая инфекция.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Менактра (ЛП002636). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=feb5d190-3f64-4061-ab27-a35af61dffbb (no состоянию на 02.07.2021). 2. Borrow R, et al. Expert Rev Vaccines. 2017; 16: 313-328. 3. De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. Vaccine 2015; 33:3976-3982. 4. Food and Drug Administration (FDA). Vaccines, Blood & Biologics: January 14, 2005 approval letter URL: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170723032519/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm131181.htm> (no состоянию на 04.10.2021). 5. FORM 20-F. 2018. Sanofi. URL: https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/common/docs/investors/Sanofi-20-F-2018-EN-PDF-e-accessible_02.pdf?la=en&hash=0E0CB0122FEDA3881B3857221DB9345A (no состоянию на 01.10.2021). 6. CDC. Meningococcal Disease. URL: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/index.html> (no состоянию на 05.07.2021). 7. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. Информационно-аналитический обзор. Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора РФ. М., 2020. 8. Санитарные правила 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». 9. Приказ Министерства здравоохранения №125н от 21.03.2014 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям».

Представить АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11.
www.sanofi.ru, www.privivka.ru
MAT-RU-2104510_v1.0_10_2021

sanofi

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

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. Подписанные 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.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

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

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: 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 имплан-тов». — 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; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

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

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

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

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniya 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. *Mikrobiologicheskiy monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol. 1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerri 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).

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
www.eacongress.ru

Санкт-Петербург
Отель «Crowne Plaza St. Petersburg Airport»,
ул. Стартовая, 6

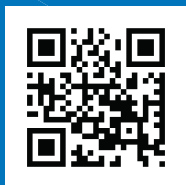
НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- 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 Конгресса 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:



www.congress-ph.ru



www.ipoeasid.ru

**Продолжаем принимать
заявки от партнеров
и участников выставки**



+7 (812) 677-31-56
welcome@congress-ph.ru



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

10-11 ОКТЯБРЯ 2022

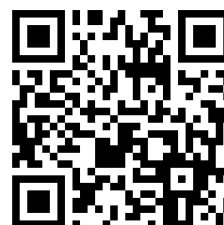
ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»
- Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

Подробная информация размещена на сайте
www.congress-ph.ru



ДНКЦИБ ФМБА России
+7 (812) 347 6453;
+7 (812) 234 9691
scs@niidi.ru, niidi@niidi.ru
www.niidi.ru



СПБ НОО «Центр
изучения инфекций»
+7 (812) 3476453
E-mail: scs@niidi.ru



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 31 16
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru