

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 14 №5, 2022

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, №5, 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 Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

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)

академик 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)

иностраннный 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 Kovelenev 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.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

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 Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Briko N.I. (Moscow)

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 Pawlotsky 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

Оригинальное исследование

<i>Маркелов В.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г., Николаев И.Ю., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Голощапов О.В., Власова Ю.Ю., Морозова Е.В., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Климко Н.Н., Кулагин А.Д.</i> Инвазивный аспергиллез, обусловленный <i>Aspergillus non-fumigatus</i> , у взрослых пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	5
<i>Касьяненко К.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Лапиков И.И., Беликов В.В.</i> Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта....	14
<i>Мазус А.И., Цыганова Е.В., Жиленкова А.С., Глухоедова Н.В., Гейне М.Д., Аникина Ю.А., Пархоменко Ю.Г., Мозгалёва Н.В., Вегяпин П.А., Тишкевич О.А.</i> Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19...	26
<i>Стома И.О., Корсак Е.С., Воропаев Е.В., Осипкина О.В., Ковалев А.А., Тумаш О.Л., Редько Д.Д.</i> Эффективность вакцинации против COVID-19 в организованном коллективе: результаты проспективного исследования	35
<i>Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Сабдаш Н.В., Лioзнов Д.А.</i> Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека типа 6 на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов	41
<i>Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаenkova Т.Л., Бельских А.В., Плотнокова Ю.К., Рычкова Л.В.</i> Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией	51
<i>Гусев Д.А., Жданов К.В., Козлов К.В., Виноградова Т.Н., Копоть М.Ю., Сукачев В.С., Жабров С.С., Кижло С.Н., Романова С.Ю., Мусатов В.Б., Тюрenkova Н.В., Власова Ю.А., Колпашчикова Е.Ю., Федоров П.Н., Минин П.В., Корнеева Т.С.</i> Эффективность и безопасность пангенотипной противовирусной терапии хронического гепатита С в реальной клинической практике: данные наблюдений в трех клинических центрах Санкт-Петербурга.....	60
Фармакоэкономика	
<i>Рудакова А.В., Харит С.М., Рычкова С.В., Лобзин Ю.В.</i> Эффективность затрат на вакцинацию пентавалентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации.....	69

CONTENTS

Original Research

<i>Markelov V.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Pinegina O.N., Spididonova A.A., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Goloshchapov O.V., Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Klimko N.N., Kulagin A.D.</i> Invasive aspergillosis caused by <i>Aspergillus non-fumigatus</i> in adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5
<i>Kas'janenko K.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Lapikov I.I., Belikov V.V.</i> SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence	14
<i>Mazus A.I., Tsyganova E.V., Zhilenkova A.S., Glukhoedova N.V., Geyne M.D., Anikina Yu.A., Parkhomenko Yu.G., Mozgaleva N.V., Vedyapin P.A., Tishkevich O.A.</i> Immunological aspects of the lethal HIV/COVID-19 coinfectd cohort	26
<i>Stoma I.O., Korsak E.S., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A., Tumash O.L., Redko D.D.</i> Efficacy of COVID-19 vaccination in organized group: results of a prospective study	35
<i>Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Sabadash N.V., Lioznov D.A.</i> An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies.....	41
<i>Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Belskikh A.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V.</i> Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV	51
<i>Gusev D.A., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Vinogradova T.N., Kopot' M.Yu., Sukachev V.S., Zhabrov S.S., Kizhlo S.N., Romanova S.Yu., Musatov V.B., Tyurenkova N.V., Vlasova Yu.A., Kolpashchikova E.Yu., Fedorov P.N., Minin P.V., Korneeva T.S.</i> Real-world effectiveness and safety of pan-genotypic antiviral therapy for chronic HCV-infection: data from three clinical centers in St. Petersburg.	60
Pharmacoeconomics	
<i>Rudakova A.V., Kharit S.M., Rychkova S.V., Lobzin Yu.V.</i> Cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in the Russian Federation	69

Клинический случай

Чухно С.Д., Булыгин М.А., Улюкин И.М., Буланьков Ю.И., Шахманов Д.М., Лавренчук Д.В. Сложности дифференциальной диагностики полиневропатии, развившейся после вакцинации «Гам-КОВИД-Вак», на фоне сочетанной инфекционной патологии (клинический случай)	78
Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Таджиева Н.У., Анваров Ж.А., Эралиев У.Э., Хусанов А.М., Назиров Ш.А. Клинический случай сочетанного течения COVID-19 и тропической малярии	85
Фетисова С.Г., Старшинова А.Я., Кофейникова О.А., Старшинова А.А., Шеянова Е.С., Вершинина Т.Л., Рыжков А.В., Скрипник А.Ю., Первунина Т.М., Васичкина Е.С. Особенности диагностики полиорганных нарушений, ассоциированных с COVID-19, у ребёнка младшего школьного возраста	90
Дитковская Л.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Демчук Ю.А., Фелькер Е.Ю. Тяжёлое течение диабетического кетоацидоза на фоне новой коронавирусной инфекции у ребёнка старшего возраста (клинический случай)	101
Константинова Ю.Е., Бабаченко И.В., Харит С.М., Бобова Е.И., Иоффе М.Я. Клинический случай сочетанной новой коронавирусной инфекции и коклюша у непривитого ребёнка	109
Хроника	116
Перечень статей за 2022 год	122
Правила для авторов	129

Clinical case

Chukhno S.D., Bulygin M.A., Ulyukin I.M., Bulan'kov Yu. I., Shakhmanov D.M., Lavrenchuk D.V. Difficulties of differential diagnosis of polyneuropathy developed after Gam-COVID-Vac vaccination on the background of combined infectious pathology (clinical case)	78
Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Tadjieva N.U., Anvarov J.A., Eraliev U.E., Husanov A.M., Nazirov Sh.A. A clinical case of coinfection of COVID-19 and tropical malaria	85
Fetisova S.G., Starshinova A.Ya., Kofeynikova O.A., Starshinova A.A., Sheyanova E.S., Vershinina T.L., Ryzhkov A.V., Skripnik A.Yu., Pervunina T.M., Vasichkina E.S. Diagnostic features of multiple organic system disorders associated with COVID-19 in a child of primary school age	90
Ditkovskaya L.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Demchuk Yu.A., Fel'ker E.Yu. Severe course of diabetic ketoacidosis due to new coronavirus infection in older children (clinical cases) ...	101
Konstantinova Yu.E., Babachenko I.V., Kharit S.M., Bobova E.I., Ioffe M.Ya. The clinical case of a combined new coronavirus infection and whooping cough in an unvaccinated child	109
Chronicle	116
List of Papers, 2022	122
Instruction to autor	129



ИНВАЗИВНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ *ASPERGILLUS NON-FUMIGATUS*, У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В.В. Маркелов¹, Ю.А. Рогачева¹, М.О. Попова¹, А.Г. Волкова¹, И.Ю. Николаев¹,
О.Н. Пинегина¹, А.А. Спиридонова¹, С.М. Игнатъева², Т.С. Богомолова²,
О.В. Голощапов¹, Ю.Ю. Власова¹, Е.В. Морозова¹, М.Д. Владовская¹,
С.Н. Бондаренко¹, Н.Н. Клишко^{1,2}, А.Д. Кулагин¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* in adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

V.V. Markelov¹, Yu.A. Rogacheva¹, M.O. Popova¹, A.G. Volkova¹, I.Yu. Nikolaev¹, O.N. Pinegina¹,
A.A. Spididonova¹, S.M. Ignatieva², T.S. Bogomolova², O.V. Goloshchapov¹, Yu.Yu. Vlasova¹, E.V. Morozova¹,
M.D. Vladovskaya¹, S.N. Bondarenko¹, N.N. Klimko^{1,2}, A.D. Kulagin¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности инвазивного аспергиллеза, обусловленного *A. non-fumigatus* в сравнении с *A. fumigatus*, у взрослых (≥ 18 лет) реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2016–2021 гг.

Материалы и методы. В исследование включили 33 пациента с инвазивным аспергиллезом, обусловленным *A. non-fumigatus* ($n=20$) и *A. fumigatus* ($n=13$), после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, выполненной в клинике Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Использовали диагностические критерии EORTC/MSGERC, 2020.

Результаты. Обусловленный *A. non-fumigatus* инвазивный аспергиллез составил большую часть (60,6%) случаев инвазивного аспергиллеза с идентифицированным возбудителем у пациентов после алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2016–2021 гг. В группе *A. non-fumigatus* основными возбудителями были *A. niger* (13, 65%) и *A. flavus* (4, 20%). Сравнительный анализ показал, что в группах сравнения ни один из оцениваемых признаков (пол, возраст, диагноз, статус заболевания на момент трансплантации, время от постановки диагноза до алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, источник гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования, тип донора, противогрибковая профилактика, реактивация цитомегаловируса, тяжелая острая и хроническая реакция трансплантат против хозяина) достоверно не различались. Медиана срока постановки диагноза *A. non-fumigatus* инвазивного аспергиллеза составила

Abstract

Objective. To study the features of invasive aspergillosis (IA) due to *A. non-fumigatus* versus *A. fumigatus* in adult (≥ 18 years) recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in 2016–2021.

Materials and methods. The study included 33 patients with IA caused by *A. non-fumigatus* ($n=20$) and *A. fumigatus* ($n=13$). A comparative analysis of cases of IA, the results of therapy and outcomes in patients after allo-HSCT in the RM Gorbacheva Research Institute was performed. Diagnostic criteria EORTC/MSGERC 2020 were used.

Results. Invasive aspergillosis caused by *A. non-fumigatus* made up the majority (60.6%) of IA cases with an identified pathogen registered in patients after allo-HSCT in the period from 2016 to 2021. The main etiological agents in the *A. non-fumigatus* group were *A. niger* in 13 (65%) patients, *A. flavus* – in 4 (20%). The median day of diagnosis of *A. non-fumigatus* IA was +110 days (17–2093), for *A. fumigatus* it was +46 days (2–866) ($p=0.171$). Overall 12-week survival was 55% and 59.2% in the *A. non-fumigatus* and *A. fumigatus* groups, respectively ($p=0.617$). The majority of patients in both the *A. fumigatus* ($n=10$, 77%) and *A. non-fumigatus* ($n=16$, 80%) groups received voriconazole as initial antifungal therapy. Second-line therapy was required in 2 (10%) patients with *A. non-fumigatus* IA: liposomal amphotericin B and echinocandins with or without posaconazole, and 2 (15%) patients in the *A. fumigatus* group: liposomal amphotericin B and voriconazole in combination with echinocandins. A comparative analysis showed that in patients from the two groups, none of the assessed signs (gender, age, underlying disease, disease status at the time of transplantation, time from diagnosis to allo-HSCT, source of hematopoietic stem cells, conditioning regimen, donor type, antifungal

110 дней (17 – 2093) после алло-трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, *A. fumigatus* инвазивного аспергиллеза – 46 дней (2 – 866) ($p=0,171$). Большинство пациентов с *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом ($n=10$, 77 %) и *A. не-fumigatus* инвазивным аспергиллезом ($n=16$, 80 %) в качестве стартовой противогрибковой терапии получали вориконазол. Терапия второй линии потребовалась 2 (10 %) пациентам с *A. не-fumigatus* инвазивным аспергиллезом (липосомальный амфотерицин В, эхинокандины и позаконазол) и 2 (15 %) пациентам с *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом (липосомальный амфотерицин В, вориконазол в комбинации с эхинокандином). Общая выживаемость пациентов с *A. не-fumigatus* инвазивным аспергиллезом в течение 12 недель составила 55 %, *A. fumigatus* инвазивным аспергиллезом – 59,2 % ($p=0,617$).

Выводы. *A. niger* – основной возбудитель инвазивного аспергиллеза, обусловленного *A. non-fumigatus*. Характеристики пациентов, их лечение и исходы достоверно не различались между группами *A. не-fumigatus* и *A. fumigatus*.

Ключевые слова: инвазивный аспергиллез, *Aspergillus non-fumigatus*, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Введение

Инвазивный аспергиллёз (ИА) – наиболее распространенный инвазивный микоз у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Частота ИА в пост-трансплантационном периоде варьирует от 1,6% до 22,5% [1 – 6]. Несмотря на достигнутые в лечении микозов успехи, развитие ИА по-прежнему препятствует адекватной терапии других осложнений и реабилитации пациентов. Известно более 30 возбудителей ИА [7], при этом доля *A. не-fumigatus* может превышать 50% возбудителей ИА [8, 9]. Текущие международные клинические рекомендации по лечению ИА не стратифицируют пациентов в зависимости от вида возбудителя. И рекомендуемые препаратами выбора, с качеством доказательств и силой рекомендаций А1, служат вориконазол и изавуконазол [10, 11]. Клиническая значимость *A. не-fumigatus* базируется на отличающихся, в сравнении с *A. fumigatus*, профилях чувствительности к антимикотикам *in vitro* и биологических особенностях [12 – 15]. Однако различия в эпидемиологии, характеристиках пациентов, клиническом течении и исходах ИА, обусловленного *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus*, остаются неизученной проблемой.

В настоящее время всё большую значимость приобретают криптоические возбудители ИА, к которым не относятся *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus*. Применение методов, направленных на изучение последовательности ДНК, расширило возможности идентификации микроорганизмов и привело к описанию ранее неизвестных видов таксона *Aspergillus*. Обнаружение криптоических видов *Aspergillus* в клинических образцах измени-

ло представление об эпидемиологии ИА. Многоцентровые исследования продемонстрировали, что криптоические виды являлись этиологическими агентами ИА в 10 – 30% случаев. Данные редкие патогены обычно проявляют врожденную устойчивость ко многим противогрибковым препаратам. Поэтому ИА, обусловленный криптоическими видами, может быть ассоциирован с повышением летальности пациентов [16 – 19].

Использование профилактики, активной в отношении плесневых возбудителей, с одной стороны, снизило частоту развития ИА. Тем не менее, в ряде работ предшествующее применение антимикотиков с противоплесневой активностью повышало риск развития ИА, вызванного криптоическими видами *Aspergillus* [17, 20]. Это подчёркивает необходимость более детального изучения профиля пациентов с ИА, а также факторов риска и исходов ИА, в зависимости от вида возбудителя.

Conclusions. *A. niger* is the main causative agent of IA caused by *A. non-fumigatus*. Patients characteristics, their treatment and outcomes did not differ significantly between the *A. non-fumigatus* and *A. fumigatus* groups.

Key words: invasive aspergillosis, *Aspergillus non-fumigatus*, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Цель исследования – изучение особенностей ИА, обусловленного *A. не-fumigatus* в сравнении с *A. fumigatus*, у взрослых реципиентов алло-ТГСК.

Материалы и методы исследования

Впервые в РФ провели одноцентровое ретроспективное исследование, в которое в 2016 – 2021 гг. включили 33 взрослых (возраст ≥ 18 лет) реципиентов алло-ТГСК с «доказанным» и «вероятным» ИА (EORTC/MSGERC, 2020) и идентифицированным возбудителем. В зависимости от этиологии ИА пациенты были разделены на 2 группы: *A. fumigatus* ($n=13$) и *A. не-fumigatus* ($n=20$). Группа *A. non-fumigatus* также включала случаи

ИА, обусловленные комбинацией *A. non-fumigatus* и *A. fumigatus*, и без идентификации на видовом уровне (*A. spp.*). Наличие в анамнезе ИА до проведения алло-ТГСК являлось критерием исключения из анализа.

Диагноз ИА устанавливался в соответствии с критериями EORTC/MSGERC, 2020 [21]. Инструментальная диагностика, в зависимости от показаний, включала высокоразрешающую компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, околоносовых пазух (ОНП) и органов брюшной полости, магнитную резонансную томографию (МРТ) головного мозга, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фибробронхоскопию, пункцию околоносовых придаточных пазух, люмбальную пункцию, биопсию тканей. Микробиологическая диагностика была основана на микроскопии и посеве бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), аспирата из ОНП и других биологических субстратов. Серологическая диагностика ИА заключалась в определении уровня галактоманнанового антигена (ГМ) в БАЛ и в сыворотке крови с помощью диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (Bio-Rad Laboratories, США). Дату постановки диагноза ИА определяли днём получения положительного результата микологического исследования и/или теста на ГМ. При поражении 2 и более органов ИА классифицировали как диссеминированный.

Первичную противогрибковую профилактику проводили в соответствии с рекомендациями ECIL, EBMT, EORTC, ICHS, ELN [10, 22]. Использовали вориконазол, позаконазол или эхинокандин не менее 7 дней, включая случаи эмпирической терапии лихорадки неясного генеза и лечения инвазивного микоза, отличного от ИА. Прорывным ИА считали инфекцию, развившуюся на фоне применения антимикотиков с противогрибковой активностью в течение 7 и более дней.

Статистический анализ данных проводили в программе SPSS версия 17.0. Качественные признаки представили как абсолютные числа (%), а количественные — в виде медианы (диапазон). Критерий Пирсона применяли для сравнения категориальных переменных. U-критерий Манна — Уитни использовали для сравнения непрерывных переменных двух несвязанных выборок. Общую выживаемость рассчитывали с помощью метода Каплана — Майера. Различия в ОВ оценивали с помощью log-rank теста. Статистическая значимость для всех тестов устанавливали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В Научно-исследовательском институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии (НИИ ДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой (СIC 725) в 2016–2021 гг. у 33 реципиентов аллогенных ГСК диагностировали «доказанный» или «веро-

ятный» ИА с идентифицированным возбудителем по результатам посевов БАЛ и других субстратов. *A. fumigatus* выявили у 15 пациентов, *A. не-fumigatus* — у 20, из них основными были *A. niger* ($n = 13$) и *A. flavus* ($n = 4$) (табл. 1).

Таблица 1

Этиология ИА в группе *A. не-fumigatus*

Возбудитель ИА	Количество пациентов (n = 20)	%
<i>A. niger</i>	11	55
<i>A. flavus</i>	3	15
<i>A. terreus</i>	2	10
<i>A. versicolor</i>	1	5
<i>A. spp</i>	1	5
<i>A. niger</i> + <i>A. flavus</i> + <i>A. fumigatus</i>	1	5
<i>A. niger</i> + <i>A. nidulans</i> + <i>A. fumigatus</i>	1	5

У 2 пациентов с *A. не-fumigatus* ИА выявили сочетание *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus*. В единичных случаях в обеих когортах выявили сочетание *Aspergillus* с грибом другого рода — *A. fumigatus* + *Paecilomyces variotii* и *A. не-fumigatus* + *Lichtheimia ramosa* в группе.

В структуре фоновых заболеваний острый лимфобластный лейкоз преобладал в группе *A. fumigatus* — $n = 5$ (38%), а неходжкинские лимфомы в группе *A. не-fumigatus* — $n = 5$ (25%). Диагнозы заболеваний пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура фоновых заболеваний у пациентов с ИА

Диагноз	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. не-fumigatus</i> n = 20, n (%)
Острый миелоидный лейкоз	2 (15)	3 (15)
Острый лимфобластный лейкоз	5 (38)	3 (15)
Миелодиспластический синдром	2 (15)	1 (5)
Хронический миелоидный лейкоз	1 (8)	3 (15)
Хроническое Ph-негативное миелолиферативное заболевание	1 (8)	3 (15)
Неходжкинская лимфома	1 (8)	5 (25)
Лимфома Ходжкина	1 (8)	—
Апластическая анемия	—	2 (10)

У пациентов с *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus* ИА отсутствовали статистически значимые различия в оцениваемых пре- (пол, возраст, диагноз, статус заболевания на момент трансплантации, время от постановки диагноза до алло-ТГСК,

источник ГСК, режим кондиционирования, тип донора, номер алло-ТГСК) и посттрансплантационных (активная против плесневых грибов профилактика, реактивация цитомегаловируса, тяжелая острая и хроническая реакция «Трансплантат против хозяина» (РТПХ)) характеристиках (табл. 3).

Преобладающими препаратами для первичной антимикотической профилактики в группах *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus* ИА были флуконазол (54% и 40% соответственно) и эхинокандины (38% и 40% соответственно). Не было различий в частоте применения тех или иных режимов профилактики. Использованные для первичной противогрибковой профилактики ЛС представлены в таблице 4. Частота прорывного ИА в группе

A. fumigatus составила 33% (2/6), в группе *A. не-fumigatus* — 58% (7/12), $p=0,317$.

A. fumigatus ИА характеризовался тенденцией к более ранним срокам развития после алло-ТГСК по сравнению с *A. не-fumigatus*. Медиана срока диагностики ИА после ТГСК составила 46 (2 – 866) дней и 110 (17 – 2093) дней соответственно. Однако данное различие не было статистически значимым ($p=0,171$). Основным очагом поражения являлись легкие: *A. fumigatus* — 13 (100%) больных, *A. не-fumigatus* — 18 (90%), в 2 случаях (10%) был зарегистрирован диссеминированный *A. не-fumigatus* ИА ($p=0,239$).

Большинство пациентов в качестве стартовой противогрибковой терапии получали вориконазол: *A. fumigatus* — 77%, *A. не-fumigatus* — 80% (табл. 5).

Таблица 3

Характеристика пациентов

Параметр	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. non-fumigatus</i> n = 20, n (%)	p
Группа заболеваний			
Миелопролиферативное	6 (46)	10 (50)	0,829
Лимфопролиферативное	7 (54)	8 (40)	0,435
Мужской пол	8 (62)	12 (60)	0,930
Возраст на момент ТГСК (годы), медиана (диапазон)	38 (18 – 62)	37 (19 – 62)	0,868
Время от постановки диагноза до алло-ТГСК (месяцы), медиана (диапазон)	18 (7 – 66)	20 (4 – 81)	0,754
Полная ремиссия фонового заболевания на момент ТГСК	9 (69)	11 (55)	0,414
Миелоаблативный режим кондиционирования	4 (31)	7 (35)	0,801
Тип донора			
Полностью совместимый родственный	3 (23)	7 (25)	0,466
Гаплоидентичный	4 (31)	8 (40)	0,590
Полностью совместимый неродственный	3 (23)	3 (15)	0,557
Не полностью совместимый неродственный	3 (23)	2 (10)	0,306
Источник ГСК			
Костный мозг (КМ)	5 (38)	6 (30)	0,614
Стволовые клетки периферической крови (СКПК)	8 (62)	13 (65)	0,840
КМ + СКПК	—	1 (5)	0,413
Повторная ТГСК	4 (31)	4 (40)	0,481
Реактивация цитомегаловируса	8 (62)	13 (65)	0,840
Острая РТПХ 3 – 4 степени	1 (8)	4 (20)	0,335
Тяжелая хроническая РТПХ	1 (8)	3 (15)	0,530
Первичная профилактика активная против плесневых грибов	6 (46)	12 (60)	0,435

Таблица 4

Первичная противогрибковая профилактика

Препарат	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. не-fumigatus</i> n = 20, n (%)	p
Флуконазол	7 (54)	8 (40)	0,435
Эхинокандин	5 (38)	8 (40)	—
Позаконазол	1 (8)	2 (10)	—
Вориконазол	—	2 (10)	—

Таблица 5

Первая линия терапии инвазивного аспергиллёза

Препарат	<i>A. fumigatus</i> n = 13, n (%)	<i>A. non-fumigatus</i> n = 20, n (%)
Вориконазол	10 (77)	16 (80)
Вориконазол + эхинокандин	1 (8)	2 (10)
Изавуконазол	1 (8)	—
Липосомальный амфотерицин В (л-АмВ)	—	1 (5)
л-АмВ + позаконазол	—	1 (5)
л-АмВ + вориконазол	1 (8)	—

Оперативное вмешательство в дополнение к терапии вориконазолом было проведено у 2 больных (10%) *A. ne-fumigatus* ИА с поражением ОНП. Эскалация антимикотической терапии потребовалась 4 пациентам. В группе *A. fumigatus* 2 пациента (15%) в качестве второй линии терапии получали л-АмВ и комбинацию вориконазола и эхинокандина. В группе *A. ne-fumigatus* 2 пациента (10%) получали комбинацию л-АмВ и эхинокандина с позаконазолом или без него. Общая выживаемость пациентов в течение 12 недель статистически не различалась между когортами ($p=0,617$) и составила в группе *A. ne-fumigatus* 55%, *A. fumigatus* — 59,2% (рис.).

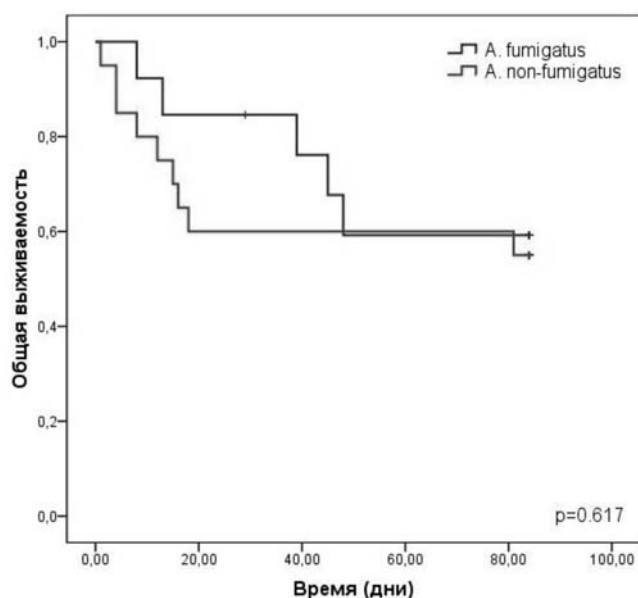


Рис. Общая выживаемость пациентов с инвазивным аспергиллёзом в течение 12 недель

Обсуждение

В настоящем ретроспективном одноцентровом исследовании впервые в РФ выполнен сравнительный анализ особенностей ИА у взрослых пациентов после алло-ТГСК, в зависимости от видовой принадлежности к *A. fumigatus* или *A. ne-*

fumigatus. В общей когорте пациентов *A. fumigatus* составил 39%, однако на *A. ne-fumigatus* приходился 61% случаев. Высокую долю *A. ne-fumigatus* можно объяснить особенностями локальной эпидемиологии, нежели селективным давлением антимикотических препаратов. В более раннем исследовании, проведенном в больницах Санкт-Петербурга, *A. ne-fumigatus* составили 58% всех возбудителей ИА [9].

Проведенный сравнительный анализ пациентов с *A. fumigatus* и *A. ne-fumigatus* ИА не показал достоверных различий ни в одном из оцениваемых параметров. Обусловленный *A. ne-fumigatus* ИА характеризовался более частым развитием в позднем посттрансплантационном периоде и имел тенденцию к диссеминированному течению. Тем не менее, ограниченный размер выборки не позволил выявить значимых различий. При сопоставимых режимах терапии в группах сравнения 12-недельной общая выживаемость пациентов в течение 12 недель также не различались.

Исследование Sung-Yeon Cho et al. — единственная опубликованная работа по данной проблеме у гематологических пациентов после противоопухолевой химиотерапии, включая пациентов после ТГСК. Не было выявлено различий в исходных характеристиках и результатах лечения пациентов с ИА, обусловленным *A. fumigatus* и *A. ne-fumigatus*. Однако поражение околоносовых пазух и диссеминированных ИА чаще наблюдали в группе *A. ne-fumigatus* [23]. Lass-Frl et al. отметили более частое диссеминированное поражение при ИА, обусловленном *A. terreus*, по сравнению с *A. non-terreus* [15].

Особенности патогенности и клинического течения различных *Aspergillus* spp. основываются, помимо несовпадающих профилей чувствительности к антимикотикам, на множестве факторов, включающих размер конидий, строение клеточной стенки, скорость инвазии, способность к адвентивной споруляции, взаимодействие с системой иммунитета хозяина. Размер конидий *A. fumigatus* варьирует от 2 до 3,5 мкм, а у *A. flavus* — от 3 до 6 мкм. Более мелкие конидии

A. fumigatus, по-видимому, позволяют эффективно достигать легочных альвеол. Этот факт объясняет причину того, что *A. fumigatus* является доминирующим возбудителем легочного ИА, в то время как *A. flavus* — распространённым этиологическим агентом ИА ОНП [14]. Способность *A. terreus* к адвентивной споруляции, т.е. к образованию спор в тканях и кровотоке, обуславливает высокий риск возникновения диссеминированного ИА [24]. Активность иммунной системы в отношении *Aspergillus* также неидентична. О. Akrogheneta et al. продемонстрировали, что макрофаги проявляют более низкую фагоцитарную активность против *A. не-fumigatus*, в особенности против *A. nidulans* и *A. niger* по сравнению с *A. fumigatus*. Кроме того, нейтрофилы вызывали меньшее повреждение гиф как у *A. flavus*, так и у *A. nidulans* в сравнении с *A. fumigatus* [25].

Заключение

В заключение следует отметить, что представленные результаты сравнительного анализа не выявили различий в характеристиках, клиническом течении и исходах ИА, обусловленного *A. fumigatus* и *A. не-fumigatus*. Ограничениями исследования служили ретроспективный характер и небольшое число наблюдений. Поэтому целесообразно продолжение сбора и анализа данных с изучением новых параметров, в частности, профиля чувствительности к антимикотическим препаратам.

Литература

- Choi JK, Cho SY, Yoon SS, et al. Epidemiology and Risk Factors for Invasive Fungal Diseases among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Korea: Results of "RISK" Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1773-1779.
- Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):872-880.
- Kontoyiannis D., Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091-1100.
- Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:584.
- Shi JM, Pei XY, Luo Y, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015;16(9):796-804.
- Попова, М.О. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых / М.О. Попова [и др.] // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2016. — Т.3, №1. — С. 44 — 51.
- Tsang C.C., Tang J.Y.M., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Taxonomy and evolution of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces* in the omics era — Past, present and future. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:197-210. DOI:10.1016/j.csbj.2018.05.003
- Neofytos D., Horn D., Anaissie E., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(3): 265-273.
- Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования. / Н.Н. Климко [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. — 2014. — Т.9, №2. — С. 13 — 19.
- Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
- Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433-444.
- Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al; SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(4): 1032-1037.
- Pfaller M.A., Carvalhaes C.G., Rhomberg P., et al. Antifungal susceptibilities of opportunistic filamentous fungal pathogens from the Asia and Western Pacific Region: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2011-2019). *J Antibiot (Tokyo)*. 2021; 74(8): 519-527.
- Pasqualotto A.C. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol*. 2009; 47 Suppl 1:S261-S270.
- Lass-Flörl C., Griff K., Mayr A., et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol*. 2005; 131(2): 201-207.
- Gautier M., Normand A.C., Ranque S. Previously unknown species of *Aspergillus*. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(8): 662-669.
- Imbert S., Cassaing S., Bonnal C., et al. Invasive aspergillosis due to *Aspergillus* cryptic species: A prospective multicentre study. *Mycoses*. 2021; 64(11): 1346-1353.
- Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i5-i11.
- Seroy J., Antiporta P., Grim S.A., et al. *Aspergillus calidoustus* case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2017; 19(5): 10.1111/tid.12755.
- Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., et al. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(11): 1619-1621.
- Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1367-1376.
- Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3221-3230.

23. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K., et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: Comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96(49): e8841.

24. Steinbach W.J., Perfect J.R., Schell W.A., et al. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(9): 3217-3225.

25. Akpogheneta O., Gil-Lamaignere C., Maloukou A., et al. Antifungal activity of human polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Mycoses.* 2003; 46(3-4): 77-83.

References

1. Choi JK, Cho SY, Yoon SS, et al. Epidemiology and Risk Factors for Invasive Fungal Diseases among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Korea: Results of "RISK" Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(10):1773-1779.

2. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):872-880.

3. Kontoyiannis D., Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50(8):1091-1100.

4. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:584.

5. Shi JM, Pei XY, Luo Y, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2015;16(9):796-804.

6. Popova M.O., Ekushov K.A., Ayzsilnieks O.V., et al. Invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell teens and young adults. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2016;3(1):44-51. (in Russian)

7. Tsang C.C., Tang J.Y.M., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Taxonomy and evolution of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces* in the omics era — Past, present and future. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018;16:197-210. DOI:10.1016/j.csbj.2018.05.003

8. Neofytos D., Horn D., Anaissie E., et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):265-273. DOI: 10.1086/595846

9. Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N., et al. Invasive aspergillosis: results of multicenter study. *Oncohematology.* 2014;9(2):13-19. (in Russian)

10. Ullmann A.J., Aguado J.M., Arikan-Akdagli S., et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 1:e1-e38. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.002

11. Tissot F., Agrawal S., Pagano L., et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-444. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

12. Pfaller M.A., Messer S.A., Hollis R.J., et al; SENTRY Participants Group. Antifungal activities of posaconazole, ravuconazole, and voriconazole compared to those of itraconazole and amphotericin B against 239 clinical isolates of *Aspergillus* spp. and other filamentous fungi: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(4):1032-1037. DOI: 10.1128/AAC.46.4.1032-1037.2002

13. Pfaller M.A., Carvalhaes C.G., Rhomberg P., et al. Antifungal susceptibilities of opportunistic filamentous fungal pathogens from the Asia and Western Pacific Region: data from the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2011-2019). *J Antibiot (Tokyo).* 2021;74(8):519-527. DOI: 10.1038/s41429-021-00431-4

14. Pasqualotto A.C. Differences in pathogenicity and clinical syndromes due to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus*. *Med Mycol.* 2009;47 Suppl 1:S261-S270. DOI: 10.1080/13693780802247702

15. Lass-Flörl C., Griff K., Mayr A., et al. Epidemiology and outcome of infections due to *Aspergillus terreus*: 10-year single centre experience. *Br J Haematol.* 2005;131(2):201-207. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05763.x

16. Gautier M., Normand A.C., Ranque S. Previously unknown species of *Aspergillus*. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):662-669. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.013

17. Imbert S., Cassaing S., Bonnal C., et al. Invasive aspergillosis due to *Aspergillus* cryptic species: A prospective multicentre study. *Mycoses.* 2021;64(11):1346-1353. DOI: 10.1111/myc.13348

18. Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(suppl_1):i5-i11. DOI: 10.1093/jac/dkx028

19. Seroy J., Antiporta P., Grim S.A., et al. *Aspergillus calidoustus* case series and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5):10.1111/tid.12755. DOI: 10.1111/tid.12755

20. Lamoth F., Chung S.J., Damonti L., et al. Changing Epidemiology of Invasive Mold Infections in Patients Receiving Azole Prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(11):1619-1621. DOI: 10.1093/cid/cix130

21. Donnelly J.P., Chen S.C., Kauffman C.A., et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-1376. DOI: 10.1093/cid/ciz1008

22. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286

23. Cho S.Y., Lee D.G., Choi J.K., et al. Characteristics of culture-positive invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: Comparison between *Aspergillus fumigatus* and non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(49):e8841. DOI: 10.1097/MD.00000000000008841

24. Steinbach W.J., Perfect J.R., Schell W.A., et al. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(9):3217-3225. DOI: 10.1128/AAC.48.9.3217-3225.2004

25. Akpogheneta O., Gil-Lamaignere C., Maloukou A., et al. Antifungal activity of human polymorphonuclear and mononuclear phagocytes against non-*fumigatus* *Aspergillus* species. *Mycoses.* 2003;46(3-4):77-83. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2003.00852.x

Авторский коллектив:

Маркелов Владислав Витальевич — студент 6 курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-398-96-69, e-mail: marckelov.vladislav5@mail.ru

Рогачева Юлия Александровна — аспирант кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-563-13-76, e-mail: juli_rogacheva@mail.ru

Попова Марина Олеговна — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-711-39-77, e-mail: marina.porova.spb@gmail.com

Волкова Алиса Георгиевна — заведующая отделением восстановительной медицины, врач-эндоскопист Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-919-01-36, e-mail: alisa-md@infobox.ru

Николаев Илья Юрьевич — врач-рентгенолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-904-610-34-34, e-mail: ilya511@yandex.ru

Пинегина Ольга Николаевна — биолог отделения клинической микробиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-887-85-27, e-mail: olga@pinegin.com

Спиридонова Анна Анатольевна — заведующая отделением клинической микробиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-920-76-40, e-mail: annaasbac@mail.ru

Игнатьева Светлана Михайловна — заведующая научно-исследовательской лабораторией молекулярно-генетической микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: +7-921-319-72-02, e-mail: svetlana.ignatieva@szgmu.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая научно-исследовательской лабораторией микологического мониторинга и биологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Голощанов Олег Валерьевич — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 3, врач анестезиолог-реаниматолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-921-979-29-13, e-mail: golocht@yandex.ru

Власова Юлия Юрьевна — заведующая отделением трансплантации костного мозга для взрослых № 1, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-965-041-55-05, e-mail: jj_vlasova@mail.ru

Морозова Елена Владиславовна — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, руководитель отдела онкологии, гематологии и трансплантологии для подростков и взрослых, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-927-82-29, e-mail: dr_morozova@mail.ru

Владовская Мария Дмитриевна — заведующий отделением госпитальных регистров, врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-919-70-96, e-mail: rus-bmt-reg@mail.ru

Бондаренко Сергей Николаевич — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, заместитель директора по лечебной работе, врач-гематолог 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.; тел.: 8(812)338-62-72, e-mail: dr.sergeybondarenko@gmail.com

Климко Николай Николаевич — профессор кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

Кулагин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО им. профессора Б.В. Афанасьева, директор 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)338-62-65, e-mail: bmt-director@1spbmgmu.ru



ПРОГНОЗ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ SARS-COV-2-ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

К.В. Касьяненко¹, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, И.И. Лапиков², В.В. Беликов²

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

² МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence

K.V. Kas'janenko¹, K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, I.I. Lapikov², V.V. Belikov²

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

² MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

Резюме

Цель: построить с использованием методов искусственного интеллекта предсказательную модель тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста

Материалы и методы: проанализированы данные 906 историй болезни пациентов в возрасте от 18 до 44 лет с лабораторно верифицированной SARS-CoV-2-инфекцией за период 2020–2021 гг. Оценка лабораторных и инструментальных данных осуществлялась с помощью U-критерия Манна – Уитни с уровнем статистической значимости. Обучение нейросетевой модели проводилось с использованием фреймворка Pytorch.

Результаты. У пациентов с легкой и средней степени тяжести SARS-CoV-2-инфекции периферическая кислородная сатурация, содержание эритроцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, уровень гематокрита, сывороточного железа, трансферрина, а также абсолютное число эозинофилов и лимфоцитов периферической крови были статистически значимо выше, чем у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания ($p < 0,001$). Значения абсолютного числа нейтрофилов, СОЭ, глюкозы, АЛТ, АСТ, КФК, мочевины, ЛДГ, ферритина, СРБ, фибриногена, D-димера, ЧДД, ЧСС, уровень артериального давления в группе пациентов легкой и средней степени тяжести были статистически значимо ниже, чем в группе тяжелых пациентов ($p < 0,001$). Выделено 11 показателей, являющихся предикторами тяжелого течения (уровень периферической кислородной сатурации, количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютные значения эозинофилов, лимфоцитов, абсолютные значения нейтрофилов, уровень ЛДГ, ферритина, С-реактивного белка, D-димера) и их пороговые значения. Разработанная с использованием методов искусственного интеллекта прогностическая модель с высокой чувствительностью и специфичностью способна предсказать развитие тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов молодого возраста.

Заключение. Значения лабораторных и инструментальных показателей, полученных у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией различной степени тяжести при поступлении на стационарное лечение, статистически значимо отличаются. Среди них выделены 11 показателей, которые достоверно связаны с развитием тя-

Abstract

Aim: to build a predictive model for severe COVID-19 prediction in young adults using deep learning methods.

Materials and methods: data from 906 medical records of patients aged 18 to 44 years with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during 2020–2021 period was analyzed. Evaluation of laboratory and instrumental data was carried out using the Mann-Whitney U-test. The level of statistical significance was $p \leq 0,05$. The neural network was trained using the Pytorch framework.

Results: in patients with mild to moderate SARS-CoV-2 infection, peripheral oxygen saturation, erythrocytes, hemoglobin, total protein, albumin, hematocrit, serum iron, transferrin, and absolute peripheral blood eosinophil and lymphocyte counts were significantly higher than in patients with severe COVID-19 ($p < 0,001$). The values of the absolute number of neutrophils, ESR, glucose, ALT, AST, CPK, urea, LDH, ferritin, CRP, fibrinogen, D-dimer, respiration rate, heart rate, blood pressure in the group of patients with mild and moderate severity were statistically significantly lower than in the group of severe patients ($p < 0,001$). Eleven indicators were identified as predictors of severe COVID-19 (peripheral oxygen level, peripheral blood erythrocyte count, hemoglobin level, absolute eosinophil count, absolute lymphocyte count, absolute neutrophil count, LDH, ferritin, C-reactive protein, D-dimer levels) and their threshold values. A model intended to predict COVID-19 severity in young adults was built.

Conclusion. The values of laboratory and instrumental indicators obtained in patients with SARS-CoV-2 infection upon admission significantly differ. Among them eleven indicators were significantly associated with the development of a severe COVID-19. A predictive model based on artificial intelligence method with high accuracy predicts the likelihood of severe SARS-CoV-2 course development in young adults.

желого течения. На основе методов искусственного интеллекта построена прогностическая модель глубокого обучения, которая с высокой точностью предсказывает развитие тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста на этапе госпитализации.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, искусственный интеллект.

Введение

Активное развитие теоретических положений искусственного интеллекта как науки и технологий создания интеллектуальных машин произошло в последней четверти XX в. и было обусловлено новым этапом развития вычислительных устройств [1]. В области здравоохранения принципы искусственного интеллекта используются при построении экспертных систем, основанных на опыте высококвалифицированных медицинских специалистов, который формализуется в виде математического алгоритма с последующей его реализацией в виде программного продукта [2]. Одной из первых экспертных систем стала MYCIN, которая оптимизировала подбор антибактериального препарата для лечения пациентов с полирезистентной микрофлорой [3]. При этом большой объем правил, необходимых для корректной работы этой системы, а также сложности при ее интеграции в работу клиник значительно ограничили применение готового продукта. Наличие ограничений при применении экспертных систем и сложность формализации отдельных экспертных знаний способствовали развитию альтернативных методов поддержки принятия решений, среди которых особое место занимают методы машинного обучения, спецификой работы которых является возможность определения закономерностей на основе правил, автоматически формирующихся в процессе моделирования из набора обучающих данных. Еще одним преимуществом машинного обучения стала возможность дообучения готовых моделей для интерпретации сложных клинических случаев [4]. Среди недостатков систем поддержки принятия решений на основе машинного обучения можно отметить зависимость качества предсказания от объема и качества используемой для их разработки базы обучающих признаков.

К наиболее широко используемым в медицине методам машинного обучения относят системы глубокого обучения, искусственные нейронные сети и классические методы дискриминантного и регрессионного анализа [5]. В настоящее время в области инфекционных болезней разработаны 20 систем, предназначенных для работы с данными амбулаторных и стационарных пациентов, однако данных об опыте их применения в реальной клинической практике нет [6–10].

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus disease, artificial intelligence.

Пандемия SARS-CoV-2-инфекции бросила вызов не только медицинскому сообществу, но и специалистам в области анализа данных. Первые работы, основанные на искусственном интеллекте, были направлены на отслеживание потенциальных источников заболевания [11, 12]. Эффективность указанных моделей привела к расширению ряда задач по разработке систем, предназначенных как для подбора оптимальных терапевтических схем лечения пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией в условиях стационара, так и для автоматизированного анализа результатов компьютерной томографии грудной клетки [12]. Еще одним востребованным направлением стало решение задач по предсказанию развития неблагоприятного исхода и/или перевода пациентов в отделения интенсивной терапии [13, 14]. Среди наиболее часто применяемых для построения моделей показателей можно выделить результаты лабораторных анализов пациентов. По мнению исследователей, это позволяет максимально объективизировать входные параметры, исключая возможное искажение по причине субъективной оценки жалоб и данных объективного осмотра [15–18].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что растет интерес к разработке и применению в сфере здравоохранения систем поддержки принятия решений, основанных на методах искусственного интеллекта. Отдельные модели находят применение в клинической практике и позволяют обеспечить врача дополнительной информацией при постановке диагноза и выборе схемы лечения. Определенным недостатком таких систем в настоящее время является их зависимость от качества, объема и репрезентативности обучающей выборки, на которые в значительной степени оказывает влияние человеческий фактор, поскольку занесение конкретных экземпляров обучающих данных осуществляется врачом, проводящим осмотр, специалистом, проводящим дополнительные обследования (ультразвуковое и лабораторные исследования, магнитно-резонансная томография и др.) в различных форматах, которые определяются каждым медицинским учреждением самостоятельно.

В настоящее время на государственном уровне в Российской Федерации планируется внедрение централизованной системы электронного обмена медицинской документации, что облегчит работу врачам-специалистам и позволит использовать

данные новых пациентов для разработки математических алгоритмов, направленных на оптимизацию диагностического и лечебного процесса [19].

Необходимость разработки новых моделей для решения конкретных диагностических задач у пациентов с COVID-19 предопределила цель настоящей работы.

Цель исследования – с использованием методов глубокого обучения построить предсказательную модель тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста.

Задачи исследования

1. Выявить характерные ранние лабораторные и инструментальные изменения у пациентов молодого возраста с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

2. Установить предикторы тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции и их пороговые значения.

3. Построить предсказательную модель, которая могла бы с высокой вероятностью прогнозировать развитие тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции у лиц молодого возраста на этапе поступления в стационар.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные историй болезни 906 пациентов (460 (50,8%) пациентов с легкой степенью тяжести заболевания, 354 (39%) пациента со средней степенью тяжести заболевания, 92 (10,2%) пациента с тяжелой степенью тяжести заболевания) в возрасте от 18 до 44 лет, поступивших на стационарное лечение в клиники Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за период 2020–2021 гг., а также данные 40 историй болезни пациентов молодого возраста за период 2022 г. [20]. Диагноз новой коронавирусной инфекции был лабораторно подтвержден методом полимеразной цепной реакции: случаи, вошедшие в обучающую выборку, были представлены штаммами альфа и дельта SARS-CoV-2, валидационная выборка – преимущественно вариантом омикрон. Определение степени тяжести заболевания основывалось на действующих «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [21].

Критериями включения в выборку были:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 44 лет (включительно);
- срок поступления на стационарное лечение не превышает 3 дней с момента начала болезни.

Критериями исключения были:

- возраст более 44 лет;

– отсутствие достаточного объема (более 60%) данных рассматриваемых лабораторных параметров.

В исследовании при построении признакового пространства для предсказательной модели на базе искусственного интеллекта рассматривались только объективные клинические показатели физического осмотра (частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), периферическая кислородная сатурация (SpO_2), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД)). Характеристики, имеющие в своей природе субъективный фактор, исключены из финального набора данных.

Помимо рассмотрения клинических показателей физического осмотра, признаковое пространство расширено ключевыми лабораторными параметрами: проанализированы показатели общеклинического анализа крови (эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCHC), гематокрит (Ht), лейкоциты (WBC), абсолютное число эозинофилов (EOS), базофилов (BAS), лимфоцитов (LYMPH), нейтрофилов (NEUT), моноцитов (MON), тромбоциты (PLT), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)); показатели биохимического анализа крови (глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК), креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ), креатинин, мочевины, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), холестерин, сывороточное железо (Fe), ферритин, натрий в сыворотке крови (Na^+), калий в сыворотке крови (K^+), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин; коагулограмма (фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер)). Оценка качества разработанной предсказательной модели проводилась с помощью ROC-анализа, а в качестве основной метрики выбрана ROC-AUC как интегральное значение чувствительности и специфичности модели.

Для статистического анализа собранных данных выбран непараметрический метод, U-критерий Манна – Уитни с уровнем статистической значимости $p \leq 0,05$. Для определения пороговых значений каждого из потенциальных предикторов визуализирован разброс значений характеристик в рассматриваемых группах с использованием коробчатых диаграмм. Дополнительная валидация гипотез о статистически значимых различиях в рассматриваемых группах проводилась с использованием бутстрапирования и р-перестановочного теста.

Статистический анализ проводился с использованием библиотеки SciPy¹ пакета для научных исследований Anaconda² языка Python, визуализация данных с применением пакета matplotlib³. Обучение нейронной сети проводилось с использованием фреймворка PyTorch⁴.

Исследование одобрено Комитетом по вопросам этики при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург) 26 апреля 2022 г. (протокол № 262).

Результаты исследования

Для определения предикторов тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, пациенты с лег-

ким и среднетяжелым течением COVID-19 объединены в группу «Нетяжелые», которая сравнивалась с группой больных, у которых инфекционный процесс протекал тяжело («Тяжелые»).

Сравнение средних значений данных физического осмотра и показателей лабораторных анализов у пациентов из сравниваемых групп представлено в таблице 1.

Статистически значимые различия между «нетяжелыми» и «тяжелыми» пациентами наблюдались по следующим признакам: ЧДД, ЧСС, SpO₂, систолическое АД, диастолическое АД, RBC, HGB, Ht, СОЭ, EOS, LYMPH, NEUT, глюкоза, общий белок, общий билирубин, альбумин, АЛТ, АСТ, КФК,

Таблица 1

Характеристика пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от тяжести течения инфекционного процесса на момент поступления в стационар (Me (Q1–Q3), значение p для U-теста Манна – Уитни)

Признак	«Нетяжелые» (n = 814)	«Тяжелые» (n = 92)	p-value
ЧДД	16,33 (16,0 – 17,0)	18,38 (17,0 – 20,0)	< 0,001
SpO ₂	97,26 (96,0 – 98,0)	95,06 (93,0 – 98,0)	< 0,001
ЧСС	74,14 (68,0 – 80,0)	83,83 (74,5 – 92,0)	< 0,001
Систолическое АД	119,06 (115,0 – 120,0)	122,69 (115,0 – 130,0)	0,01
Диастолическое АД	75,56 (70,0 – 80,0)	78,4 (70,0 – 84,0)	0,01
RBC, 10 ¹² /л	5,07 (4,76 – 5,37)	4,8 (4,46 – 5,12)	< 0,001
HGB, г/л	147,56 (140,0 – 157,0)	138,59 (130,0 – 148,0)	< 0,001
MCHC, г/дл	339,47 (325,9 – 353,0)	334,32 (321,35 – 345,4)	0,1
Ht, л/л	0,44 (0,41 – 0,46)	0,41 (0,39 – 0,45)	< 0,001
WBC, 10 ⁹ /л	5,11 (4,1 – 6,2)	5,35 (3,9 – 6,7)	0,48
СОЭ, мм/ч	6,72 (3,0 – 10,5)	21,56 (10,0 – 31,5)	< 0,001
EOS, 10 ⁹ /л	0,1 (0,05 – 0,16)	0,06 (0,04 – 0,08)	0,01
BAS, 10 ⁹ /л	0,01 (0,0 – 0,03)	0,18 (0,0 – 0,35)	0,31
LYMPH, 10 ⁹ /л	1,65 (1,27 – 2,06)	1,39 (0,97 – 1,83)	< 0,001
NEUT, 10 ⁹ /л	2,73 (1,99 – 3,58)	3,47 (2,27 – 4,66)	0,01
MON, 10 ⁹ /л	0,43 (0,3 – 0,56)	0,47 (0,36 – 0,61)	0,14
PLT, 10 ⁹ /л	203,59 (167,0 – 242,0)	203,14 (154,0 – 252,5)	0,15
Глюкоза, ммоль/л	4,85 (4,33 – 5,28)	5,66 (4,72 – 6,69)	< 0,001
Общий белок, г/л	73,43 (69,9 – 77,0)	68,94 (64,7 – 72,85)	< 0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	13,43 (8,85 – 17,6)	11,32 (8,9 – 13,4)	0,01
Альбумин, г/л	43,87 (41,2 – 46,3)	39,99 (37,4 – 42,4)	< 0,001
АЛТ, Ед/л	22,74 (14,3 – 31,05)	33,22 (20,4 – 46,0)	< 0,001
АСТ, Ед/л	27,05 (20,0 – 33,2)	35,33 (25,5 – 43,0)	< 0,001
КФК, Ед/л	113,18 (73,95 – 154,6)	221,23 (83,45 – 311,55)	< 0,001
КФК-МВ, Ед/л	13,05 (10,6 – 15,65)	13,38 (10,6 – 16,75)	0,99
Креатинин, ммоль/л	90,37 (82,5 – 98,05)	89,98 (80,0 – 102,0)	0,7

¹ <https://scipy.org/>

² <https://www.anaconda.com/>

³ <https://matplotlib.org/>

⁴ <https://pytorch.org/>

Окончание таблицы 1

Признак	«Нетяжелые» (n=814)	«Тяжелые» (n=92)	p-value
Мочевина, ммоль/л	4,68 (3,92 – 5,4)	5,46 (4,15 – 6,82)	< 0,001
ЛДГ, Ед/л	170,28 (142,25 – 200,7)	246,06 (171,27 – 282,75)	< 0,001
Холестерин, ммоль/л	3,82 (3,32 – 4,31)	4,04 (3,3 – 4,64)	0,12
Ферритин, нг/мл	163,41 (81,35 – 251,65)	385,06 (159,8 – 591,36)	< 0,001
Fe, мкмоль/л	16,65 (9,6 – 24,1)	10,66 (5,25 – 16,0)	< 0,001
Трансферрин, г/л	2,42 (2,06 – 2,78)	1,95 (1,75 – 2,19)	< 0,001
Na ⁺ , ммоль/л	142,04 (140,45 – 143,5)	142,19 (140,7 – 144,1)	0,62
K ⁺ , ммоль/л	4,28 (3,99 – 4,6)	4,15 (3,82 – 4,51)	0,04
СРБ, мг/л	6,17 (1,18 – 10,3)	40,22 (9,29 – 66,74)	< 0,001
Фибриноген, г/л	3,79 (3,1 – 4,52)	5,32 (4,07 – 6,5)	< 0,001
ПТИ, %	92,42 (85,0 – 101,0)	88,98 (79,15 – 101,0)	0,14
ПТВ, с	12,23 (11,5 – 12,9)	12,54 (11,6 – 13,35)	0,07
МНО	1,07 (1,02 – 1,13)	1,1 (1,03 – 1,17)	0,19
АЧТВ, с	34,05 (31,5 – 36,7)	33,11 (30,0 – 35,6)	0,25
D-димер, нг/мл	239,85 (111,0 – 314,0)	592,1 (244,0 – 851,5)	< 0,001
Прокальцитонин, нг/мл	0,03 (0,02 – 0,05)	0,04 (0,03 – 0,06)	0,17

мочевина, ЛДГ, ферритин, Fe, трансферрин, K⁺, СРБ, фибриноген, D-димер.

Для дополнительной валидации гипотез о статистически значимых различиях в указанных группах осуществлена их проверка с использованием бутстрапирования и р-перестановочного теста, что

позволило выделить в качестве предикторов следующие признаки: SpO₂, RBC, HGB, EOS, LYMPH, NEUT, СОЭ, ЛДГ, ферритин, СРБ, D-димер. Визуальное представление данных по каждому из признаков представлено в виде boxplot-диаграмм (рис. 1).

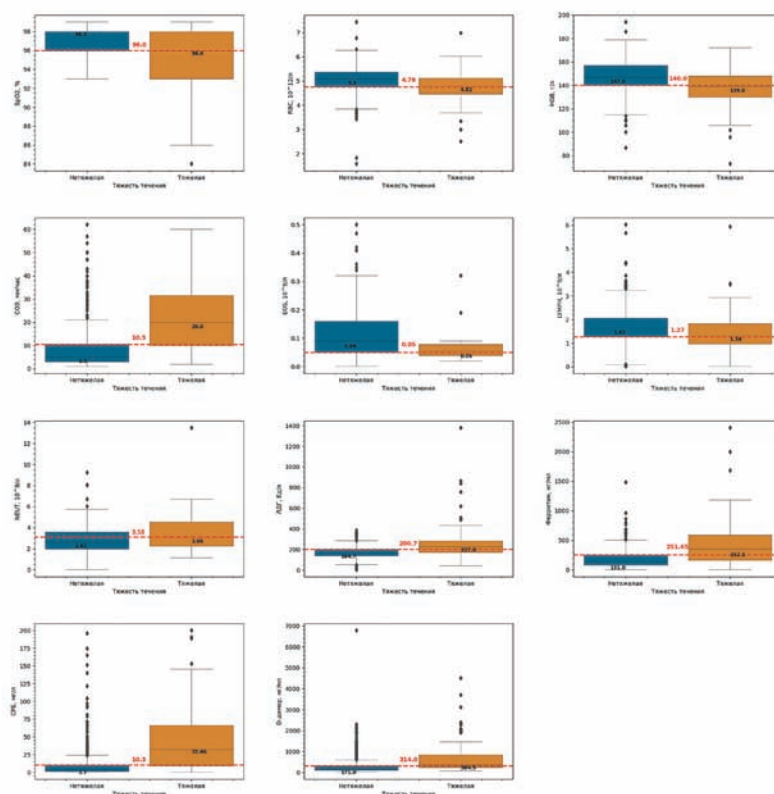


Рис. 1. Диаграммы размаха лабораторных показателей пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией в группах «Нетяжелые» и «Тяжелые»

Признаки ЧДА, ЧСС, систолическое АД, диастолическое АД, Ht, глюкоза, общий белок, общий билирубин, альбумин, АЛТ, АСТ, КФК, мочевины, Fe, трансферрин, K^+ , фибриноген исключены из рассмотрения, поскольку не прошли валидацию на основе перестановочного теста, то есть статистически значимые различия этих признаков в 2 группах обусловлены особенностями собранной выборки из генеральной совокупности.

Таким образом, для ключевых прогностических показателей были определены следующие пороговые значения, представленные в таблице 2.

Таблица 2

Пороговые значения ключевых прогностических показателей на основе анализа диаграмм размаха

Прогностический показатель	Пороговое значение (ед. измерения)
Уровень сатурации	96%
Количество эритроцитов периферической крови	$4,76 \times 10^{12}/л$
Уровень гемоглобина	140 г/л
Скорость оседания эритроцитов	10,5 мм/ч
Абсолютные значения эозинофилов	$0,05 \times 10^9/л$
Абсолютные значения лимфоцитов	$1,27 \times 10^9/л$
Абсолютные значения нейтрофилов	$3,58 \times 10^9/л$
Уровень АДГ	200,7 Ед/л
Уровень ферритина	251,65 нг/мл
Уровень С-реактивного белка	10,3 мг/литр
Уровень D-димера	314 нг/мл

Процесс разработки предсказательной модели тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции на основе методов искусственного интеллекта состоял из 3 основных этапов, представленных на рисунке 2. На первом этапе осуществлен сбор данных историй болезни пациентов с лабораторно верифицированной SARS-CoV-2-инфекцией в СУБД SQLite, на основе анализа предметной области осуществлен отбор значимых признаков, сформированы обучающая и тестовая выборки, проведена проверка данных на непротиворечивость. На втором этапе выбран пул моделей машинного обучения и наборы их инициализирующих параметров, потенциально способных с высокой точностью решить поставленную задачу дихотомической классификации, проведено их обучение и оценка предсказательной способности. Характеристикой для оценки качества модели выбрана AUC-метрика, максимизация которой позволит максимально избежать ложноотрицательных и ложноположительных результатов работы классификатора. На третьем этапе модель с лучшими показателями

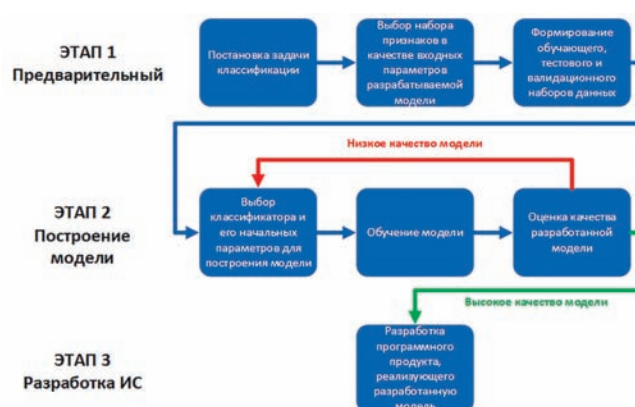


Рис. 2. Процесс разработки предсказательной модели тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции на основе методов искусственного интеллекта

ROC-AUC-метрики для тестовой и валидационной выборок реализована в форме программного продукта.

Для формирования набора обучающих данных проведен дополнительный анализ собранных из историй болезни сведений о лабораторной характеристике заболевания у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. В результате выявлено наличие пропусков в собранном наборе данных. В качестве критерия для исключения записи из набора данных обучающей выборки принят порог в 90% от всех исследуемых лабораторных параметров. В результате получен набор данных из 590 пациентов, из которых 90 (15,3%) пациентов с тяжелым течением инфекции, 500 (84,7%) пациентов с нетяжелым течением. Указанный набор данных можно считать репрезентативным и отражающим реальную структуру распределения по степени тяжести. Пропуски в данных были заполнены медианными значениями, а для признаков с высокой корреляцией использован метод k-ближайших соседей [22].

Полученный набор данных был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 70 к 30. В качестве метода кроссвалидации выбран k-fold-метод [23]. Для формирования валидационного набора данных, используемого только для оценки качества разрабатываемой модели собраны данные 40 пациентов с лабораторно верифицированной SARS-CoV-2-инфекцией за 2022 г., среди которых 50% имели тяжелое и 50% нетяжелое течение заболевания.

На втором этапе разработки информационной системы поддержки принятия врачебных решений о прогнозе тяжести течения заболевания у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией, с учетом имеющихся данных историй болезни, принято решение об использовании методов глубокого обучения для построения предсказательной модели, лежащей

в основе информационной системы. Выбор методов глубокого обучения обусловлен спецификой решаемой задачи: полученные 11 предикторов тяжелого течения заболевания имеют неявные статистические зависимости и различную значимость при принятии решения о прогнозе тяжести течения заболевания. Методы глубокого обучения позволяют моделировать абстракции высокого уровня с использованием архитектур из нескольких нелинейных преобразований за счет использования функций активации нейронов не только на выходном, но и на скрытых слоях нейронной сети. При этом непосредственно архитектура нейронной сети подбирается экспериментально. Поскольку в исследовании решалась задача дихотомической классификации, то для ее решения использована многослойная полносвязная нейронная сеть с 11 входами, то есть признаками, отобранными в качестве предикторов тяжелого течения. Каждый введенный предиктор соответствует определенному нейрону входного слоя и используется им в качестве входных данных для функции активации. Затем происходит последовательное вычисление функций активации скрытых слоев, результаты которого поступают на функции активации выходного слоя. Выходное значение функции активации выходного слоя и есть результат работы предсказательной модели. Обобщенная схема многослойной полносвязной нейронной сети представлена на рисунке 3.

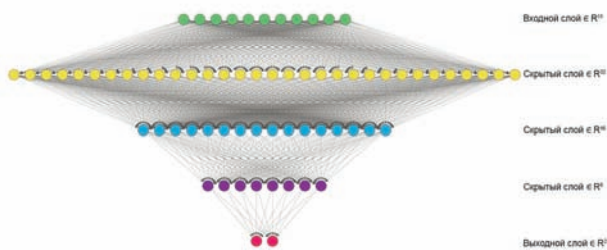


Рис. 3. Обобщенная схема многослойной полносвязной нейронной сети

Оценка полученных в ходе экспериментального подбора архитектуры нейронных сетей предсказательных моделей проводилась с использованием матрицы ошибок и ROC-кривых [24]. При этом если результаты оценки модели оказывались неудовлетворительными, то применялось изменение начальных параметров классификатора или менялся метод классификации в целом. Предварительная оценка качества модели проводилась на тестовой выборке: если качество модели на ней было удовлетворительным, то она проверялась на валидационной, которая также не участвовала в процессе обучения и была сформирована из данных историй болезни пациентов за 2022 г.

Результаты ROC-анализа для тестовой и валидационной выборок представлены на рисунке 4. Отметим, что для удобства восприятия в качестве координатных осей при построении ROC-кривых использованы чувствительность и специфичность, поэтому значения оси абсцисс начинаются с 1 и заканчиваются 0. График модели, использующей случайное равновероятное предсказание, представлен пунктирной линией.

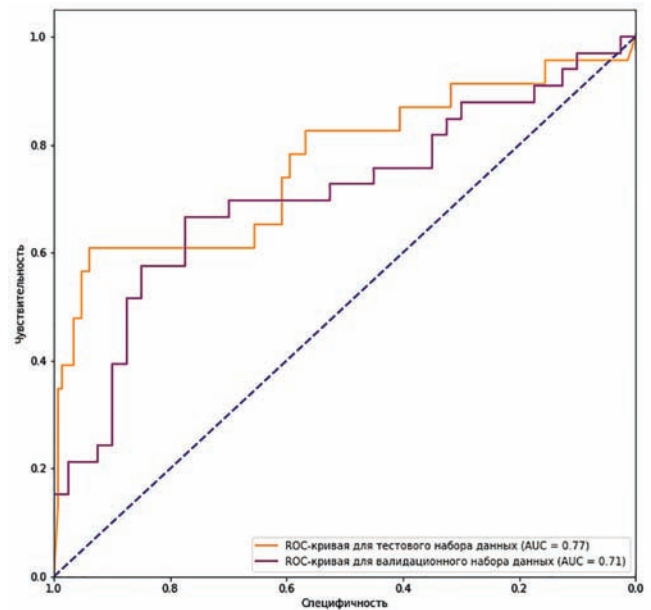


Рис. 4. Оценка качества разработанной модели с использованием ROC-кривых и метрики AUC

Для валидационного набора данных точность, чувствительность и специфичность составили 92%, 91% и 74%, для тестового — 88%, 92% и 87% соответственно, значение AUC-метрики — 0,82 и 0,94 соответственно. Поскольку на обоих наборах значение AUC-метрики превышает 0,8, то можно говорить о высоком качестве предсказательной способности разработанной модели.

Программа для ЭВМ «CASP(ER)» состоит из 3 основных частей: базы данных, в которой хранятся данные историй болезни пациентов и результаты предсказаний, серверной части приложения, разработанной с использованием фреймворка FASTapi, в которой реализовано занесение записей в базу данных и предварительные вычисления, необходимые для работы разработанного классификатора, и клиентской части в виде WEB-приложения.

Интерфейс основной вкладки программы для работы с предсказательной моделью представлен на рисунке 5.

Таким образом, проведенная оценка качества разработанной предсказательной модели на основе многослойной полносвязной искусственной нейронной сети позволяет говорить о высоком



Рис. 5. Главное окно ввода данных предсказательной модели

качестве построенного на ее основе классификатора, который реализован в форме программы для ЭВМ «CASP(ER) — Covid-19 assisted severity prediction (early reliable)» [25].

Обсуждение

Выделенные в нашем исследовании лабораторные предикторы тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции соотносятся с данными других авторов — среди наиболее значимых характеристик при принятии решений отмечены эритроциты и лейкоцитарные показатели общеклинического анализа крови, неспецифические маркеры воспаления, индукторы цитолиза и показатели коагулограммы [26, 27]. При этом в указанных работах не приведены данные о пороговых значениях показателей, что значительно утяжеляет оценку конкретного клинического случая. Также следует отметить, что для более детальной оценки вклада каждого из выделенных параметров в выработку решения предсказательной моделью необходимо установить значимости каждого из предикторов тяжелого течения, выбранных при сравнении групп пациентов нетяжелого и тяжелого течения заболевания. В работах, где методы машинного обучения применяются для диагностики и раннего предсказания неблагоприятного течения SARS-CoV-2 инфекции, расчётные показатели чувствительности варьируют от 60 до 100% [28, 29]. При этом следует отметить, что высокие показатели чувствительности и специфичности (более 90%) могут быть обусловлены переобученностью модели. Одним из преимуществ нашей модели является построение на данных лабораторных анализов, полученных у пациентов в момент госпитализации (длительность заболевания не превышала 3 дней), что исключает возможность искажения точности прогноза в связи с изменением лабораторных показателей в разные периоды инфекционного процесса.

Нельзя исключать возможное влияние особенностей циркулирующего штамма на характер и выраженность клинических и лабораторных изменений у пациентов из тестовой и валидационной выборок, что, в свою очередь, могло повлиять на расчетную точность прогноза разработанной

модели. Как видно из рисунка 4, качество предсказания на валидационной выборке ниже (точность, чувствительность и специфичность составили 92%, 91% и 74% соответственно по сравнению с 88%, 92% и 87% для тестовой выборки), что, вероятно, обусловлено особенностями циркулирующих штаммов выбранного сезона. Отметим, что, исходя из специфики рассматриваемой задачи медицинской диагностики, при окончательном выборе нейросетевой модели для реализации приоритет отдавался минимизации ошибок 2 рода, то есть минимизации количества случаев отнесения пациента, склонному к тяжелому течению, к нетяжелым.

Однако несмотря на описанные в литературе различия в частоте встречаемости некоторых клинических проявлений COVID-19 у пациентов, переносивших заболевания, вызванные вариантами альфа, дельта и омикрон, вопрос о влиянии конкретного штамма на частоту развития тяжелого течения заболевания остается открытым: ключевую роль в развитии летального исхода на сегодняшний день отводят возрасту и особенностям преморбидного фона пациента, а сценарии прогрессирования заболевания при развитии тяжелого течения вне зависимости от выделенного штамма признаны идентичными. Также следует отметить, что данные о различиях лабораторной картины при развитии заболевания, вызванного различными вариантами возбудителя в отдельных возрастных группах, в доступной литературе не представлены. Еще одним фактором, обуславливающим особенности течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является вакцинация: установлено, что вакцинированные пациенты статистически значимо реже нуждаются в госпитализации, кислородной поддержке, а также имеют меньшую продолжительность заболевания по сравнению с невакцинированными. При этом при развитии прорывной инфекции тяжелого течения риск развития летального исхода у рассматриваемых групп значимо не отличается [30].

Заключение

У пациентов с легкой и средней степенью тяжести инфекции, вызванной SARS-CoV-2, периферическая кислородная сатурация, содержание эритроцитов, гемоглобина, общего белка, альбумина, уровень гематокрита, сывороточного железа, трансферрина, а также абсолютное число эозинофилов и лимфоцитов периферической крови на момент поступления в стационар были статистически значимо выше, чем у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания ($p < 0,001$). Значения абсолютного числа нейтрофилов, СОЭ, глюкозы, АЛТ, АСТ, КФК, мочевины, ЛДГ, ферритина, СРБ, фибриногена, D-димера, ЧДД, ЧСС, уровень артериального давления в группе пациентов легкой

и средней степени тяжести были статистически значимо ниже, чем в группе тяжелых пациентов ($p < 0,001$).

Выделено 11 показателей, являющихся предикторами тяжелого течения, и их пороговые значения: уровень периферической кислородной сатурации (с пороговым значением 96%), количество эритроцитов периферической крови (пороговое значение $4,76 \times 10^{12}/л$), уровень гемоглобина (пороговое значение 140 г/л), СОЭ (пороговое значение 10,5 мм/ч), абсолютные значения эозинофилов (пороговое значение $0,05 \times 10^9/л$), абсолютное число лимфоцитов (пороговое значение $1,27 \times 10^9/л$), абсолютное значение нейтрофилов (пороговое значение $3,58 \times 10^9/л$), уровень ЛДГ (пороговое значение 200,7 Ед/л), значение ферритина (пороговое значение 251,65 нг/мл), уровень С-реактивного белка (пороговое значение 10,3 мг/литр), содержание D-димера (пороговое значение 314 нг/мл) периферической крови.

Разработанная с использованием методов искусственного интеллекта предсказательная модель с высоким качеством (на валидационном наборе данных точность, чувствительность, специфичность, значение AUC-метрики составили 92%, 91%, 74%, 0,82, на тестовом наборе — 88%, 92%, 87%, 0,94 соответственно) способна предсказать развитие тяжелого течения SARS-CoV-2-инфекции у пациентов молодого возраста.

Литература

1. Crevier, D. AI: the tumultuous history of the search for artificial intelligence / D. Crevier — DOI: 10.3233/AIC-1995-8108. — Текст: электронный // Basic Books, Inc. — 1993. — URL: https://www.researchgate.net/publication/233820788_AI_The_Tumultuous_History_of_the_Search_for_Artificial_Intelligence (дата обращения: 05.09.2022).
2. Mitchell, T. M. Machine learning / T. M. Mitchell — DOI: — Текст: электронный // Burr Ridge, IL: McGraw Hill. — 1997. — №45(37). — P. 870-877. — URL: <https://www.cin.ufpe.br/~cavmj/Machine%20-%20Learning%20-%20Tom%20Mitchell.pdf> (дата обращения: 05.09.2022).
3. Shortliffe, E. Computer-based medical consultations: MYCIN / E. Shortliffe — DOI: 10.1016/B978-0-444-00179-5.X5001-X. — Текст: электронный // Elsevier. — 2012. — №2. — URL: https://books.google.ru/books/about/Computer_Based_Medical_Consultations_MYC.html?id=i9QXugPQw6C&redir_esc=y (дата обращения: 05.09.2022).
4. Hinton, G. Deep learning—a technology with the potential to transform health care / G. Hinton — DOI: 10.1001/jama.2018.11100. — Текст: электронный // Jama. — 2018. — №320(11). — P. 1101-1102. — URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2701666> (дата обращения: 05.09.2022).
5. Силкина, У.И. Дискриминантный анализ параметров вариационной пульсометрии / У.И. Силкина, В.А. Баландин // Russian Technological Journal. — 2020. — № 8(3). — С. 81–91. — <https://doi.org/10.32362/2500-316X-2020-8-3-81-91>
6. Rawson, T.M. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately / T. M. Rawson, L. S. Moore, B. Hernandez [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.028. — Текст: электронный // Clinical Microbiology and Infection. — 2017. — №23(8). — P. 524-532. — URL: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30125-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30125-8/fulltext) (дата обращения: 05.09.2022).
7. Martínez-Agüero, S. Machine learning techniques to identify antimicrobial resistance in the intensive care unit / S. Martínez-Agüero, I. Mora-Jiménez, J. Llerida-García [et. al.]. — DOI: 10.3390/e21060603. — Текст: электронный // Entropy. — 2019. — №21(6). — URL: <https://www.mdpi.com/1099-4300/21/6/603> (дата обращения: 05.09.2022).
8. Hartvigsen, T. Early Prediction of MRSA Infections using Electronic Health Records / T. Hartvigsen, C. Sen, S. Brownell [et. al.]. — DOI: 10.5220/0006599601560167. — Текст: электронный // HEALTHINF. — 2018. — P. 156-167. — URL: <https://www.scitepress.org/Link.aspx?doi=10.5220/0006599601560167> (дата обращения: 05.09.2022).
9. Revuelta-Zamorano, P. Prediction of healthcare associated infections in an intensive care unit using machine learning and big data tools / P. Revuelta-Zamorano, A. Sánchez, J.L. Rojo-Álvarez [et. al.]. — DOI: 10.1007/978-3-319-32703-7_163. — Текст: электронный // XIV Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing, Springer International Publishing. — 2016. — №57. — P. 840–845. — URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-32703-7_163 (дата обращения: 05.09.2022).
10. Hernandez, B. Supervised learning for infection risk inference using pathology data / B. Hernandez, P. Herrero, T. M. Rawson [et. al.]. — DOI: 10.1186/s12911-017-0550-1. — Текст: электронный // BMC medical informatics and decision making. — 2017. — №17(168). — P. 1-12. — URL: <https://bmcmidinformatdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-017-0550-1> (дата обращения: 05.09.2022).
11. Agbehadj, I. E. Review of big data analytics, artificial intelligence and nature-inspired computing models towards accurate detection of COVID-19 pandemic cases and contact tracing / I. E. Agbehadj, B. O. Awuzie, A. B. Ngowi [et. al.]. — DOI: 10.3390/ijerph17155330. — Текст: электронный // Int J Environ Res Publ Health. — 2020. — №17(15). — P. 5330. — URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/15/5330> (дата обращения: 05.09.2022).
12. Naudé, W. Artificial intelligence vs Covid-19: limitations, constraints and pitfalls / W. Naudé — DOI: 10.1007/s00146-020-00978-0. — Текст: электронный // AI Soc. — 2020. — №35. — P. 761–765. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00146-020-00978-0#citeas> (дата обращения: 05.09.2022).
13. Vaid, A. Machine learning to predict mortality and critical events in covid-19 positive New York city patients: a cohort study / A. Vaid, S. Somani, A. J. Russak [et. al.]. — DOI: 10.2196/24018. — Текст: электронный // J Med Internet Res. — 2020. — №22(11). — URL: <https://www.jmir.org/2020/11/e24018> (дата обращения: 05.09.2022).
14. Rechtman, E. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict covid-19 mortality in an NYC hospital system / E. Rechtman, P. Curtin, E. Navarro [et. al.]. — DOI: 10.1038/s41598-020-78392-1. — Текст: электронный // Sci Rep. — 2020. — №10(21545). — P. 1-6. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78392-1> (дата обращения: 05.09.2022).
15. Cabitza, F. Development, evaluation, and validation of machine learning models for covid-19 detection based on routine blood tests / F. Cabitza, A. Campagner, D. Ferrari [et. al.]. — DOI: 10.1515/cclm-2020-1294. — Текст: электронный // Clin Chem Lab Med. — 2020. — №59(2). — P. 421-431. — URL:

<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1294/html> (дата обращения: 05.09.2022).

16. Goodman-Meza, D. A machine learning algorithm to increase COVID-19 inpatient diagnostic capacity / D. Goodman-Meza, A. Rudas, J. N. Chiang [et. al.]. — DOI: 10.1371/journal.pone.0239474. — Текст: электронный // PloS One. — 2020. — №15(9). — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239474> (дата обращения: 05.09.2022).

17. AlJame, M. Ensemble learning model for diagnosing COVID-19 from routine blood tests / M. AlJame, I. Ahmad, A. Imtiaz [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.imu.2020.100449. — Текст: электронный // Inform Med Unlocked. — 2020. — №21(100449). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352914820305992?via%3Dihub> (дата обращения: 05.09.2022).

18. Поляков, А.С. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2K. / А.С. Поляков [и др.] — DOI 10.34883/PI.2020.6.2.001. — EDN IAVLYV — Текст: электронный // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 161 — 171. — URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_43065813_69549691.pdf (дата обращения: 05.09.2022).

19. Национальный проект «Здравоохранение». Федеральный проект «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ)», утв. Министерством здравоохранения России 16.10.2019

20. Dyussenbayev, A. Age Periods Of Human Life / A. Dyussenbayev. — DOI: 10.14738/assrj.46.2924 4(6) 258-263. — Текст: электронный // Advances in Social Sciences Research Journal. — 2017. — №4(6). — URL: <https://journals.scholarpublishing.org/index.php/ASSRJ/article/view/2924>. (дата обращения: 05.09.2022).

21. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версия 16 (URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) (дата обращения: 05.09.2022).

22. Kuhn, M. Feature Engineering and Selection: A Practical Approach for Predictive Models / M. Kuhn, K. Johnson. — Chapman & Hall/CRC, 2019. — 310 с.

23. Воронцов, К.В. Машинное обучение (курс лекций) / К.В. Воронцов. — URL: http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=Машинное_обучение_%28курс_лекций%2C_К.В.Воронцов%29 (дата обращения 20.08.2022)

24. Брюс П. Практическая статистика для специалистов Data Science. 2-е изд., перераб.и доп. / П. Брюс, Э. Брюс, П. Гедек. — O'Reilly, 2021. — 352 с.

25. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ No2022665747. Российская Федерация. «CASP(ER) — Covid-19 assisted severity prediction (early reliable)» / К. Касьяненко; заявитель и правообладатель Касьяненко Кристина. — No2022665747; заявка 06.08.2022; зарегистр. 19.08.2022; опублик. 19.08.2022, Бюл. No 8. — 1 с.

26. Bayat, V. A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) prediction model from standard laboratory tests / V. Bayat, S. Phelps, R. Ryono [et. al.]. — DOI: 10.1093/cid/ciaa1175. — Текст: электронный // Clin Infect Dis. — 2020. — №73(9). — P. 2901-2907. — URL: <https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e2901/5891814?login=false> (дата обращения: 05.09.2022).

27. Kukar, M. Covid-19 diagnosis by routine blood tests using machine learning / M. Kukar, G. Gunčar, T. Vovko [et. al.].

— DOI: 10.1038/s41598-021-90265-9. — Текст: электронный // Sci Rep. — 2021. — №11(10738). — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90265-9#citeas> (дата обращения: 05.09.2022).

28. Wu, J. Rapid and accurate identification of covid-19 infection through machine learning based on clinical available blood test results / J. Wu, P. Zhang, L. Zhang [et. al.]. — DOI: 10.1101/2020.04.02.20051136. — Текст: электронный // medRxiv. — 2020. — URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20051136v1> (дата обращения: 05.09.2022).

29. Brinati, D. Detection of COVID-19 infection from routine blood exams with machine learning: a feasibility study / D. Brinati, A. Campagner, D. Ferrari [et. al.]. — DOI: 10.1007/s10916-020-01597-4. — Текст: электронный // J Med Syst. — 2020. — №44(135). — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10916-020-01597-4> (дата обращения: 05.09.2022).

30. Butt AA. Rate and risk factors for severe/critical disease among fully vaccinated persons with breakthrough severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in a high-risk national population / A.A. Butt, P. Yan, O.S. Shaikh [et al.]. — DOI: 10.1093/cid/ciab1023. — Текст: электронный // Clin Infect Dis. — 2021. — №75(1). — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8689859/> (дата обращения: 05.09.2022)

References

1. Crevier, D. AI: the tumultuous history of the search for artificial intelligence / D. Crevier — DOI: 10.3233/AIC-1995-8108. — Текст: электронный // Basic Books, Inc. — 1993. — URL: https://www.researchgate.net/publication/233820788_AI_The_Tumultuous_History_of_the_Search_for_Artificial_Intelligence (дата обращения: 05.09.2022).

2. Mitchell, T. M. Machine learning / T. M. Mitchell — DOI: — Текст: электронный // Burr Ridge, IL: McGraw Hill. — 1997. — №45(37). — P. 870-877. — URL: <https://www.cin.ufpe.br/~cavmj/Machine%20-%20Learning%20-%20Tom%20Mitchell.pdf> (дата обращения: 05.09.2022).

3. Shortliffe, E. Computer-based medical consultations: MYCIN / E. Shortliffe — DOI: 10.1016/B978-0-444-00179-5.X5001-X. — Текст: электронный // Elsevier. — 2012. — №2. — URL: https://books.google.ru/books/about/Computer_Based_Medical_Consultations_MYC.html?id=i9QXugPQw6oC&redir_esc=y (дата обращения: 05.09.2022).

4. Hinton, G. Deep learning—a technology with the potential to transform health care / G. Hinton — DOI: 10.1001/jama.2018.11100. — Текст: электронный // Jama. — 2018. — №320(11). — P. 1101-1102. — URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2701666> (дата обращения: 05.09.2022).

5. Silkina, U.I. Discriminant analysis of variational pulsometry parameters / U.I. Silkina, V.A. Balandin // Russian Technological Journal. — 2020. — №8(3). — P. 81-91. (In Russ.) <https://doi.org/10.32362/2500-316X-2020-8-3-81-91>

6. Rawson, T. M. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately / T. M. Rawson, L. S. Moore, B. Hernandez [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.028. — Текст: электронный // Clinical Microbiology and Infection. — 2017. — №23(8). — P. 524-532. — URL: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30125-8/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30125-8/fulltext) (дата обращения: 05.09.2022).

7. Martínez-Agüero, S. Machine learning techniques to identify antimicrobial resistance in the intensive care unit / S.

- Martínez-Agüero, I. Mora-Jiménez, J. Lérida-García [et. al.]. — DOI: 10.3390/e21060603. — Текст: электронный // *Entropy*. — 2019. — №21(6). — URL: <https://www.mdpi.com/1099-4300/21/6/603> (дата обращения: 05.09.2022).
8. Hartvigsen, T. Early Prediction of MRSA Infections using Electronic Health Records / T. Hartvigsen, C. Sen, S. Brownell [et. al.]. — DOI: 10.5220/0006599601560167. — Текст: электронный // *HEALTHINF*. — 2018. — P. 156-167. — URL: <https://www.scitepress.org/Link.aspx?doi=10.5220/0006599601560167> (data obrashheniya: 05.09.2022).
9. Revuelta-Zamorano, P. Prediction of healthcare associated infections in an intensive care unit using machine learning and big data tools / P. Revuelta-Zamorano, A. Sánchez, J. L. Rojo-Álvarez [et. al.]. — DOI: 10.1007/978-3-319-32703-7_163. — Текст: электронный // XIV Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing, Springer International Publishing. — 2016. — №57. — P. 840–845. — URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-32703-7_163 (data obrashheniya: 05.09.2022).
10. Hernandez, B. Supervised learning for infection risk inference using pathology data / B. Hernandez, P. Herrero, T. M. Rawson [et. al.]. — DOI: 10.1186/s12911-017-0550-1. — Текст: электронный // *BMC medical informatics and decision making*. — 2017. — №17(168). — P. 1-12. — URL: <https://bmc-medinformdecismak.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12911-017-0550-1> (data obrashheniya: 05.09.2022).
11. Agbehadj, I. E. Review of big data analytics, artificial intelligence and nature-inspired computing models towards accurate detection of COVID-19 pandemic cases and contact tracing / I. E. Agbehadj, B. O. Awuzie, A. B. Ngowi [et. al.]. — DOI: 10.3390/ijerph17155330. — Текст: электронный // *Int J Environ Res Publ Health*. — 2020. — №17(15). — P. 5330. — URL: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/15/5330> (data obrashheniya: 05.09.2022).
12. Naudé, W. Artificial intelligence vs Covid-19: limitations, constraints and pitfalls / W. Naudé — DOI: 10.1007/s00146-020-00978-0. — Текст: электронный // *AI Soc*. — 2020. — №35. — P. 761–765. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00146-020-00978-0#citeas> (data obrashheniya: 05.09.2022).
13. Vaid, A. Machine learning to predict mortality and critical events in covid-19 positive New York city patients: a cohort study / A. Vaid, S. Somani, A. J. Russak [et. al.]. — DOI: 10.2196/24018. — Текст: электронный // *J Med Internet Res*. — 2020. — №22(11). — URL: <https://www.jmir.org/2020/11/e24018> (data obrashheniya: 05.09.2022).
14. Rechtman, E. Vital signs assessed in initial clinical encounters predict covid-19 mortality in an NYC hospital system / E. Rechtman, P. Curtin, E. Navarro [et. al.]. — DOI: 10.1038/s41598-020-78392-1. — Текст: электронный // *Sci Rep*. — 2020. — №10(21545). — P. 1-6. — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-78392-1> (data obrashheniya: 05.09.2022).
15. Cabitza, F. Development, evaluation, and validation of machine learning models for covid-19 detection based on routine blood tests / F. Cabitza, A. Campagner, D. Ferrari [et. al.]. — DOI: 10.1515/cclm-2020-1294. — Текст: электронный // *Clin Chem Lab Med*. — 2020. — №59(2). — P. 421-431. — URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1294/html> (data obrashheniya: 05.09.2022).
16. Goodman-Meza, D. A machine learning algorithm to increase COVID-19 inpatient diagnostic capacity / D. Goodman-Meza, A. Rudas, J. N. Chiang [et. al.]. — DOI: 10.1371/journal.pone.0239474. — Текст: электронный // *PloS One*. — 2020. — №15(9). — URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239474> (data obrashheniya: 05.09.2022).
17. AlJame, M. Ensemble learning model for diagnosing COVID-19 from routine blood tests / M. AlJame, I. Ahmad, A. Imtiaz [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.imu.2020.100449. — Текст: электронный // *Inform Med Unlocked*. — 2020. — №21(100449). — URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352914820305992?via%3Dihub> (data obrashheniya: 05.09.2022).
18. Polyakov, A.S. Prognostic Significance of Some Hematological Syndromes in SARS-CoV-2 Infection / A.S. Polyakov, K.V. Kozlov // *Hematology. Transfusiology*. Eastern Europe. — 2020. — №6(2). — P. 161-171. (In Russ.)
19. Nacional'nyj proekt «Zdravoohranenie». Federal'nyj proekt «Sozdanie edinogo cifrovogo kontura v zdravoohranении na osnove edinoj gosudarstvennoj informacionnoj sistemy v sfere zdravoohraneniya (EGISZ)», utv. Ministerstvom zdravoohraneniya Rossii 16.10.2019
20. Dyussenbayev, A. (2017). Age Periods Of Human Life / A. Dyussenbayev. — DOI: 10.14738/assrj.46.2924 4(6) 258-263. — Текст: электронный // *Advances in Social Sciences Research Journal*. — 2017. — №4(6). — URL: <file:///D:/Downloads/2924-Article%20Text-7575-1-10-20170401.pdf> data obrashheniya: 05.09.2022).
21. Vremennye metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniju novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) versija 16 (URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V16.pdf) (data obrashheniya: 05.09.2022).
22. Kuhn, M. Feature Engineering and Selection: A Practical Approach for Predictive Models / M. Kuhn, K. Johnson. — Chapman & Hall/CRC, 2019. — 310 p.
23. Voroncov K.V. Mashinnoe obuchenie (kurs lekciij) / K.V. Voroncov URL: http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=Машинное_обучение_%28курс_лекций%2C_K.B.Воронцов%29 (data obrashheniya: 05.09.2022).
24. Bruce, P Practical Statistics for Data Scientists: 50+ Essential Concepts Using R and Python / P. Bruce, A. Bruce, P. Gedek. — O'Reilly, 2020. — 368 p.
25. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlja JeVM No2022665747. Rossijskaja Federacija. «CASP(ER) – Covid-19 assisted severity prediction (early reliable)» / K. Kas'janenko; zajavitel' i pravoobladatel' Kas'janenko Kristina. — No2022665747; zajavka 06.08.2022; zaregistr. 19.08.2022; opubl. 19.08.2022, Bjul. No 8. — 1 s.
26. Bayat, V. A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) prediction model from standard laboratory tests / V. Bayat, S. Phelps, R. Ryono [et. al.]. — DOI: 10.1093/cid/ciaa1175. — Текст: электронный // *Clin Infect Dis*. — 2020. — №73(9). — P. 2901-2907. — URL: <https://academic.oup.com/cid/article/73/9/e2901/5891814?login=false> (data obrashheniya: 05.09.2022).
27. Kukar, M. Covid-19 diagnosis by routine blood tests using machine learning / M. Kukar, G. Gunčar, T. Vovko [et. al.]. — DOI: 10.1038/s41598-021-90265-9. — Текст: электронный // *Sci Rep*. — 2021. — №11(10738). — URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90265-9#citeas> (data obrashheniya: 05.09.2022).
28. Wu, J. Rapid and accurate identification of covid-19 infection through machine learning based on clinical available blood test results / J. Wu, P. Zhang, L. Zhang [et. al.]. — DOI: 10.1101/2020.04.02.20051136. — Текст: электронный // *medRxiv*. — 2020. — URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20051136v1> (data obrashheniya: 05.09.2022).
29. Brinati, D. Detection of COVID-19 infection from routine blood exams with machine learning: a feasibility study / D. Brinati, A. Campagner, D. Ferrari [et. al.]. — DOI: 10.1007/

s10916-020-01597-4. — Текст: электронный // J Med Syst. — 2020. — №44(135). — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10916-020-01597-4> (data obrashhenija: 05.09.2022).

30. Butt AA. Rate and risk factors for severe/critical disease among fully vaccinated persons with breakthrough severe acute

respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in a high-risk national population / A.A. Butt, P. Yan, O.S. Shaikh [et al]. — DOI: 10.1093/cid/ciab1023. — Текст: электронный // Clin Infect Dis. — 2021. — №75(1). — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8689859/> (data obrashhenija: 05.09.2022).

Авторский коллектив:

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

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

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

Лапиков Игорь Игоревич — доцент кафедры информационного противоборства Института кибербезопасности и цифровых технологий МИРЭА — Российского технологического университета, к.т.н.; тел.: 8(499)215-65-65, e-mail: lapikov.i.i@yandex.ru

Беликов Владимир Вячеславович — доцент кафедры информационного противоборства Института кибербезопасности и цифровых технологий МИРЭА — Российского технологического университета, к.воен.н., доцент; тел.: 8(499)215-65-65, e-mail: belikov@mirea.ru



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ КОГОРТЫ УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/COVID-19

А.И. Мазус¹, Е.В. Цыганова¹, А.С. Жиленкова¹, Н.В. Глухоедова¹, М.Д. Гейне¹,
Ю.А. Аникина¹, Ю.Г. Пархоменко^{2,3}, Н.В. Мозгалёва², П.А. Ведяпин², О.А. Тишкевич²

¹Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

²Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

³Научно-исследовательский институт морфологии человека им. А.П. Авцына
Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, Москва, Россия

Immunological aspects of the lethal HIV/COVID-19 coinfecting cohort

A.I. Mazus¹, E.V. Tsyganova¹, A.S. Zhilenkova¹, N.V. Glukhoedova¹, M.D. Geyne¹, Yu.A. Anikina¹,
Yu.G. Parkhomenko^{2,3}, N.V. Mozgaleva², P.A. Vedyapin², O.A. Tishkevich²

¹Moscow City Centre for AIDS prevention and treatment, Moscow, Russia

²Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

³Research Institute of Human Morphology named after A.P. Avtsyn of Russian Research Centre of Surgery
named after academician A.V. Petrovsky, Moscow, Russia

Резюме

Пандемия SARS-CoV-2 в настоящее время является важной медико-социальной проблемой в современном мире. Информация о течении данной инфекции среди уязвимых подгрупп населения, например, таких как пациенты с иммунодефицитами, довольно ограничена. Вследствие этого интерес многих исследователей направлен на изучение течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель: изучить иммунологические особенности в группе умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 258 электронных медицинских карт пациентов, скончавшихся в Клинической инфекционной больнице № 2 с диагнозом ВИЧ/COVID-19-коинфекции за период с мая 2020 г. по февраль 2022 г. Для выявления особенностей иммунограмм анализировались стандартные показатели иммунного статуса, такие как абсолютное и относительное содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ SPSS 17 версия (допустимая ошибка E=5 %).

Результаты. Установлено, что на фоне COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит дальнейшее усугубление иммунодефицита за счет CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов. Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией подобного феномена в нашем исследовании не демонстрировали, вероятно, в связи с истощением иммунной системы. На примере группы пациентов, получающих эффективную антиретровирусную терапию (АРТ), с контролируемой ВИЧ-инфекцией удалось продемонстрировать, что COVID-19 непосредственно способна приводить к утяжелению иммунодефицита за счет достоверного снижения уровней CD4+ и CD8+ лимфоцитов, и данные изменения отличались высокой дифференциально-диагностической значимостью.

Abstract

SARS-CoV-2 pandemic is now a global medical and social problem. Little is known about its impact on some vulnerable subgroups, such as immunocompromised patients. Therefore, there is still a strong interest in exploring the impact of SARS-CoV-2 infection among HIV-positive individuals worldwide.

Aim of the study: to analyze immunological aspects of the deceased patients with HIV/COVID-19 coinfection.

Materials and methods. We provided retrospective analysis of 258 patient's electronic medical records. All patients were admitted to the Infectious diseases hospital №2 with HIV/COVID-19 coinfection and died in May 2020 – February 2022. Standard immunological parameters were analyzed like CD4+, CD8+ counts and immunoregulatory index for different patient's subgroups. Statistical data processing was provided by SPSS 17 version (allowable error E=5 %).

Results and discussion. The study demonstrated CD4+ and CD8+ reduction in HIV-infected with COVID-19. Late HIV-presenters didn't display such phenomenon probably because of immune system exhaustion. COVID-19 itself in some cases could lead to immunodeficiency worsening due to depletion of T cell populations in HIV-patients on effective antiretroviral therapy.

Conclusion. Comprehension of different immunological characteristics in HIV/COVID-19 coinfecting patients could improve therapeutic approaches for this challenging cohort.

Заключение. Понимание особенностей течения COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов может способствовать оптимизации терапевтической тактики в этой непростой когорте больных.

Ключевые слова: COVID-19, ВИЧ-инфекция, CD4+ лимфоциты, CD8+ лимфоциты, иммунитет.

Введение

ВИЧ-инфекция на современном этапе представляет собой одну из важных медико-социальных и экономических проблем. По данным UNAIDS, опубликованным в 2021 г., в 2020 г. в мире насчитывалось порядка 37,7 млн (30,2–45,1 млн) ВИЧ-инфицированных и около 680 000 (480 000 – 1 млн) летальных исходов от СПИД-ассоциированных заболеваний [1]. Данные официальной статистики лишь частично отражают истинную ситуацию. Как известно, определенная доля пациентов остается в «серой зоне» вплоть до развития финальной стадии заболевания, а по выявлению таких пациентов медицинские работники зачастую сталкиваются с нетривиальными диагностическими и терапевтическими задачами. Таким образом, пандемия ВИЧ-инфекции в мире продолжается. С наступлением 2020 г. и официальным объявлением пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 для специалистов, занимающихся проблемами ВИЧ-инфекции, остро встал вопрос взаимодействия этих двух заболеваний, а в ряде литературных источников нередко можно столкнуться с термином «Синдемия». В контексте взаимодействий этих нозологий можно выделить две важные проблемы. Как оказалось, определенную сложность представляет дифференциальная диагностика интерстициальных поражений легочной ткани при оппортунистических заболеваниях в рамках ВИЧ-инфекции у пациентов с выраженным иммунодефицитом и COVID-ассоциированной пневмонии. Если ВИЧ-инфицированный пациент не принимает АРТ, то дифференциальный диагноз должен включать в первую очередь пневмоцистную, цитомегаловирусную пневмонию и отдельные формы туберкулеза легких [2, 3]. Сложность заключается в том, что отчетливых клинических, лабораторных и инструментальных признаков, на которые можно однозначно полагаться, не существует.

Другая проблема касается вопроса тяжести течения и рисков неблагоприятных исходов COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов. На сегодняшний момент, несмотря на более чем двухлетний период течения пандемии COVID-19, нет однозначного ответа на вопрос, является ли ВИЧ-инфекция фактором риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Результаты доступных систематических обзоров и мета-анализов довольно противоречивы [4–8] и в большинстве случаев сфокусированы на пациентах с контролируемым заболеванием, полу-

Key words: COVID-19, HIV-infection, CD4+ lymphocytes, CD8+ lymphocytes, immunity.

чающих эффективную АРТ. С одной стороны, исследователи считают, что ВИЧ-инфицированные пациенты с сохранным иммунным статусом демонстрируют сопоставимое клиническое течение, частоту осложнений и летальных исходов с ВИЧ-негативной популяцией пациентов [4, 5, 8]. Высказывались предположения о том, что пациенты с выраженным иммунодефицитом в определенной мере могут быть защищены от тяжелого течения COVID-19, поскольку цитокиновый шторм и развитие респираторного дистресс-синдрома обусловлены гиперреакцией иммунной системы [9]. Но, с другой стороны, в ряде исследований продемонстрированы более частые случаи госпитализации при коинфекции ВИЧ и COVID-19, а также увеличение относительных рисков летальных исходов [6, 7]. Важно отметить, что в статьях, указывающих на ВИЧ-инфекцию как фактор риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, авторы предполагают возможное влияние системной иммуноактивации и более раннего развития у ВИЧ-позитивной когорты, в том числе и при эффективной АРТ, состояний, являющихся признанными факторами риска тяжелого течения COVID-19, таких как атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хронические болезни печени и почек [5]. Также группа ВИЧ-инфицированных пациентов в указанных исследованиях оценивалась в целом, без учета уровней иммунодефицита, показателей CD4+ Т-лимфоцитов и наличия диагностированных оппортунистических заболеваний, что делает когорту весьма неоднородной [6, 7].

ВИЧ и SARS-CoV-2 тесно взаимодействуют с иммунной системой человека, что сказывается как на прогрессировании ВИЧ-инфекции в виде разнообразных оппортунистических инфекций, так и на индивидуальном течении, разнообразии клинических манифестаций и исходе COVID-19. Интересными являются определенные параллели влияния двух вирусов на иммунную систему. Как известно, в рамках естественного течения ВИЧ-инфекции происходит истощение как в количественном, так и в качественном отношении Т-клеточных популяций лимфоцитов, в первую очередь, таких субпопуляций, как CD4+ и CD8+. Аналогичные изменения были описаны и для COVID-19: так, при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции продемонстрировано уменьшение численности CD4+, CD8+, CD4+ Т-клеток памяти и Т-регуляторных

клеток [10–14]. Эти изменения клеточных субпопуляций сопровождались их функциональным истощением на фоне «цитокинового шторма» и интерстициального повреждения легочной ткани при тяжелой COVID-19 [10, 13]. Открытым остается вопрос, насколько подобные изменения характерны для ВИЧ-инфицированных пациентов. Вышеперечисленные особенности послужили поводом к настоящему исследованию.

Цель исследования — изучить иммунологические особенности группы умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 258 электронных медицинских карт пациентов, скончавшихся в Инфекционной клинической больнице (ИКБ) № 2 с диагнозом ВИЧ/COVID-19-инфекции за период с мая 2020 г. по февраль 2022 г. Клинический диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливался пациентам согласно диагностическим критериям, представленным во Временных клинических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [15]. Для выявления особенностей иммунограмм анализировались стандартные показатели иммунного статуса, такие как абсолютное и относительное содержание CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов и ИРИ.

Общая когорта пациентов отличалась неоднородностью, в зависимости от анамнестических, иммунологических признаков и течения новой коронавирусной инфекции (НКИ) для детального анализа она была разделена на 4 группы: 1 группа (81 человек, 59 мужчин и 22 женщины) — пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией на момент установления диагноза COVID-19; 2 группа (15 человек, 6 мужчин и 9 женщин) — пациенты с CD4+ более 200 кл/мкл; 3 группа (154 человека, 96 мужчин и 58 женщин) — пациенты с CD4+ менее 200 кл/мкл; 4 группа (8 человек, 4 мужчины и 4 женщины) — пациенты с CD4+ более 200 кл/мкл, неопределяемой РНК ВИЧ (принимавшие эффективную АРТ), то есть с контролируемой ВИЧ-инфекцией на момент госпитализации и без наличия оппортунистических инфекций. Уровень CD4+ лимфоцитов в 200 кл/мкл был выбран случайно, поскольку при достижении этой отметки, согласно позиции European AIDS Clinical Society и National Institutes of Health, может быть диагностировано состояние выраженного иммунодефицита [16, 17].

Математическая обработка данных проводилась при помощи пакета статистических программ SPSS 17 версия (допустимая ошибка E = 5%). Применялись методы дескриптивной статистики, сравнение вели-

чин осуществлялось приемами непараметрической статистики с использованием критерия Манна — Уитни, определялись 95% доверительные интервалы, осуществлялось построение ROC-кривых.

Результаты исследования

Пациенты 4 групп по возрастным показателям распределены следующим образом. Медиана возраста 1 группы составила 45 лет (28–76 лет); для 2 группы — 38 лет (19–45 лет); для 3 группы — 42 года (28–68 лет) и для 4 группы — 53,5 года (39–83 года). По возрасту отмечались достоверные различия ($p < 0,05$) между группами, кроме сопоставления пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (группа 1) и контролируемой ВИЧ-инфекцией (группа 4) — $p = 0,062$. Распределение ВИЧ-ассоциированных оппортунистических заболеваний и другой патологии представлено в таблице 1. Как видно из таблицы 1, в 1/3 случаев имело место наличие нескольких оппортунистических заболеваний, чаще 2–3, в различных их сочетаниях. Вторыми по частоте встречаемости были пневмонии различной этиологии, чаще бактериальные (клебсиеллезные, стрепто-стафилококковые и др.), бактериально-грибковые, реже вирусные. На третьем месте располагались грибковые поражения, чаще эзофагиты, а также генерализованные формы микозов.

Таблица 1

Спектр оппортунистической патологии и других заболеваний в общей группе умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с COVID-19

Оппортунистические инфекции и другие заболевания в общей группе ВИЧ/COVID-19 коинфицированных пациентов	%
Несколько оппортунистических заболеваний в различных сочетаниях: ПЦП, МЦМВИ, микозы (в том числе эзофагиты), токсоплазмоз, туберкулез (в том числе генерализованный), нетуберкулезный микобактериоз, саркома Капоши, ЛПЗ, ПМА	30,9%
Пневмонии (бактериальные, бактериально-грибковые, реже вирусные — герпес-вирусы, парвовирус)	14,4%
Микозы (криптококкоз, кандидоз, аспергиллез), в том числе генерализованные	11,9%
Сепсис, бактериальный эндокардит	9,7%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты н/э	7,2%
ПЦП	5,1%
Нетуберкулезный микобактериоз	3,8%
Токсоплазмоз	3%
Туберкулез	3%
ЛПЗ	2,5%
МЦМВИ	1,7%

ПЦП — пневмоцистная пневмония; МЦМВИ — манифестная цитомегаловирусная инфекция; ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание; н/э — неуточненная этиология.

На начальном этапе исследования проводилось сравнение групп между собой по основным показателям стандартной иммунограммы на фоне COVID-19. С учетом того, что при разделении общей когорты ВИЧ-инфицированных учитывался уровень CD4+ лимфоцитов, наиболее целесообразно сопоставлять группу впервые выявленной ВИЧ-инфекции (группа 1) с остальными тремя группами для наиболее полной характеристики этих пациентов (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и COVID-19 (группа 1) достоверно не отличались от группы ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом и COVID-19 (группа 3) и, вместе с тем, демонстрировали достоверные отличия от групп с сохранным иммунным статусом (группы 2 и 4) практически по всем параметрам, за исключением абсолютного содержания CD8+ субпопуляции лимфоцитов.

На следующем этапе было решено проследить динамику изменений стандартной иммунограммы у пациентов каждой группы при COVID-19. Для этого были отобраны пациенты с как минимум 2 анализами: до поступления/на момент перевода в ИКБ № 2 и на фоне разгара новой коронавирусной инфекции, незадолго до летального исхода. При применении таких критериев отбора произошло перераспределение пациентов между группами (часть пациентов 3 группы переместилась в 2 группу) и уменьшение численности групп. Так, 1 группа была представлена 10 пациентами, 2 группа — 26 пациентами, в 3 группу попадали 47 человек, а в 4 группу — 8 человек. При оценке общей тенденции изменений параметров иммунного статуса без разделения когорты на группы оказалось, что достоверные изменения коснулись 2 клеточных субпопуляций: CD4+ и CD8+ лимфоцитов (рис. 1).

Таблица 2

Основные показатели иммунограмм в группах пациентов

Показатель	Группа 1 N = 81 Медиана [min; max]	Группа 2 N = 15 Медиана [min; max]	Группа 3 N = 154 Медиана [min; max]	Группа 4 N = 8 Медиана [min; max]	P ₁	P ₂	P ₃
CD4+, кл/мкл	12 [0; 350]	367 [217; 646]	16 [0; 187]	318,5 [236; 928]	<0,001	0,163	<0,001
CD4+, %	4 [0; 47]	32 [9; 73]	4 [0; 40]	36,5 [25; 58]	<0,001	0,582	<0,001
CD8+, кл/мкл	216 [13; 951]	504 [56; 2598]	252,5 [11; 2611]	263 [46; 864]	0,001	0,350	0,574
CD8+, %	57 [11; 88]	40 [16; 60]	55,5 [9; 90]	23,5 [11; 49]	0,007	0,669	0,001
ИРИ	0,06 [0; 1,31]	0,78 [0,15; 4,06]	0,07 [0; 1,89]	1,22 [0,71; 5,27]	<0,001	0,517	<0,001

p₁ — вероятность различий между группами 1 и 2; p₂ — вероятность различий между группами 1 и 3; p₃ — вероятность различий между группами 1 и 4.

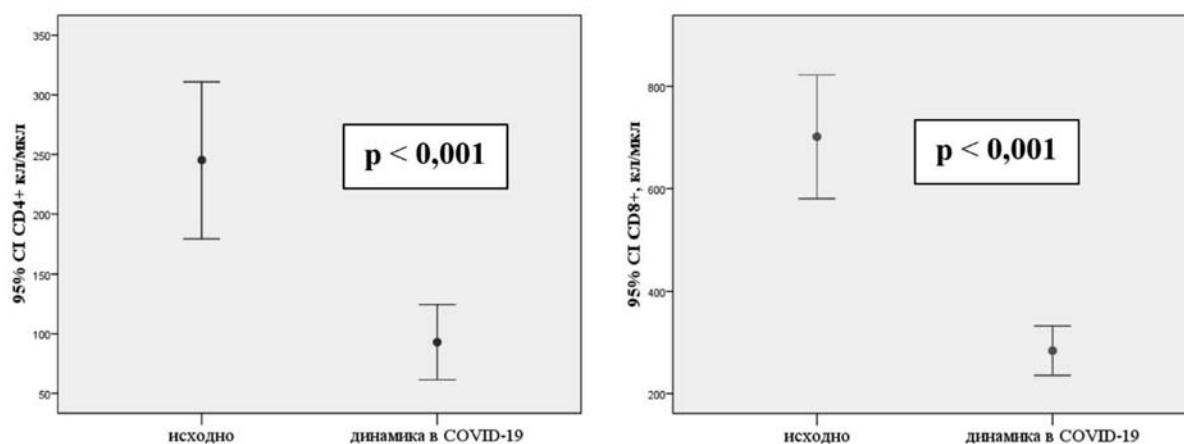


Рис. 1. Динамика CD4+ и CD8+ лимфоцитов на фоне COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов общей когорты (N = 91). Вероятность различий для двух субпопуляций p 0,001 (критерий Манна — Уитни).

Как видно из рисунка 1, объединенная группа ВИЧ-инфицированных пациентов демонстрировала достоверное снижение абсолютного содержания CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Аналогичный подход был применен к каждой группе пациентов, результаты представлены в таблице 3.

Группы 2, 3 и 4 характеризовались достоверным снижением абсолютного числа CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, причем в группе 2 также достоверно снижалось и относительное содержание

CD4+ клеток. Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией (группа 1) подобных изменений иммунного статуса не демонстрировали. Для дополнительного определения достоверности полученных различий проводилось определение 95% доверительных интервалов (не проиллюстрировано) и построение ROC-кривых (рис. 2, 3).

Как следует из рисунка 2, у пациентов группы 2 на фоне COVID-19 снижение уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, а также процентного содержания

Таблица 3

Динамика основных показателей иммунограммы в 4 группах пациентов на фоне COVID-19

Показатель	Группа 1, исходно N=10 Медиана [min; max]	Группа 1, динамика N=10 Медиана [min; max]	Группа 2, исходно N=26 Медиана [min; max]	Группа 2, динамика N=26 Медиана [min; max]	Группа 3, исходно N=47 Медиана [min; max]	Группа 3, динамика N=47 Медиана [min; max]	Группа 4, исходно N=8 Медиана [min; max]	Группа 4, динамика N=8 Медиана [min; max]
CD4+, кл/мкл	23,5 [0; 571]	33 [0; 107]	402 [202; 1806]	99 [1; 563]	22 [0; 198]	8 [0; 166]	737 [450; 951]	318,5 [236; 928]
	p=0,761		p<0,001		p=0,004		p=0,009	
CD4+, %	2 [0; 26]	5 [0; 20]	26,5 [8; 54]	15,5 [0; 53]	4 [0; 27]	3 [0; 37]	35 [20; 46]	36,5 [25; 58]
	p=0,819		p=0,008		p=0,233		p=0,874	
CD8+, кл/мкл	574 [92; 4035]	285,5[62; 892]	808 [232; 1926]	339,5 [31; 836]	413 [21; 1738]	140 [13; 1060]	567 [373; 1654]	263 [46; 864]
	p=0,131		p<0,001		p<0,001		p=0,009	
CD8+, %	67,5 [29; 83]	59 [30; 88]	47,5 [20; 76]	41 [9; 82]	59 [16; 87]	57 [10; 90]	31 [24; 58]	23,5 [11; 49]
	p=0,545		p=0,628		p=0,525		p=0,344	
ИРИ	0,03 [0; 0,59]	0,07 [0; 0,47]	0,61 [0,12; 2,35]	0,4 [0; 1,89]	0,06 [0; 0,71]	0,06 [0; 1,42]	1,23 [0,48; 1,71]	1,22 [0,71; 5,27]
	p=0,649		p=0,268		p=0,411		p=0,599	

p — вероятность различий между группами для каждого показателя иммунограммы по критерию Манна — Уитни.

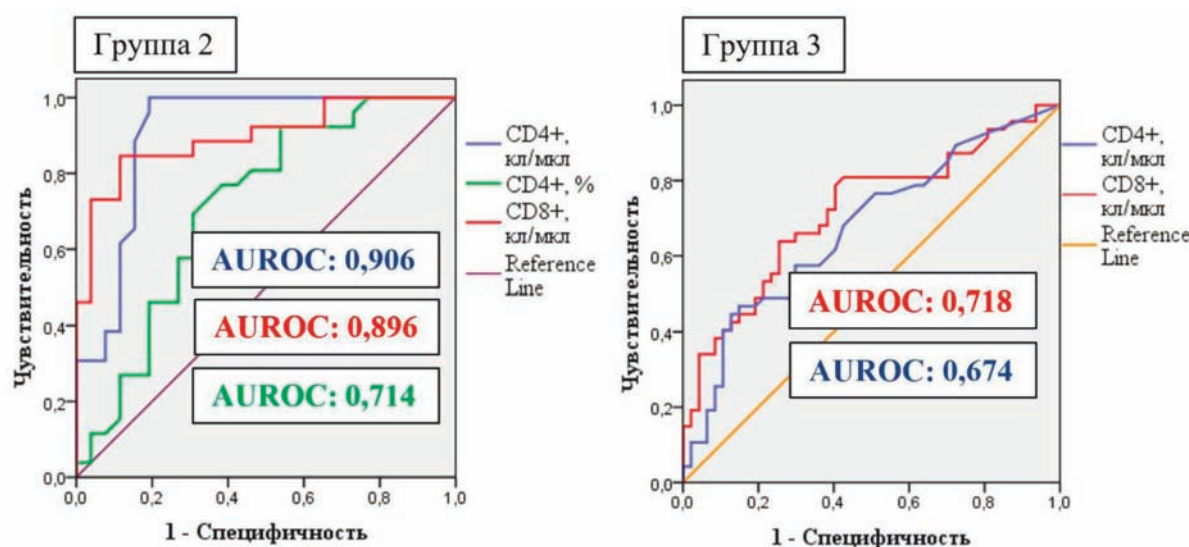


Рис. 2. ROC-кривые, отражающие достоверность изменений показателей иммунограммы из таблицы 3 в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с относительно сохранным иммунным статусом (группа 2) и для группы с тяжелым иммунодефицитом (группа 3) на фоне COVID-19

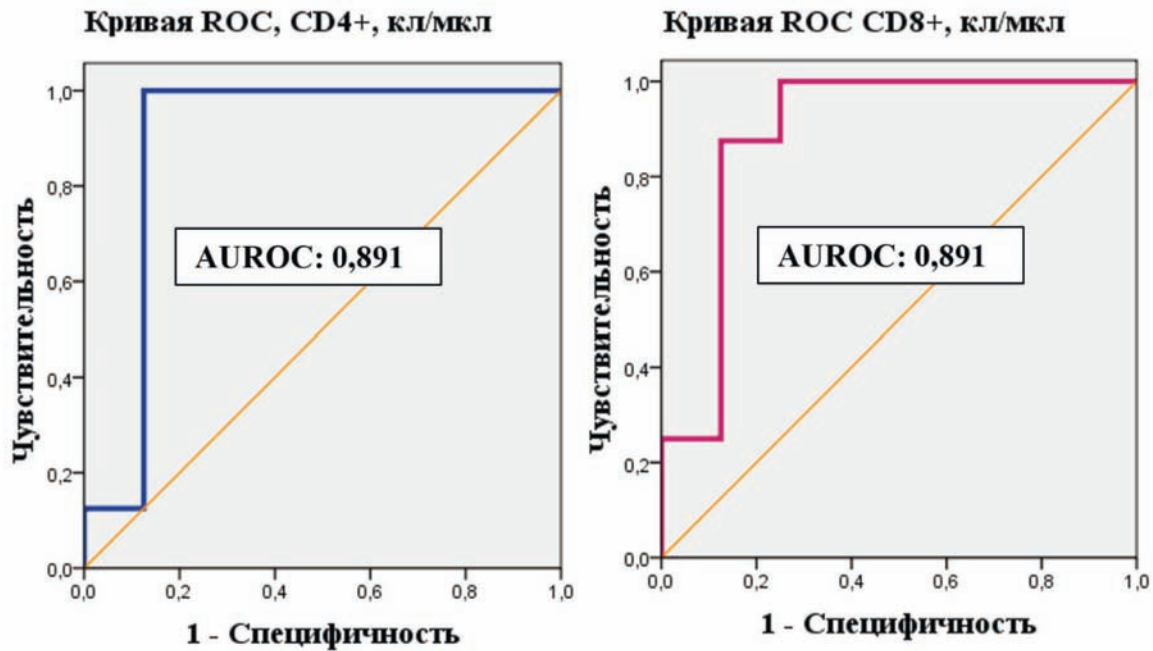


Рис. 3. ROC-кривые, отражающие достоверность изменений уровней CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в группе ВИЧ-инфицированных пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией (группа 4) на фоне COVID-19

CD4+ демонстрировали высокое дифференциально-диагностическое значение, поскольку площади под соответствующими ROC-кривыми (AUROC) были более 0,7. Для пациентов группы 3 снижение субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов также достигло высокого дифференциально-диагностического значения с AUROC более 0,7; тогда как для субпопуляции CD4+ клеток показатель площади под ROC-кривой приближался к данной отметке — 0,674. Отдельный интерес представляла динамика иммунного статуса у умерших пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией и COVID-19. На рисунке 3 продемонстрировано, что снижение абсолютного содержания субпопуляций CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в рамках новой коронавирусной инфекции носило дифференциально-диагностический характер, что подтверждалось высоким значением AUROC, равным 0,891 в обоих случаях.

Обсуждение

Общая когорта ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях реальной клинической практики отличается значительной неоднородностью. Также далеко не всегда очевидны непосредственные причины летальных исходов при коинфекции ВИЧ/COVID-19. Как отмечалось неоднократно, по стандартным лабораторным и инструментальным данным (компьютерная томография) отличить ассоциированное с COVID-19 поражение легочной ткани от оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции невозможно [2, 3].

В настоящей работе фокус внимания был направлен на иммунологические особенности у умерших ВИЧ-инфицированных пациентов с COVID-19. Общая когорта пациентов характеризовалась неоднородностью по эпидемиологическим и иммунологическим параметрам, что позволило выделить 4 группы для дальнейшего анализа. Значительную часть составляли пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией, которые переводились в ИКБ № 2 из других медицинских учреждений при обнаружении положительного результата тестирования на антитела к ВИЧ-1. Поскольку при помощи общеклинического и инструментального обследования затруднительно провести дифференциальный диагноз новой коронавирусной инфекции и оппортунистического поражения легких, многие из этих переведенных пациентов до перевода в ИКБ № 2 получали лечение по стандартному протоколу лечения COVID-19, включая и генноинженерную биологическую терапию, которое не приводило к значимому улучшению состояния пациентов. В настоящей работе было продемонстрировано, что умершие пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией и COVID-19 по иммунологическим параметрам и течению НКИ совпадали с умершими пациентами с тяжелым иммунодефицитом на фоне ВИЧ-инфекции, то есть ВИЧ-инфекция протекала у них какой-то период скрыто и была диагностирована поздно (late presenters). Эти «late presenters» достоверно отличались от лиц с сохраненным иммунным статусом, за исключением сравне-

ния их по уровню CD8+ лимфоцитов с группой контролируемой ВИЧ-инфекции. По данному параметру достоверных отличий не было, что, очевидно, можно объяснить более поздним падением содержания цитотоксических лимфоцитов при естественном течении ВИЧ-инфекции. При последующем анализе данных удалось показать, что на фоне COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов происходит дальнейшее усугубление иммунодефицита за счет CD4+ и CD8+ субпопуляций лимфоцитов. Похожие изменения описывались исследователями для ВИЧ-негативных лиц [11–14]. Пациенты с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией подобного феномена в нашем исследовании не демонстрировали, что, вероятно, может быть связано с изначально глубоким иммунодефицитом и истощением резервов иммунной системы. Открытым остается вопрос, за счет влияния какой инфекции в большей степени происходит истощение пула Т-клеток в группах пациентов с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией. Возможны, как нам представляется, 2 варианта: на фоне COVID-19 ускоряется прогрессирование ВИЧ-инфекции со снижением иммунного статуса и прогрессированием оппортунистических инфекций; либо непосредственно SARS-CoV-2 истощает дополнительно иммунитет ВИЧ-инфицированного пациента и два иммунодефицита накладываются друг на друга с соответствующим результатом.

Отдельного внимания заслуживает динамика иммунного статуса в группе пациентов с контролируемой ВИЧ-инфекцией и сохранным иммунитетом, поскольку именно на примере данной группы можно проследить непосредственное влияние НКИ на показатели иммунограммы. Нам удалось продемонстрировать, что COVID-19 непосредственно способна приводить к утяжелению иммунодефицита за счет достоверного снижения уровней CD4+ и CD8+ лимфоцитов и данные изменения отличались высокой дифференциально-диагностической значимостью.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что понимание особенностей течения и непосредственных причин летальных исходов в столь неоднородной группе ВИЧ/COVID-19-коинфицированных пациентов позволит повысить качество оказания медицинской помощи таким больным и внесет дополнительные аспекты в научное осмысление проблемы пандемии COVID-19. Авторы планируют в дальнейших работах сфокусировать взгляд на морфологических изменениях легочной ткани коинфицированных пациентов и соотнести их с описанными иммунологическими особенностями.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. UNAIDS data 2021. 2021.
2. Kerkhoff A.D., Havlir D. V. CROI 2021 : Tuberculosis , Opportunistic Infections , and COVID-19 Among People with HIV // Top. Antivir. Med. 2021. Vol. 29, № 2. P. 344–351. PMID: 34107204. PMCID: PMC8224244
3. Wu M. et al. Risk of SARS-CoV-2 Infection Among People Living With HIV in Wuhan, China // Front. Public Heal. 2022. Vol. 10, № April. P. 1–7. PMID: 35570882. PMCID: PMC9099221. DOI: 10.3389/fpubh.2022.833783
4. Lee K.W. et al. COVID-19 in People Living with HIV : A Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol. 18, № 7. PMID: 33808066. PMCID: PMC8037457. DOI: 10.3390/ijerph18073554
5. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F C.J.C.-19 I.T. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals : a single-centre , prospective cohort // Lancet HIV. 2020. Vol. 7, № January. P. : e554–564. PMID: 32473657. PMCID: PMC7255735. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8
6. Danwang C. et al. Outcomes of patients with HIV and COVID - 19 co - infection : a systematic review and meta - analysis // AIDS Res. Ther. BioMed Central, 2022. Vol. 19, № 3. P. 1–12. PMID: 35031068. PMCID: PMC8759058. DOI: 10.1186/s12981-021-00427-y
7. Ssentongo P. et al. Epidemiology and outcomes of COVID - 19 in HIV - infected individuals : a systematic review and meta - analysis // Sci. Rep. Nature Publishing Group UK, 2021. P. 1–12. PMID: 33737527. PMCID: PMC7973415. DOI: 10.1038/s41598-021-85359-3
8. Liang Ning Luo Mafeng Chen Chunna Chen Shivank Singh Shantanu Singh Shifan Tan M. Prevalence and Mortality due to COVID-19 in HIV Co-Infected Population: A Systematic Review and Meta-Analysis // Infect. Dis. Ther. Vol. 10. PMID: 33939121. PMCID: PMC8091145. DOI: 10.1007/s40121-021-00447-1
9. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19 : Intersecting Epidemics With Many Unknowns // Am. J. Epidemiol. 2021. Vol. 190, № 1. P. 10–16. PMID: 32696057. PMCID: PMC7454306. DOI: 10.1093/aje/kwaa158
10. Zhang W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // Clin. Immunol. 2020. Vol. 214, № January. PMID: 32222466. PMCID: PMC7102614. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393
11. Paces J. et al. COVID-19 and the immune system // Physiol. Res. 2020. Vol. 69. P. 379–388. PMID: 32469225. PMCID: PMC8648321. DOI: 10.33549/physiolres.934492
12. Chang M. Fighting COVID-19 exhausts T cells // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 19, № 4. P. 4–7. PMID: 32249845. PMCID: PMC7132550. DOI: 10.1038/s41577-020-0304-7
13. Shi Y. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // Cell Death Differ. Springer US, 2020. Vol. 27, № 5. P. 1451–1454. PMID: 32205856. PMCID: PMC7091918. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
14. Sette A. and Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // Cell. 2020. Vol. 184. P. 861–880. PMID: 33497610. PMCID: PMC7803150. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версии 1-15. 2020-2022гг. https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19

16. EACS. October 2021 // Journal of Nature, Science & Technology. 2021. Vol. 1, № 4. 0 – 148 p.

17. Clinical Info, HIV Info. GLOSSARY of HIV/AIDS-Related Terms : Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021. 1 – 202 p.

References

1. UNAIDS data 2021. 2021.
2. Kerkhoff A.D., Havlir D. V. CROI 2021 : Tuberculosis , Opportunistic Infections , and COVID-19 Among People with HIV // Top. Antivir. Med. 2021. Vol. 29, № 2. P. 344 – 351. PMID: 34107204. PMCID: PMC8224244
3. Wu M. et al. Risk of SARS-CoV-2 Infection Among People Living With HIV in Wuhan, China // Front. Public Heal. 2022. Vol. 10, № April. P. 1 – 7. PMID: 35570882. PMCID: PMC9099221. DOI: 10.3389/fpubh.2022.833783
4. Lee K.W. et al. COVID-19 in People Living with HIV : A Systematic Review and Meta-Analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol. 18, № 7. PMID: 33808066. PMCID: PMC8037457. DOI: 10.3390/ijerph18073554
5. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F C.J.C.-19 I.T. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals : a single-centre , prospective cohort // Lancet HIV. 2020. Vol. 7, № January. P. : e554 – 564. PMID: 32473657. PMCID: PMC7255735. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8
6. Danwang C. et al. Outcomes of patients with HIV and COVID - 19 co - infection : a systematic review and meta - analysis // AIDS Res. Ther. BioMed Central, 2022. Vol. 19, № 3. P. 1 – 12. PMID: 35031068. PMCID: PMC8759058. DOI: 10.1186/s12981-021-00427-y
7. Ssentongo P. et al. Epidemiology and outcomes of COVID - 19 in HIV - infected individuals : a systematic review and meta - analysis // Sci. Rep. Nature Publishing Group UK, 2021. P. 1 – 12. PMID: 33737527. PMCID: PMC7973415. DOI: 10.1038/s41598-021-85359-3

8. Liang Ning Luo Mafeng Chen Chunna Chen Shivank Singh Shantanu Singh Shifan Tan M. Prevalence and Mortality due to COVID-19 in HIV Co-Infected Population: A Systematic Review and Meta-Analysis // Infect. Dis. Ther. Vol. 10. PMID: 33939121. PMCID: PMC8091145. DOI: 10.1007/s40121-021-00447-1

9. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19 : Intersecting Epidemics With Many Unknowns // Am. J. Epidemiol. 2021. Vol. 190, № 1. P. 10 – 16. PMID: 32696057. PMCID: PMC7454306. DOI: 10.1093/aje/kwaa158

10. Zhang W. et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // Clin. Immunol. 2020. Vol. 214, № January. PMID: 32222466. PMCID: PMC7102614. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393

11. Paces J. et al. COVID-19 and the immune system // Physiol. Res. 2020. Vol. 69. P. 379 – 388. PMID: 32469225. PMCID: PMC8648321. DOI: 10.33549/physiolres.934492

12. Chang M. Fighting COVID-19 exhausts T cells // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 19, № 4. P. 4 – 7. PMID: 32249845. PMCID: PMC7132550. DOI: 10.1038/s41577-020-0304-7

13. Shi Y. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // Cell Death Differ. Springer US, 2020. Vol. 27, № 5. P. 1451 – 1454. PMID: 32205856. PMCID: PMC7091918. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3

14. Sette A. and Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // Cell. 2020. Vol. 184. P. 861 – 880. PMID: 33497610. PMCID: PMC7803150. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007

15. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versii 1-15. 2020-2022гг. [Interim guidelines. Prophylaxis, diagnostics and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Versions 1-15. 2020-2022], https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19 (in Russian).

16. EACS. October 2021 // Journal of Nature, Science & Technology. 2021. Vol. 1, № 4. 0 – 148 p.

17. Clinical Info, HIV Info. Glossary of HIV/AIDS-Related Terms : Offering information on HIV/AIDS treatment, prevention, and research. 2021. 1 – 202 p.

Авторский коллектив:

Мазус Алексей Израилевич — руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, д.м.н., главный внештатный специалист по ВИЧ-инфекции Минздрава России и Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: aids@spid.ru

Цыганова Елена Валерьевна — врач-инфекционист, заведующая научно-клиническим отделом Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: tsyganovaelena@yandex.ru

Жиленкова Александра Сергеевна — врач-инфекционист научно-клинического отдела Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: o.zhilenkova@mail.ru

Глухоедова Наталия Владимировна — врач-инфекционист научно-клинического отдела Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н.; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: febris1@yandex.ru

Гейне Маргарита Дмитриевна — врач клинической лабораторной диагностики Центральной лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: margogeine@mail.ru

Аникина Юлия Александровна — врач клинической лабораторной диагностики Центральной лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД; тел.: 8(495)365-56-65, e-mail: nikol.j@mail.ru

Пархоменко Юрий Георгиевич — заведующий патолого-анатомическим отделением Инфекционной клинической больницы № 2, главный научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. А.П. Авцына Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(495)365-08-10, e-mail: parhomenko yg@ikb2.ru

Мозгалёва Наталья Владимировна — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения Инфекционной клинической больницы № 2, к.м.н.; тел.: 8 (495)365-08-10, e-mail: mozgalevanv@ikb2.ru

Ведяпин Павел Александрович — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения Инфекционной клинической больницы № 2; тел.: 8(495)365-08-10, e-mail: vedyapinpa@ikb2.ru

Тишкевич Олег Александрович — врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения Инфекционной клинической больницы № 2; тел.: 8(495)365-08-10, e-mail: tishkevichoa@ikb2.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ COVID-19 В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

И.О. Стома, Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, А.А. Ковалев, О.Л. Тумаш, Д.Д. Редько
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Efficacy of COVID-19 vaccination in organized group: results of a prospective study

I.O. Stoma, E.S. Korsak, E.V. Voropaev, O.V. Osipkina, A.A. Kovalev, O.L. Tumash, D.D. Redko
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Резюме

Цель: оценить эффективность вакцинации против COVID-19 в организованном коллективе.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 122 взрослых, сотрудников учреждения высшего образования. Участники исследования наблюдались проспективно, а также заполнили анкету, в которой указали возраст, наличие хронических заболеваний, анамнез по COVID-19 и статус вакцинации.

Результаты: участники исследования были разделены на две группы: 59 вакцинированных (48,36 %) и 63 невакцинированных (51,64 %) человека без различий в возрасте между группами. В группе вакцинированных было значительно меньше подтвержденных случаев COVID-19 ($p=0,0008457$; $df=1$; $\chi^2=11,138$), значительные различия ($p=0,0084$; $df=4$; $\chi^2=13,678$) наблюдались в количестве случаев заболевания среди участников исследования с учетом их статуса вакцинации.

Заключение: участники с диагнозом «Пневмония» в 75 % случаев были невакцинированными ($p=0,00729$; $df=1$; $\chi^2=7,2$). Все госпитализированные участники исследования были не вакцинированы ($p=0,004678$; $\chi^2=8,0$). Ни один из вакцинированных участников не нуждался в респираторной поддержке ($p=0,0455$; $df=1$; $\chi^2=4,0$). Хронические заболевания у вакцинированных оказывали значимое ($p=0,04563$; $df=2$; $\chi^2=6,1743$) влияние на тяжесть COVID-19.

Ключевые слова: вакцинация, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

С момента регистрации первых случаев инфекции, вызванной SARS-CoV-2, значительно изменились ее контагиозность и тяжесть течения. Появление вакцин вселило надежду на ликвидацию пандемии [1] [2]. Коллективный иммунитет защищает уязвимых лиц, включая людей, которые не могут быть привиты, и тех, кто может оставаться в группе риска заражения после вакцинации [3].

Данные клинических испытаний показали высокую эффективность разработанных вакцин против COVID-19 в отношении случаев госпитализации и смерти [4]. В связи с изменчивостью ви-

Abstract

Objective: to assess the efficacy of COVID-19 vaccination against in organized group.

Materials and methods: A total of 122 adults, employees of a higher education institution participated in the study. Study participants were observed prospectively and filled out a questionnaire where they indicated their age, presence of chronic diseases, history of COVID-19 and vaccination status.

Findings: the study participants were divided into two groups: 59 vaccinated (48.36 %) and 63 unvaccinated (51.64 %) individuals with no differences in age between the groups. There were significantly fewer confirmed cases of COVID-19 in the vaccinated group ($p=0,0008457$; $df=1$; $\chi^2=11,138$), significant differences ($p=0,0084$; $df=4$; $\chi^2=13,678$) were observed in the number of cases among study participants based on their vaccination status.

Conclusion: participants diagnosed with pneumonia were 75 % unvaccinated ($p=0,00729$; $df=1$; $\chi^2=7,2$). All hospitalized study participants were unvaccinated ($p=0,004678$; $\chi^2=8,0$). None of the vaccinated participants needed respiratory support ($p=0,0455$; $df=1$; $\chi^2=4,0$). Chronic disease in vaccinated subjects made a significant ($p=0,04563$; $df=2$; $\chi^2=6,1743$) impact on COVID-19 severity.

Key words: vaccination, COVID-19, SARS-CoV-2.

руса SARS-CoV-2 вакцинация является наиболее эффективной мерой контроля эпидемии [5, 6]. Однако траектория пандемии по-прежнему не имеет четкого пути, и системе здравоохранения приходится периодически пересматривать стратегию своей работы [7].

Цель исследования – оценить эффективность вакцинации против COVID-19 в организованном коллективе.

Материалы и методы исследования

Данное проспективное клиническое исследование проводилось на базе Гомельского государ-

ственного медицинского университета с октября 2020 г. по декабрь 2021 г. Вакцинация против коронавирусной инфекции COVID-19 проводилась с использованием одобренных и лицензированных вакцин «Спутник V» (РФ) и «Синофарм» (КНР). Все участники исследования были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, и все они дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено протоколом № 3 Этического комитета Гомельского государственного медицинского университета от 06.11.2022 г.

Участники исследования заполнили анкету, в которой указали дату рождения, наличие хронических заболеваний, историю COVID-19 и статус вакцинации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием среды статистического программирования R (версия 4.2.1, с применением библиотеки tidyverse_1.3.1) [8].

Частоты в пределах одной группы сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Связь качественных признаков оценивалось с помощью теста χ^2 Пирсона, при необходимости применялась коррекция непрерывности Йейтса. В случаях, когда ожидаемые значения в ячейках таблицы сопряженности были меньше 5, для оценки связи между качественными признаками применялся точный тест Фишера. Уровень значимости был установлен на уровне 0,05.

Нормальность распределения оценивалась с помощью теста Шапиро — Уилка. Для количественных переменных, распределение которых не соответствовало модели нормального распределения, указывались значения Me (Q1; Q3), где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили соответственно.

Результаты исследования

Всего в исследовании приняли участие 122 человека. Мужчины составили 17,21% (21 человек), а женщины — 82,79% участников (101 человек). Медиана возраста участников исследования составила 47 лет (45,24; 50,0). При разделении на возрастные группы участники распределились следующим образом: 1) ≤ 30 лет: 6 человек (4,92%), 2) 31 — 39 лет: 24 человек (19,67%), 3) 40 — 49 лет: 39 человек (31,97%), 4) 50 — 59 лет: 30 человек (24,59%), 5) 60 — 69 лет: 18 человек (14,75%), 6) ≥ 70 : 5 человек (4,1%). Заболевания COVID-19 в анамнезе указали 76 человек (62,3%). Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от статуса вакцинации против COVID-19.

Вакцинированных было 59 человек (48,36%) (30 человек (24,59%) были привиты вакциной «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ), 29 человек (23,77%) были привиты вакциной «Синофарм» (BBIBP-

CorV) (КНР), 63 участника (51,64%) не были привиты. Согласно анкете, 33 человека (27,05%) сообщили о наличии хронических заболеваний. Указанные хронические заболевания можно сгруппировать следующим образом: 1) эндокринные заболевания — 7,38% (9 человек), 2) сердечно-сосудистые заболевания — 6,56% (8 человек), 3) заболевания опорно-двигательного аппарата — 6,56% (8 человек), 4) заболевания желудочно-кишечного тракта — 5,74% (7 человек), 5) заболевания органов дыхания — 4,10% (5 человек), 6) заболевания зрительного анализатора — 1,64% (2 человека), 7) заболевания женской репродуктивной системы — 0,82% (1 человек), 8) онкологические заболевания — 0,82% (1 человек). Участники исследования сообщили о более чем одном хроническом заболевании (9 человек). При сравнении двух групп участников по признаку хронических заболеваний значимых различий не обнаружено ($p=0,102023$). Характеристики участников исследования представлены на рисунке 1.

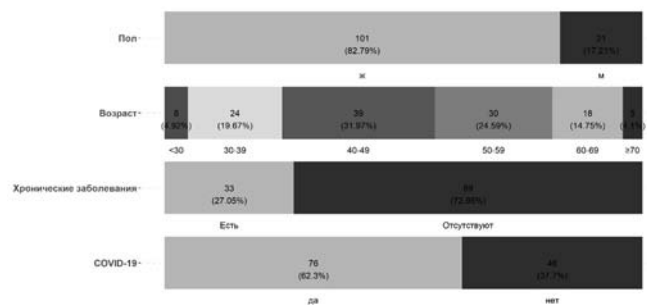


Рис. 1. Характеристика участников исследования

В группе вакцинированных было значительно меньше подтвержденных случаев заболевания COVID-19 (рис. 2): 27,12% (16 человек) заболели, 72,88% (43 человека) не заболели; в группе невакцинированных 58,73% (37 человек) заболели, 41,27% (26 человек) не заболели ($p=0,0008457$, $df=1$; $\chi^2=11,138$).

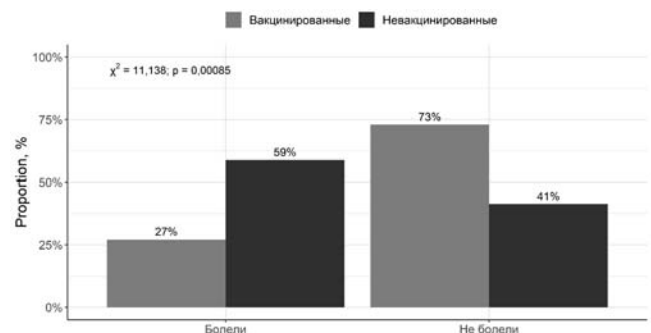


Рис. 2. Частота COVID-19 среди вакцинированных и невакцинированных участников исследования (%)

Значимые отличия ($p = 0,0084$; $df = 4$; $\chi^2 = 13,678$) также наблюдалось при сравнении количества эпизодов подтвержденной инфекции COVID-19 среди невакцинированных и вакцинированных лиц (рис. 3): среди вакцинированных участников 1 эпизод заболевания отмечен в 13 случаях (22,03%), 2 эпизода заболевания отмечено в 3 случаях (5,08%), 72,88% вакцинированных не болели. Среди невакцинированных участников исследования один эпизод заболевания отмечен в 26 случаях (41,27%), 2 эпизода заболевания отмечены в 8 случаях (12,70%), 3 эпизода отмечены в 2 случаях (3,17%), 4 эпизода отмечены в 1 случае (1,59%), 41,27% невакцинированных не болели.

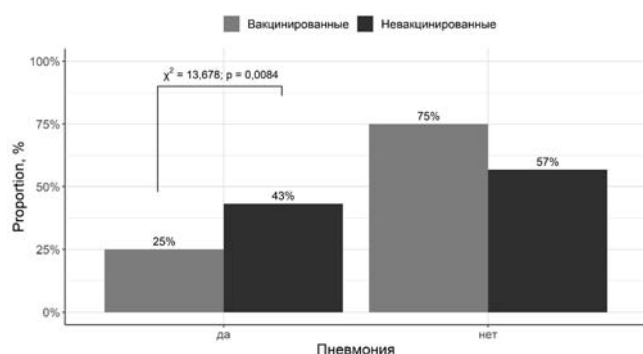


Рис. 3. Процентное соотношение количества эпизодов подтвержденной инфекции COVID-19 в группе вакцинированных и невакцинированных

При сравнении степени тяжести случаев COVID-19 в группах вакцинированных и невакцинированных существенных различий не было обнаружено ($p = 0,6171$; $df = 3$; $\chi^2 = 1,7901$): среди вакцинированных участников 20 случаев (33,90%) заболевания были легкой степени тяжести, 19 случаев (32,20%) заболевания были средней тяжести, 33,90% вакцинированных участников не болели. Среди невакцинированных участников 19 случаев (30,16%) заболевания были легкой степени тяжести, 17 случаев (26,98%) заболевания были средней степени тяжести, 1 случай (1,59%) был тяжелой степени, 41,27% невакцинированных участников не болели.

Другим критерием оценки тяжести заболевания COVID-19 было сравнение частоты пневмонии в группах вакцинированных и невакцинированных (рис. 4). Среди участников исследования, у которых была диагностирована пневмония, 16 человек (75%) были невакцинированными и 4 человека (25%) — вакцинированными ($p = 0,00729$; $df = 1$; $\chi^2 = 7,2$).

Также изучалась вероятность госпитализации (рис. 5). Невакцинированными были 100% (8 человек) госпитализированных участников исследования (не включая тех, кто заболел до вакцинации) ($p = 0,004678$; $\chi^2 = 8,0$).

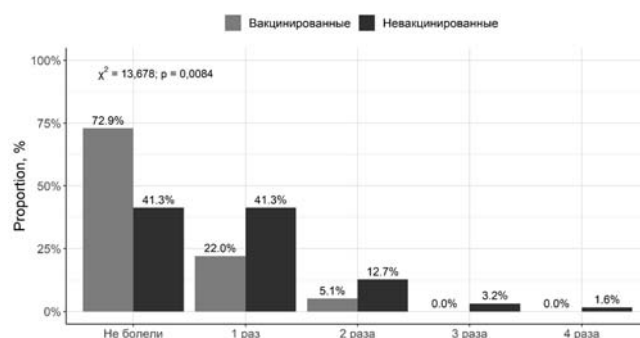


Рис. 4. Частота возникновения пневмонии среди вакцинированных и невакцинированных

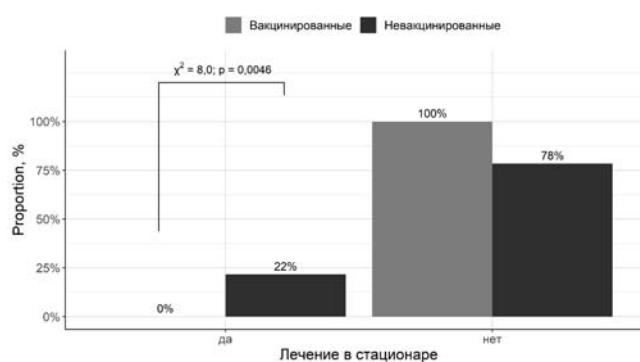


Рис. 5. Частота госпитализации среди вакцинированных и невакцинированных

Основной критерий тяжести заболевания COVID-19 — необходимость респираторной поддержки (рис. 6). Ни один из вакцинированных пациентов не нуждался в респираторной поддержке, в то время как 4 пациента из группы невакцинированных нуждались в респираторной поддержке, различия были статистически значимыми ($p = 0,0455$; $df = 1$; $\chi^2 = 4,0$).

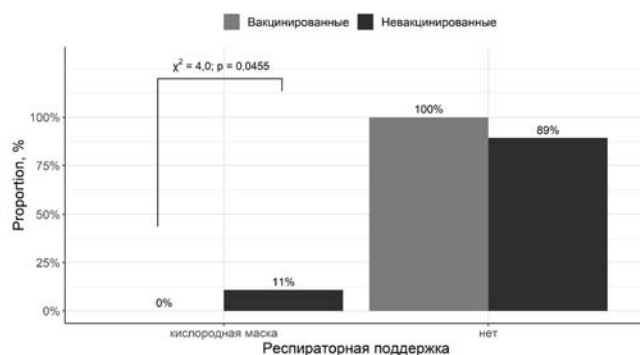


Рис. 6. Необходимость в респираторной поддержке у вакцинированных и невакцинированных

Наличие хронических заболеваний оказало статистически значимое влияние ($p=0,04563$; $df=2$; $\chi^2=6,1743$) на тяжесть COVID-19 у вакцинированных пациентов (рис. 7). Так, среди участников, имеющих хронические заболевания, было 15,0% (3 случая) течения COVID-19 легкой степени тяжести и 50,0% (10 случаев) течения средней степени тяжести. Среди участников без хронических заболеваний было 43,59% (17 случаев) легкой степени тяжести COVID-19 и 23,08% (9 случаев) COVID-19 средней степени тяжести.

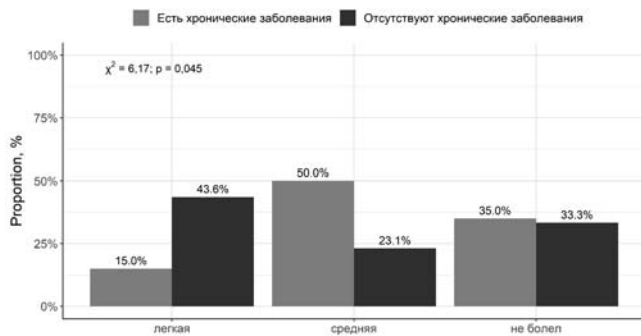


Рис. 7. Сравнение случаев заболевания COVID-19 по степени тяжести у вакцинированных лиц в зависимости от наличия хронических заболеваний

В группе невакцинированных наличие хронических заболеваний не оказывало никакого влияния ($p=0,1668$; $df=3$; $\chi^2=5,0686$) на тяжесть COVID-19.

Обсуждение

Имеются убедительные доказательства того, что вакцины против инфекции SARS-CoV-2 обладают клинической эффективностью для предотвращения случаев инфицирования, а также эффективны в снижении вероятности госпитализации и смерти [9–11].

Вероятность госпитализации, связанной с COVID-19, растет с увеличением возраста и количества сопутствующих заболеваний, в том числе среди вакцинированных лиц [7, 12]. Чаще всего в анамнезе госпитализированных имеются ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, деменция и хроническая обструктивная болезнь легких [13]. Невакцинированные чаще нуждаются в респираторной поддержке [6] и инвазивной вентиляции легких. Также у них значительно чаще развивается сепсис, септический шок и полиорганная дисфункция [14].

Так как в нашем исследовании участники были привиты вакцинами «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ) и «Синофарм» (BBIBP-CorV) (КНР), важно сравнить полученные результаты с данными международных исследований, в ходе которых

исследовалась клиническая эффективность этих вакцин.

В исследовании, проведенном в Венгрии, эффективность вакцины «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ) против инфицирования SARS-CoV-2 составила 85,7%, а в отношении случаев смерти, связанной с COVID-19, она варьировала от 95,4% до 100% как в старшей, так и в младшей возрастных группах. Эффективность вакцины «Синофарм» (BBIBP-CorV) (КНР) против инфицирования SARS-CoV-2 составила 68,7%, в отношении случаев смерти, связанной с COVID-19, она составила 67,5–100% в большинстве возрастных групп (за исключением лиц в возрасте 85 лет и старше) [15].

Другое исследование, проведенное в Венгрии, изучало клиническую эффективность вакцинации во время циркуляции штамма дельта. Среди лиц в возрасте 65–100 лет эффективность вакцины в отношении госпитализации составила 78,3% для «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ), 45,7% — для вакцины «Синофарм» в течение 120 дней после введения второй дозы. Эффективность вакцин «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) РФ и «Синофарм» (BBIBP-CorV) (КНР) в отношении случаев смерти от COVID-19 составила 100,0% и 58,6% соответственно. По прошествии 6 месяцев эффективность вакцин в отношении госпитализации снизилась. Также вакцина «Синофарм» (BBIBP-CorV), КНР показала наименьшую эффективность в качестве кандидата для бустерной дозы [16].

В исследовании, проведенном в Бахрейне, изучалась клиническая эффективность законченного курса вакцинации в отношении случаев инфицирования, необходимости госпитализации, а также случаев смерти от COVID-19 во время циркуляции штамма дельта. Лица, привитые вакциной «Синофарм» (BBIBP-CorV) (КНР), имели более высокий риск инфицирования и госпитализации по сравнению с теми, кто был привит вакциной «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ). Случаи смерти от COVID-19 среди невакцинированных лиц старше 50 лет отмечались в 3,83 раза чаще по сравнению с привитыми вакциной «Синофарм» и в 7,49 раза выше по сравнению с привитыми «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ). В возрастной группе ≤ 50 лет случаи смерти от COVID-19 среди непривитых людей были в 8,07 раза чаще по сравнению с привитыми вакциной «Синофарм» (BBIBP-CorV) (КНР), а среди привитых вакциной «Спутник V» (Gam-COVID-Vac) (РФ) летальных исходов в этой возрастной группе не было [17].

Вакцинация, безусловно, дает надежду на то, что количество случаев госпитализации и смерти, связанной с COVID-19, сократится. Однако с приходом все новых штаммов SARS-CoV-2 прочность защиты от инфекции может уменьшиться. Вакцинируясь, каждый приобретает определенный уро-

вень защиты от инфицирования и смерти от инфекции. Также данные о более низкой вирусной нагрузке у привитых и скорейшем ее снижении по сравнению с непривитыми лицами позволяет предположить, что окно трансмиссивности может быть уменьшено при помощи вакцинации [18].

Наше исследование имеет ограничения: размер выборки (122 человека), также в исследовании не учитывалась эффективность бустерной вакцинации.

Выводы

1. Случаи заболевания COVID-19 значительно чаще встречались среди невакцинированных ($p=0,0084$; $df=4$; $\chi^2=13,678$) по сравнению с вакцинированными, и значительные различия ($p=0,0084$; $df=4$; $\chi^2=13,678$) наблюдались в количестве случаев заболевания среди участников исследования с учетом их статуса вакцинации.

2. При сравнении частоты пневмонии среди вакцинированных и невакцинированных групп обнаружили, что 16 человек с диагнозом «Пневмония» (75%) были не вакцинированы, а 4 человека (25%) были вакцинированы ($p=0,00729$; $df=1$; $\chi^2=7,2$).

3. Госпитализированные участники исследования (не включая тех, кто заболел до вакцинации) были на 100% не вакцинированы (8 человек) ($p=0,004678$; $\chi^2=8,0$).

4. Ни один вакцинированный пациент не нуждался в респираторной поддержке, в то время как 4 пациента в группе невакцинированных нуждались в респираторной поддержке; различия были статистически значимыми ($p=0,0455$; $df=1$; $\chi^2=4,0$).

5. Наличие хронических заболеваний имело статистически значимое ($p=0,04563$; $df=2$; $\chi^2=6,1743$) влияние на тяжесть COVID-19 в группе вакцинированных, в то время как наличие хронических заболеваний не влияло на тяжесть COVID-19 в группе невакцинированных ($p=0,1668$; $df=3$; $\chi^2=5,0686$).

Литература

- Röhlgen K., Nielsen S.C.A., Silva O., Younes S.F., Zaslavsky M., Costales C. et al. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination // *Cell*. 2022. Vol. 185 №6 P.1025-1040.e14. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.018
- Nka A.D., Ka'e A.C., Bouba Y., Ngoufack Jagni Semengue E., Tommo Tchouaket M.C., Takou D. et al. Global burden of SARS-CoV-2 infection, hospitalization and case fatality rate among COVID-19 vaccinated individuals and its associated factors: A systematic review and meta-analysis protocol // *PLoS One*. 2022. Vol. 17 №8 P.e0272839. doi: 10.1371/journal.pone.0272839
- Moghadas S.M., Vilches T.N., Zhang K., Wells C.R., Shoukat A., Singer B.H., Meyers L.A., Neuzil K.M., Langley J.M., Fitzpatrick M.C., Galvani A.P. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States // *medRxiv [Preprint]*. 2021. Vol. 2. P.2020.11.27.20240051. doi: 10.1101/2020.11.27.20240051. Update in: *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol.16 №73(12) P.2257-2264.
- Nordström P., Ballin M., Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden // *Lancet*. 2022. Vol. 26 № 399 (10327). P.814-823. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00089-7.
- Beeraka N.M., Sukocheva O.A., Lukina E., Liu J., Fan R. Development of antibody resistance in emerging mutant strains of SARS CoV-2: Impediment for COVID-19 vaccines // *Reviews in Medical Virology*. 2022. P.13:e2346. Epub ahead of print. doi: 10.1002/rmv.2346.
- Lee C.J., Woo W., Kim A.Y., Yon D.K., Lee S.W., Koyanagi A. Clinical manifestations of COVID-19 breakthrough infections: A systematic review and meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2022. Vol.94. № 9. P.4234 – 4245. doi: 10.1002/jmv.27871
- Stepanova M., Lam B., Younossi E., Felix S., Ziayee M., Price J. et al. The impact of variants and vaccination on the mortality and resource utilization of hospitalized patients with COVID-19 // *BMC Infect. Dis.* 2022. Vol.22 P.702. doi: 10.1186/s12879-022-07657-z
- Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., McGowan L.D., François R., Grolemond G., Hayes A., Henry L., Hester J., Kuhn M., Pedersen T.L., Miller E., Bache S.M., Müller K., Ooms J., Robinson D., Seidel D.P., Spinu V., Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the tidyverse // *Journal of Open Source Software*. 2019. Vol. 4 № 43. P.1686. doi:10.21105/joss.01686
- Trajman A., Lachapelle-Chisholm S., Zikos T., Werneck G.L., Benedetti A. Efficacy and effectiveness of SARS-CoV-2 vaccines for death prevention: A protocol for a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2022. Vol. 17 № 7 P.e0265414. doi: 10.1371/journal.pone.0265414
- Rodrigues C.M.C., Plotkin S.A. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives // *Frontiers Microbiology*. 2020. Vol. 14 № 11. P.1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526.
- Stokel-Walker C. What do we know about covid vaccines and preventing transmission? // *BMJ*. 2022. Vol. 376. P.o298 doi:10.1136/bmj.o298
- Semenzato L., Botton J., Baricault B., Deloumeaux J., Joachim C., Sylvestre E. et al. Vaccine effectiveness against severe COVID-19 outcomes within the French overseas territories: A cohort study of 2-doses vaccinated individuals matched to unvaccinated ones followed up until September 2021 and based on the National Health Data System // *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17 № 9. doi: 10.1371/journal.pone.0274309
- Palmieri L., Florida M., Giuliano M., Tiple D., Lo Noce C., Meli P. et al. Clinical characteristics of SARS-CoV-2 fully-vaccinated patients dying with COVID-19 in Italy // *Clin. Microbiol. Infect.* 2022. Vol. 28 № 6 P.890 – 892. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.024
- Fatima S., Zafar A., Afzal H., Ejaz T., Shamim S., Saleemi S. et al. COVID-19 infection among vaccinated and unvaccinated: Does it make any difference? // *PLoS One*. 2022. Vol. 17 № 7 P.e0270485. doi: 10.1371/journal.pone.0270485
- Vokó Z., Kiss Z., Surján G., Surján O., Barcza Z., Pályi B. et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2022. Vol. 28 № 3. P.398 – 404. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.011
- Vokó Z., Kiss Z., Surján G., Surján O., Barcza Z., Wittmann I. Effectiveness and Waning of Protection With Different SARS-CoV-2 Primary and Booster Vaccines During the Delta Pandemic Wave in 2021 in Hungary (HUN-VE 3 Study) // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13 P.919408. doi: 10.3389/fimmu.2022.919408

17. AlQahtani M., Du X., Bhattacharyya S., Alawadi A., Al Mahmeed H., Al Sayed J. et al. Post-vaccination outcomes in association with four COVID-19 vaccines in the Kingdom of Bahrain // Sci. Rep. 2022. Vol. 12. P.9236. doi: 10.1038/s41598-022-12543-4

18. Scutt G, Cross M, Waxman D. Theoretically quantifying the direct and indirect benefits of vaccination against SARS-CoV-2 in terms of avoided deaths. Sci. Rep. 2022. Vol. 12 P.8833. doi: 10.1038/s41598-022-12591-w

Авторский коллектив:

Стома Игорь Олегович — ректор Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: igor.stoma@gsmu.by

Корсак Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета; e-mail: katsiaryna.korsak@gsmu.by

Воропаев Евгений Викторович — проректор по научной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; e-mail: voropaev.evgenii@gsmu.by

Осипкина Ольга Викторовна — заведующий НИЛ Гомельского государственного медицинского университета; e-mail: olga.osipkina@gsmu.by

Ковалев Алексей Алексеевич — инженер-программист отдела науки и научно-методической информации Гомельского государственного медицинского университета; e-mail: aleksey.kovalev@gsmu.by

Тумаш Оксана Леонидовна — доцент кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; e-mail: tumash_ox@gsmu.by

Редько Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, проректор по лечебной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; e-mail: dmitriy.redko@gsmu.by



ВЛИЯНИЕ РЕАКТИВАЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6 НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПЕРИОДА ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Т.В. Антонова¹, М.С. Ножкин¹, О.Е. Побегалова¹, О.В. Горчакова¹, Н.В. Сабадаш¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies

T.V. Antonova¹, M.S. Nozhkin¹, O.E. Pobegalova¹, O.V. Gorchakova¹, N.V. Sabadash¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние реактивации инфекций цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего посттрансплантационного периода у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 339 онкогематологических пациентов, которым выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и выявлены маркеры инфицированности цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа (специфические IgG методом иммуноферментного анализа). У реципиентов в ранний период (до 100-го дня) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток исследовали дезоксирибонуклеиновую кислоту вирусов в крови и биологических материалах (полимеразная цепная реакция).

Результаты. Реактивация инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток обнаружена у 177 пациентов (52,2%), из них цитомегаловирусной инфекции — у 23%, вируса герпеса человека 6 типа — у 17,4% и сочетанная инфекция — у 11,6% реципиентов. Дезоксирибонуклеиновую кислоту цитомегаловируса преимущественно обнаруживали в крови, дезоксирибонуклеиновую кислоту вируса герпеса человека 6 типа чаще выявляли в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта и костном мозге. Из 99 пациентов с реактивацией вируса герпеса человека 6 типа в 40% случаев была сочетанная реактивация цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа. В этой группе пациентов значимо чаще регистрировали манифестацию инфекций.

Из осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток чаще фебрильная нейтропения была выявлена у пациентов с CMV-инфекцией, сепсис и гипопункцию трансплантата чаще диагностировали при реактивации вируса герпеса человека 6 типа, преимущественно сочетанной инфекции цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа.

Abstract

Objective. To assess the impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early post-transplant period in patients with hematologic malignancies.

Materials. Retrospective analysis of medical records of 339 patients with hematologic malignancies who received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) was performed, and markers of CMV and HHV-6 infections were detected (specific IgG, EIA). Blood and other materials from HSCT recipients were tested (PCR) for viral DNA in early post-transplant period (up to Day 100).

Results. Reactivation of viral infections after HSCT was discovered in 177 patients (52,2%): CMV-infection was detected in 23%, HHV-6 in 17,4%, CMV+HHV-6 in 11,6% of HSCT recipients. CMV DNA was predominantly identified in blood, while HHV-6 DNA was more frequently discovered in GIT mucosa and bone marrow. 40% of 99 patients with HHV-6 reactivation had concomitant CMV+HHV-6 reactivation. In this group, the clinical manifestation of infections was registered significantly more frequently.

Febrile neutropenia was more frequent in HSCT recipients with CMV reactivation, sepsis and graft hypofunction were diagnosed more frequently in presence of HHV-6 and predominantly HHV-6+CMV infections.

The direct correlation (using Spearman's method) between CMV and HHV-6 reactivation and terms of leukopoiesis recovery, engraftment terms, and transplant hypofunction was revealed. An impact of herpetic infections reactivation on the graft hypofunction and late recovery of leukopoiesis was confirmed using the logistic regression; its impact on the chimerism was revealed. In 72% of cases, the graft failure in early post-transplant period occurred in patients with herpetic infections reactivation.

Conclusion. HHV-6 and CMV reactivation in the early period after HSCT correlates with terms of leukopoiesis recovery, contributes to development of complications, and is an additional factor aggravating the course of the post-transplant period.

Установлена прямая корреляционная связь (метод Спирмена) между реактивацией цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6 типа и сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, сроками приживления трансплантата и его гипофункцией. Методом логистической регрессии подтверждено влияние реактивации герпетических инфекций на гипофункцию трансплантата и поздние сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения; выявлено влияние на отсутствие химеризма. В 72 % случаев у пациентов с реактивацией герпетических инфекций произошло отторжение трансплантата в ранний период после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Заключение. Реактивация инфекций вируса герпеса человека 6 типа и цитомегаловируса в ранний период после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток коррелирует со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, участвует в развитии осложнений и служит дополнительным фактором,отягощающим течение посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: реактивация цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6 типа, вируса герпеса человека 6 типа и цитомегаловируса, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ранний посттрансплантационный период, онкогематология.

Введение

Онкогематологические заболевания являются одной из серьезных проблем здравоохранения. В Российской Федерации отмечается ежегодный прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями лимфоидной и кроветворной ткани, который за период с 2010 по 2020 г. составил 23%. Доля этой патологии от числа всех выявленных злокачественных новообразований увеличилась с 5,0% в 2020 г. до 5,7% в 2021 г. Анализ результатов оказания медицинской помощи за последнее десятилетие выявил тенденцию к снижению летальности в этой когорте пациентов [1, 2]. Достижения в лечении онкогематологических пациентов в большой степени связаны с масштабным применением метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). F. Pechi et al. (2022) [3] по результатам обзора 97 источников оценивают ТГСК как «спасительный потенциал» для пациентов и как ведущий метод в лечении онкогематологических заболеваний. В то же время накопленный опыт применения ТГСК ассоциируется с тяжелыми осложнениями и смертностью, что имеет многофакторный характер. Общепризнанной причиной неблагоприятного исхода ТГСК являются инфекционные осложнения. При ретроспективном анализе результатов применения алло-ТГСК у 114 491 пациентов с лейкозами (летальность — 48,6%) инфекционные осложнения в ранний период после ТГСК составили 22–30%

Key words: CMV, HHV-6, HHV-6+CMV reactivation, hematopoietic stem cell transplantation, early post-transplant period, hematologic malignancies.

случаев: причинами были бактериальные (14,7%), грибковые (10,6%) и вирусные (9,2%) инфекции, в 54% случаев установить этиологию инфекции не удалось [4].

Несмотря на увеличивающийся объем исследований, взаимосвязь между вирусными инфекциями и алло-ТГСК остается предметом дискуссий. В обзоре С. Annaloro et al. (2021) [5], основанном на анализе 239 источников, представлены разные варианты влияния вирусных инфекций на результаты ТГСК. Не вызывает сомнения, что у большинства реципиентов гемопоэтических стволовых клеток имеется высокий риск заболеваемости (реактивации) и неблагоприятных последствий вирусных инфекций. Существенный фактор — это отсутствие или ограниченные возможности противовирусной терапии. В то же время известно, что вирусы могут влиять на иммунологическое восстановление после ТГСК, возможно, препятствуя контролю основного заболевания и развитию реакции «Трансплантат против хозяина» (РТПХ). Эти положения подтверждаются при цитомегаловирусной (ЦМВ)-инфекции, например, выявленной тенденцией к снижению риска рецидива лейкоза у пациентов с реактивацией ЦМВ в раннем периоде после алло-ТГСК [6, 7].

Для клинической практики, бесспорно, имеет значение повышенный риск неприживления трансплантата, развитие РТПХ и других посттрансплантационных осложнений, ассоциированных

с реактивацией вирусов у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [8]. Реактивация ЦМВ и вируса простого герпеса после алло-ТГСК служит фактором риска развития тяжелых бактериальных осложнений [9], которые значимо влияют на раннюю летальность после ТГСК [10].

Среди вирусных осложнений ТГСК лидирующее положение занимает ЦМВ-инфекция. В среднем частота реактивации этой инфекции после алло-ТГСК составляет 37%, после ауто-ТГСК — 12% [11]. По данным мета-регрессионного анализа установлено, что ЦМВ-инфекция, выявленная с помощью ПЦР-мониторинга, была достоверно связана с повышенным риском общей и безрецидивной смертности [12]. На результаты ТГСК существенное влияние оказывает серологический статус реципиента по ЦМВ-инфекции, при этом влияние серологического статуса донора у ЦМВ-серопозитивных реципиентов остается спорным. Анализ влияния ЦМВ-статуса донора на большую когорту пациентов (7018 человек) показал, что для серопозитивного пациента предпочтительным может быть серопозитивный донор [13]. В ряде исследований доказана часто встречающаяся и клинически значимая ассоциация ЦМВ с другими вирусами (например, Эпштейна — Барр), ухудшающая прогноз после ТГСК [14, 15].

Все большее внимание привлекает другой представитель герпес-вирусов — вирус герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6). По данным ряда исследований, реактивация ВГЧ-6 после ТГСК наблюдается в 40 — 50% случаях, что требует уточнения, так как реципиенты гемопоэтических стволовых клеток относительно редко обследуются на инфицированность этим вирусом. Реактивация ВГЧ-6 проявляется как бессимптомной виремией, так и поражением различных органов. Основную группу риска представляют пациенты детского возраста и реципиенты стволовых клеток пуповинной крови [16]. По результатам обследования 273 онкогематологических пациентов ДНК ВГЧ-6 и связанные с этим клинические симптомы выявлены лишь у 26 (9,5%), в основном, при ауто-ТГСК [17]. При обследовании 689 взрослых реципиентов алло-ТГСК в 13% случаев была обнаружена ДНК ВГЧ-6, при этом высокая вирусная нагрузка выявлена у 5,5% пациентов, клинические проявления инфекции — в 7,7% случаев [18]. Есть свидетельства связи высокой концентрации ДНК ВГЧ-6 в плазме крови с манифестацией инфекции, в том числе с тяжелыми её проявлениями — высоким риском развития энцефалита [19].

В единичных исследованиях обсуждается сочетанная реактивация ВГЧ-6 и ЦМВ после ТГСК, причем авторы подтверждают связь между реактивацией ВГЧ-6 и повышенным риском реактивации ЦМВ, особенно при высоком уровне виремии

ВГЧ-6 [20]. Это положение было ранее установлено при анализе вирусного статуса 72 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Исследователи выявили в 62,5% случаев ДНК ВГЧ-6 на 14-й (7 — 63) день после алло-ТГСК, позже у 65,3% пациентов была обнаружена антигенемия ЦМВ. Репликация 2 вирусов была зарегистрирована у 52,8% пациентов, именно в этой группе чаще имела место манифестация герпетических инфекций [21].

Нерешенным вопросом остается эффективность терапии при реактивации герпес-вирусных инфекций у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток. Более благоприятная ситуация складывается в отношении ЦМВ-инфекции, против возбудителя которой разработан ряд противовирусных препаратов, а также внедряются в практику методы иммунотерапии с использованием сенсibilизированных к вирусу Т-лимфоцитов [5]. В то же время отсутствуют препараты, одобренные для лечения инфекции, вызванной ВГЧ-6 [8], продолжается поиск эффективных стратегий терапии в отношении данного возбудителя.

Цель исследования — оценить влияние реактивации инфекций ЦМВ и ВГЧ-6 на течение раннего посттрансплантационного периода у онкогематологических пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезни онкогематологических пациентов, которым проведена ТГСК в клинике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (ПСПбГМУ) им. И.П. Павлова в периоды с 2014 по 2016 г. и с 2018 по 2019 г. Всего проанализированы 339 историй болезни взрослых реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, у которых выявлена инфицированность ЦМВ и ВГЧ-6. Перед проведением ТГСК пациенты были обследованы методом ИФА, при этом IgG (редко и IgM) к ЦМВ выявлены у 231 больных и IgG к ВГЧ-6 — у 64 человек. В 44 случаях обследование на герпетические инфекции до трансплантации не проведено, но обнаружена реактивация инфекций в посттрансплантационном периоде. Из 339 человек, включенных в исследование, 306 (90,3%) получили профилактику препаратом ацикловир. При наблюдении за реципиентами оценивали реактивацию инфекций по наличию ДНК ЦМВ и/или ДНК ВГЧ-6 (методом ПЦР) на ранних сроках (до 100-го дня) после ТГСК. Учитывали темпы восстановления лейкоцитарного кроветворения, клинические проявления инфекций и осложнения ТГСК.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistic 23.0. Для оценки частоты осложне-

ний использовали точный критерий Фишера для малых выборок (различия считали достоверными при $F \geq 2,310$, соответственно $p \leq 0,05$).

Потенциальные факторы, влияющие на реактивацию инфекций, оценивали методом регрессии Кокса; связь реактивации инфекций и характеристик посттрансплантационного периода — по результатам корреляционного анализа Спирмена и автоматического линейного моделирования.

Результаты исследования и обсуждение

В исследование включены 339 онкогематологических пациентов, которым выполнена ТГСК, из них 189 (56%) мужчин и 150 (44%) женщин. Средний возраст составил 36,8 (16–73) лет. Структура заболеваний: острый миелобластный лейкоз — 153 (45,1%) пациента, острый лимфобластный лейкоз — 79 (23,3%), хронический миелобластный лейкоз — 26 (7,7%), миелодиспластический синдром — 25 (7,3%), лимфома Ходжкина — 25 (7,4%), неходжкинская лимфома — 18 (5,4%), хронический лимфобластный лейкоз — 7 (2,1%), множественная миелома — 6 (1,7%) больных. Перед ТГСК большинство больных (72,8%, 247 чел.), находились в ремиссии, 28 пациентов (8,2%) — в стадии стабилизации заболевания. Стадии прогрессирования заболевания зарегистрирована у 41 больного (12%), у 23 пациентов (7%) оценить стадию не удалось.

В большинстве случаев (60,1%, 204 чел.) при подборе доноров отмечалась полная совместимость с реципиентом, частичная совместимость реципиента и донора обнаружена у 135 человек (39,9%).

Преимущественно применялась алло-ТГСК — у 243 пациентов (71,7%), гаплоидентичная ТГСК (гапло-ТГСК) — у 96 (28,3%) больных.

Миелоаблативный режим кондиционирования был использован у 203 пациентов (59,8%), немиело-

аблативный — у 132 (38,9%), в 4 случаях (1,3%) кондиционирование не проводилось.

После ТГСК восстановление лейкоцитарного кроветворения отмечено у 81,1% пациентов в среднем на 46-й (16–124) день. Донорский химеризм выявлен в 82,3% случаев в среднем на 24-й (5–380) день.

В ранний посттрансплантационный период ДНК ЦМВ и/или ВГЧ-6 были обнаружены в разных биологических материалах у 177 пациентов (52,2%), что свидетельствовало о реактивации инфекции. Как видно из данных таблицы 1, ДНК HHV-6 достоверно чаще выявляли в костном мозге, слизистых оболочках ЖКТ и глотки в сравнении с ДНК ЦМВ. При этом ДНК ЦМВ в большинстве случаев обнаруживали в крови пациентов.

Реактивация ЦМВ-инфекции выявлена у 78 (23%) из 339 пациентов, реактивация HHV-6 отмечена у 59 пациентов (17,4%), у 40 пациентов (11,8%) установлена реактивация двух вирусов — сочетанная ЦМВ + ВГЧ-6, что подтверждено обнаружением ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 (рис.).

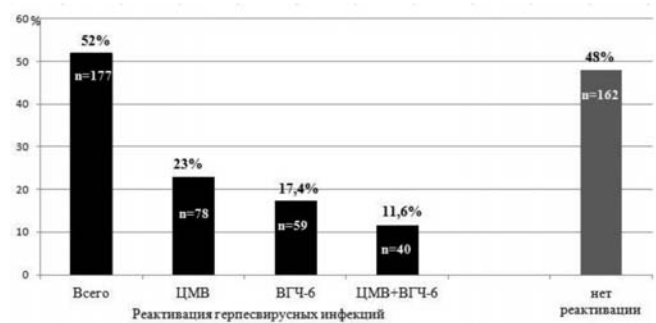


Рис. Частота реактивации ЦМВ, ВГЧ-6 и сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 в ранний период после ТГСК

Таблица 1

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 в биологических материалах пациентов (n=177) в период до 100-го дня после ТГСК

Биоматериал	Число образцов, положительных на ДНК вирусов		F (критерий Фишера)
	ЦМВ	ВГЧ-6	
Кровь	85	13	9,524*
Слизистая оболочка глотки	1	9	3,150*
Костный мозг	8	26	3,947*
Бронхоальвеолярный лаваж	7	11	1,343
Моча	4	4	0,236
Слизистые оболочки ЖКТ	12	36	4,640*
Печень	0	1	0,000
Спинномозговая жидкость	1	1	0,155

* — различия значимы $p < 0,05$.

В настоящее время установлено, что при реактивации ВГЧ-6 после ТГСК повышается риск реактивации ЦМВ [20]. Реактивация двух герпес-вирусных инфекций (ЦМВ + ВГЧ-6) в ранний посттрансплантационный период представляет интерес, так как ограниченное число наблюдений не позволяет судить о распространенности сочетанной инфекции и ее влиянии на посттрансплантационный период. В нашем исследовании из 99 пациентов, у которых обнаружена ДНК ВГЧ-6, в 40% случаев выявлена реактивация ЦМВ, что согласуется с результатами, полученными китайскими исследователями, которые диагностировали сочетанную инфекцию ЦМВ + ВГЧ-6 у 52,8% реципиентов гемопоэтических стволовых клеток [21].

Как видно из данных таблицы 2, при сочетанной инфекции, как и при моноинфекции ВГЧ-6, значимо чаще обнаруживали ДНК ВГЧ-6 в кост-

ном мозге и слизистых оболочках ЖКТ, в то же время ДНК ЦМВ преимущественно выявлена в крови. В 85% (34 чел.) оба вируса обнаруживали в нескольких биологических материалах.

Выявление ДНК ЦМВ и ВГЧ-6 в биологических жидкостях и различных тканях предполагает развитие соответствующих клинических проявлений герпетических инфекций, которые осложняют течение посттрансплантационного периода. Клинические варианты ЦМВ и ВГЧ-6 инфекций после ТГСК приведены в таблице 3.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о преобладании бессимптомной реактивации (антигенемии) ЦМВ-инфекции. Манифестация сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 встречалась достоверно чаще, чем моноинфекций ($p < 0,05$). В этой группе пациентов преобладали воспалительные заболевания ЖКТ и пневмонии.

Таблица 2

Результаты обнаружения ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 у реципиентов ТГСК (n=40) в биологических материалах при сочетанной инфекции ЦМВ+ ВГЧ-6

Биоматериал	Число образцов, положительных на ДНК вирусов		F (критерий Фишера)
	ДНК ЦМВ	ДНК ВГЧ-6	
Кровь	25	4	5,273*
Бронхоальвеолярный лаваж	5	9	1,185
Слизистая оболочка глотки	0	1	0,000
Костный мозг	4	14	2,782*
Слизистые оболочки ЖКТ	9	20	2,607*
Моча	2	1	0,595
Спинномозговая жидкость	1	1	0,000

* — различия значимы $p < 0,05$.

Таблица 3

Клинические варианты герпетических инфекций как осложнения раннего посттрансплантационного периода

Осложнения	Число пациентов с реактивацией герпетических инфекций			F
	ЦМВ (1) n = 78	ВГЧ-6 (2) n = 59	ЦМВ + ВГЧ-6 (3) n = 40	
Манифестация инфекции	9	23	38	1 – 2 = 2,809* 1 – 3 = 10,279* 2 – 3 = 6,381*
Гастроэнтерит, колит	5	17	20	1 – 2 = 3,599* 1 – 3 = 5,445* 2 – 3 = 2,139
Пневмония	2	2	14	1 – 2 = 0,272 1 – 3 = 4,844* 2 – 3 = 4,370*
Геморрагический цистит	2	4	3	1 – 2 = 1,182 1 – 3 = 0,132 2 – 3 = 1,188
Энцефалит	0	0	1	1 – 2 = 0,000 1 – 3 = 0,000 2 – 3 = 0,000

* — различия значимы $p < 0,05$.

Кроме того, выявлен случай энцефалита, который рассматривают как наиболее тяжелый вариант инфекции-ВГЧ-6 [19].

Мы проанализировали связь других частых осложнений ТГСК с реактивацией герпетических инфекций (табл. 4).

Как видно из данных таблицы 4, большинство проанализированных осложнений встречались с одинаковой частотой при реактивации как моно-, так и сочетанных инфекций. Между тем фебрильная нейтропения чаще осложняла течение пост-трансплантационного периода у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с реактивацией ЦМВ-инфекции (моно- и сочетанной — 76%). Гипофункцию трансплантата у пациентов с герпетичес-

кими инфекциями чаще обнаруживали при ВГЧ-6 моно- и сочетанной инфекции (68% — 40/59). При герпетических инфекциях у 47 пациентов развился сепсис, из них в 31 случае (66%) также при реактивации моно- и сочетанной инфекции ВГЧ-6.

У пациентов с реактивацией герпетических инфекций отторжение трансплантата выявлено существенно чаще — в 72% от всех случаев отторжения трансплантата в ранний период после ТГСК.

Реактивация ЦМВ и ВГЧ-6 инфекций после ТГСК в среднем происходила на 36-й (5–95) день после ТГСК. Для определения потенциальных факторов риска реактивации ЦМВ и ВГЧ-6 проведен анализ с использованием регрессии Кокса (табл. 5).

Таблица 4

Связь ранних осложнений ТГСК с реактивацией герпетических инфекций

Осложнения	Число пациентов с реактивацией герпетических инфекций			F
	ЦМВ (1) n = 78	ВГЧ-6 (2) n = 59	ЦМВ + ВГЧ-6 (3) n = 40	
Геморрагический синдром	6	8	9	1–2 = 1,267 1–3 = 1,250 2–3 = 0,067
Гепатит токсический	10	2	2	1–2 = 1,976 1–3 = 1,976 2–3 = 0,163
Фебрильная нейтропения	57	28	33	1–2 = 2,883* 1–3 = 3,0478 2–3 = 0,021
Сепсис	16	12	19	1–2 = 0,290 1–3 = 1,250 2–3 = 2,988*
Мукозит	48	27	33	1–2 = 1,498 1–3 = 1,369 2–3 = 0,186
Панцитопения	30	21	19	1–2 = 1,170 1–3 = 1,171 2–3 = 1,072
Гипофункция трансплантата	19	22	18	1–2 = 2,008 1–3 = 0,484 2–3 = 1,484

* — различия значимы $p < 0,05$.

Таблица 5

Оценка факторов риска реактивации ЦМВ-инфекции методом регрессии Кокса

Фактор	Число пациентов	Значение (Exp(B))	p
Миелоаблативный режим кондиционирования	159	1,003	0,992
Отсутствие ремиссии перед ТГСК	26	1,273	0,062
Частичная совместимость донора и реципиента	97	1,043	0,912
Сроки наступления химеризма после ТГСК	227	0,998	0,992
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	213	10,005	0,003*

* — достоверные значения $p < 0,05$.

Потенциальным фактором, значимо влияющим на реактивацию ЦМВ-инфекции в раннем посттрансплантационном периоде, были сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,05$). Оценка факторов риска реактивации ВГЧ-6 и сочетанной инфекции ЦМВ + ВГЧ-6 (регрессия Кок-

са) не позволила установить значимого влияния ни одного из включенных в анализ факторов ($p > 0,05$).

Для оценки связи реактивации герпетических инфекций с характеристиками и осложнениями посттрансплантационного периода использовали корреляционный анализ Спирмена (табл. 6 – 8).

Таблица 6

**Связь реактивации ЦМВ с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ЦМВ	Сроки приживления трансплантата	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ЦМВ	Коэффициент корреляции	1,000	0,299*	-0,136	0,171
	Значимость		0,015	0,617	0,176
	n	78	66	16	64
Сроки приживления	Коэффициент корреляции	0,299*	1,000	-0,101	0,624**
	Значимость	0,015		0,721	0,000
	n	66	66	15	63
Гипофункция	Коэффициент корреляции	-0,136	-0,101	1,000	-0,039
	Значимость	0,617	0,721		0,905
	n	16	15	19	12
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,171	0,624**	-0,039	1,000
	Значимость	0,176	0,000	0,905	
	n	64	63	12	64

* — значимость $p < 0,05$; ** — значимость $p < 0,01$.

Таблица 7

**Связь реактивации ВГЧ-6 с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ВГЧ-6	Сроки приживления трансплантата	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ВГЧ-6	Коэффициент корреляции	1,000	-0,004	-0,120	0,341*
	Значимость		0,978	0,658	0,039
	n	59	43	16	37
Сроки приживления трансплантата	Коэффициент корреляции	-0,004	1,000	0,540*	0,326*
	Значимость	0,978		0,046	0,049
	n	43	43	14	37
Гипофункция трансплантата	Коэффициент корреляции	-0,120	0,540*	1,000	0,188
	Значимость	0,658	0,046		0,580
	n	16	14	22	11
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,341*	0,326*	0,188	1,000
	Значимость	0,039	0,049	0,580	
	n	37	37	11	37

* — значимость $p < 0,05$.

Таблица 8

**Связь реактивации ЦМВ+ВГЧ-6 с характеристиками посттрансплантационного периода
(корреляционный анализ Спирмена)**

Показатель		ЦМВ + ВГЧ-6	Сроки приживления	Гипофункция	Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения
ЦМВ + ВГЧ-6	Коэффициент корреляции	1,000	0,208	0,791	0,391**
	Значимость		0,161	0,073	0,009
	n	40	37	11	34
Сроки приживления	Коэффициент корреляции	0,208	1,000	-0,255	0,208
	Значимость	0,161		0,449	0,180
	n	37	37	11	33
Гипофункция	Коэффициент корреляции	-0,531	-0,255	1,000	0,083
	Значимость	0,073	0,449		0,893
	n	11	11	18	10
Сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения	Коэффициент корреляции	0,391**	0,208	-0,083	1,000
	Значимость	0,009	0,083	0,893	
	n	34	33	10	34

** — значимость $p < 0,01$.

В таблице 6 приведены данные о прямой корреляционной связи между реактивацией ЦМВ-инфекции и сроками приживления трансплантата ($p < 0,05$), сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,01$).

Из данных таблицы 7 следует, что имеется прямая корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6 и сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,05$). Кроме того, прослеживаются прямые связи сроков восстановления лейкоцитарного кроветворения со сроками приживления и гипофункцией трансплантата ($p < 0,05$). Частое обнаружение ДНК ВГЧ-6 в костном мозге, возможно, оказывает влияние на гипофункцию и сроки приживления трансплантата.

При реактивации сочетанной ЦМВ + ВГЧ-6 инфекции также имеется прямая корреляционная связь со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения ($p < 0,01$). Ранее A. Quintela et al. [16] показано, что инфекция ВГЧ-6 в период до 6 месяцев после алло-ТГСК приводит к задержке восстановления CD8 + Т-клеток, что сопровождается худшим исходом. Возможно, выявленное нами увеличение сроков восстановления лейкоцитарного кроветворения у пациентов с реактивацией ВГЧ-6 может способствовать развитию тяжелых бактериальных осложнений (сепсиса).

Для оценки влияния реактивации герпетических инфекций на течение раннего посттрансплантационного периода был проведен анализ с построением модели логистической регрессии. В итоговой модели реактивация герпетических ин-

фекций ($n = 177$) статистически значимо оказала влияние на факт отсутствия химеризма (ОШ 4,616 [95% ДИ (2,155; 9,889) $p = 0,001$]), развитие гипофункции трансплантата (ОШ 2,470 [95% ДИ (1,370; 4,452) $p = 0,003$]), на восстановление лейкоцитарного кроветворения после 30-го дня ТГСК (ОШ 2,768 [95% ДИ (1,147; 6,678) $p = 0,023$]).

Заключение

Анализ течения раннего периода (до 100-го дня) после ТГСК у 339 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с признаками инфицированности ЦМВ и ВГЧ-6 подтверждает высокий риск реактивации герпес-вирусных инфекций — в 52,2% случаев (177 пациентов). О реактивации инфекций свидетельствовало обнаружение ДНК ЦМВ и ДНК ВГЧ-6 в различных биологических материалах реципиентов. Если ЦМВ существенно чаще обнаруживали в крови, то HHV-6 — в слизистых оболочках ЖКТ и костном мозге. Обращает на себя внимание частое выявление реактивации ВГЧ-6 — у 99 пациентов, причем в 40 случаях имел место сочетанный процесс ЦМВ + ВГЧ-6, при котором чаще, чем при моноинфекциях, регистрировали клинические проявления.

Осложнения ТГСК у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток с реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 преимущественно не имели различий. Однако чаще фебрильная нейтропения была выявлена у пациентов с ЦМВ-инфекцией, сепсис и гипофункцию трансплантата чаще диагностировали при реактивации ВГЧ-6, преимущественно сочетанной ЦМВ + ВГЧ-6-инфекции.

Установлена прямая корреляционная связь между реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, а также сроками приживления трансплантата и его гипофункцией. Кроме того, методом логистической регрессии у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток подтверждено влияние реактивации герпетических инфекций на факт отсутствия химеризма, развитие гипофункции трансплантата и поздние сроки восстановления лейкоцитарного кроветворения. У пациентов с реактивацией ЦМВ и ВГЧ-6 отторжение трансплантата в ранний период после ТГСК встречается существенно чаще — в 72% от всех случаев.

Таким образом, реактивация ВГЧ-6 и ЦМВ в ранний период после ТГСК коррелирует со сроками восстановления лейкоцитарного кроветворения, участвует в развитии осложнений и служит дополнительным фактором, отягощающими течение посттрансплантационного периода.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают, что потенциальные и явные конфликты интересов отсутствуют.

Литература

- Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
- Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. — 239 с.
- Pechi F, Dekker L, Pagliaro A, et al. Cellular composition and function of the bone marrow niche after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2022 Sep; 57 (9):1357-1364
- Styczynski J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections, and associated factors. *Bone Marrow Transplant*. 2020Jan;55(1):126-136.
- Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. *Frontiers in immunology*. 2021 Jan; 11: 1-23
- Дмитрова, А.А. Цитомегаловирусная инфекция при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: основное клиническое значение и определения / А.А. Дмитрова [и др.] // *Трансплантология*. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 210 — 225.
- Ширияев, С.Н. Факторы риска реактивации цитомегаловирусной инфекции у детей и подростков после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / С.Н. Ширияев [и др.] // *Онкогематология*. — 2014. — № 2. — С. 45 — 52
- Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2021 May; 24(8): 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027> (дата обращения 14.11.2022)
- Аверьянова, М.Ю. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска / М.Ю. Аверьянова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 35.
- Осипов, Ю.С. Инфекционные осложнения после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей высокого риска: опыт одного центра / Ю.С. Осипов [и др.] // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019. — Т.12, № 4. — С. 46 — 55..
- Styczynski J. Who is a patient at risk of CMV recurrence: a review of current scientific data with an emphasis on hematopoietic cell transplantation. *Infectious diseases dispensary*. 2018 Mar; 7 (1):1-16.
- Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Am J Transplant*. 2019;19(9):2479-2494.
- Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood*. 2003; 102(13): 4255 — 4260.
- Anderson-Smith S, Baker ER, Hirji I. Indicators of coinfection and data on clinical outcomes of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients after transplantation: a systematic review of the literature. *Transplantation infect Dis*. December. 2020; 22(6): e13396. <https://doi.org/10.1111/tid.13396> (дата обращения 14.11.2022)
- Zhou JR, Shi DY, Wei R, et al. Co-Reactivation of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Was Associated With Poor Prognosis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in immunology*. 2021 Feb; 11, 620891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620891> (дата обращения 14.11.2022)
- Quintela A, Escouret V, Roux S, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral concomitant infections and T-cell repair patterns. *J Infect*. 2016 Feb; 72(2):214-22.
- Лобанова, Т.И. Герпес-вирусные инфекции 6-го типа у больных с заболеваниями системы крови при проведении химиотерапии и после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток / Т.И. Лобанова [и др.] // *Гематология и трансфузиология*. — 2017. — Т. 62, № 4. — С. 211 — 217.
- Berneking L, Both A, Langebrake C, et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transplant infectious disease*. 2022 Jun; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836> (дата обращения 14.11.2022)
- Ogata M, Sato T, Kadota J, et al. Reactivation of human herpes virus 6 (HHV-6) and encephalitis HHV-6 after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective study. *Clinical Infectious dis*. 2013 Sep; 57(5):671-81.
- Zerr DM, Beck M, Delaney S, et al. HHV-6 reactivation and related consequences after hematopoietic cell transplantation. *Biol Bone marrow transplantation*. 2012 Nov; 18 (11):1700-8.
- Wang LR, Don LJ, Lu DP. Prevalence of human herpes virus-6 in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in correlation with cytomegalovirus infection. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2006 Dec; 14(6):1204-9

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A. O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow, 2021. — 252 p. (In Russian)

2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2019. Moscow, 2020 — 239 p. (In Russian)
3. Pechi F, Dekker L, Pagliaro A, et al. Cellular composition and function of the bone marrow niche after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone marrow transplantation. 2022 Sep; 57 (9):1357-1364
4. Styczyński J, Tridello G, Koster L, et al. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections, and associated factors. Bone Marrow Transplant. 2020Jan;55(1):126-136.
5. Annaloro C, Serpenti F, Saporiti G, et al. Viral Infections in HSCT: Detection, Monitoring, Clinical Management, and Immunologic Implications. Frontiers in immunology. 2021 Jan; 11: 1-23
6. Dmitrova A.A., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A., Savchenko V.G. Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation. 2022;14(2):210-225 (in Russian).
7. Shiriaev S.N., Stancheva N.V., Morozova Y.V., Barkhatov I.M., Averianova M.Yu., Razumova S.V., Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Zubarovskaya L.S., Afanasiev B.V. Oncohematology. 2014;9(2):45-52. (In Russian).
8. Wang X, Patel SA, Haddadin M, Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. Therapeutic advances in infectious disease. 2021 May; 24(8): 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027> (as of 14.11.2022)
9. Averyanova M.Yu., Vavilov V.N., Bondarenko S.N., Uspenskaya O.S., Stancheva N.V., Semenova E.V., Volkova A.G., Smirnov B.I., Baranova I.B., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N., Afanasyev B.V. Journal Infectology. 2013;5(1):35-43. (In Russian).
10. Osipov Yu.S., Bessmeltsev S.S., Salogub G.N., Ivanov V.V., Mikhailov E.S., Zhukova N.A., Chechetkin A.V. Clinical oncohematology. 2019;12(4):406 — 15 (In Russian).
11. Styczynski J. Who is a patient at risk of CMV recurrence: a review of current scientific data with an emphasis on hematopoietic cell transplantation. Infectious diseases dispensary. 2018 Mar; 7 (1):1-16.
12. Giménez E, Torres I, Albert E, et al. Cytomegalovirus (CMV) infection and risk of mortality in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. Am J Transplant. 2019;19(9):2479-2494.
13. Ljungman P, Brand R, Einsele H, et al. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. Blood. 2003; 102(13): 4255-4260.
14. Anderson-Smith S, Baker ER, Hirji I. Indicators of coinfection and data on clinical outcomes of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in patients after transplantation: a systematic review of the literature. Transplantation infect Dis. December. 2020; 22(6): e13396. <https://doi.org/10.1111/tid.13396> (as of 14.11.2022)
15. Zhou JR, Shi DY, Wei R, et al. Co-Reactivation of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Was Associated With Poor Prognosis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. Frontiers in immunology. 2021 Feb; 11, 620891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.620891> (as of 14.11.2022)
16. Quintela A, Escouret V, Roux S, et al. HHV-6 infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: from chromosomal integration to viral concomitant infections and T-cell repair patterns. J Infect. 2016 Feb; 72(2):214-22.
17. Lobanova T.I., Parovichnikova E.N., Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Troitskaya V.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Savchenko V.G. Russian Journal of Hematology and Transfusiology. 2017; 62(4): 211-217. (In Russian).
18. Berneking L, Both A, Langebrake C, et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. Transplant infectious disease. 2022 Jun; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836> (as of 14.11.2022)
19. Ogata M, Sato T, Kadota J, et al. Reactivation of human herpes virus 6 (HHV-6) and encephalitis HHV-6 after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective study. Clinical Infectious dis. 2013 Sep; 57(5):671-81.
20. Zerr DM, Beck M, Delaney S, et al. HHV-6 reactivation and related consequences after hematopoietic cell transplantation. Biol Bone marrow transplantation. 2012 Nov; 18 (11):1700-8.
21. Wang LR, Don LJ, Lu DP. [Prevalence of human herpes virus-6 in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in correlation with cytomegalovirus infection]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2006 Dec; 14(6):1204-9

Сведения об авторах:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovavt28@yandex.ru

Ножкин Михаил Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@yandex.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Сабаш Надежда Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: nsabadash@mail.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru



ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.Ю. Самбялова¹, Т.А. Баирова¹, Т.Л. Манаенкова^{1,2}, А.В. Бельских¹, Ю.К. Плотникова², Л.В. Рычкова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

² Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Иркутск, Россия

Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV

A.Yu. Sambyalova¹, T.A. Bairova¹, T.L. Manaenkova^{1,2}, A.V. Belskikh¹, Yu.K. Plotnikova², L.V. Rychkova¹

¹Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian

²Irkutsk Regional AIDS Centre, Irkutsk, Russia

Резюме

Согласно целям Всемирной организации здравоохранения, среди детей и подростков, живущих с ВИЧ/СПИДом, необходимо достичь 90 % устойчивого вирусологического подавления, что определяет важность оценки распространенности вирусологической неэффективности антиретровирусной терапии.

Цель: определение распространенности вирусологической неэффективности и оценка социальных и клинических факторов, определяющих ее. Среди детей и подростков с разным уровнем вирусной нагрузки ВИЧ провести и оценить терапевтический лекарственный мониторинг.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ медицинских карт 172 детей и подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией в возрасте от 1 до 18 лет, получающих антиретровирусную терапию и находящихся на диспансерном учете в Иркутском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями г. Иркутска. Пациенты разделены на группы в зависимости от уровня вирусной нагрузки: 1 группа — 21 пациент с вирусной нагрузкой (>1000 копий/мл плазмы); 2 группа — 42 пациента с вирусной нагрузкой ($\leq 50 \leq 1000$ копий/мл плазмы); 3 группа — 109 пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки (<50 копий/мл). Всем пациентам проводились стандартные исследования согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей, а также терапевтический лекарственный мониторинг.

Результаты: на фоне проводимой антиретровирусной терапии у 63,4 % (109/172) детей и подростков вирусная нагрузка ВИЧ имела неопределяемые значения в плазме крови. Вместе с тем, у значительного количества пациентов (36,6 %) наблюдалась вирусологическая неэффективность, причем у 21/172 (12,2 %) вирусная нагрузка ВИЧ была выше 1000 копий на мл плазмы крови. Статистически значимые различия получены между пациентами, у которых в анамнезе были изменения схем те-

Abstract

According to the World Health Organization, sustained virological suppression of 90 % should be achieved among children and adolescents living with HIV/AIDS, which makes it important to assess the prevalence of virological failure of antiretroviral therapy.

The aim of this study was to determine the prevalence of virological failure and the clinical factors associated with it, as well as therapeutic drug monitoring in groups divided by the viral load level among children and adolescents with HIV.

Materials and Methods: A retrospective analysis of the medical records of 184 children and adolescents receiving antiretroviral therapy and registered at the Irkutsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Irkutsk, was carried out. The study included 172 children aged 1-18 years with perinatal HIV infection. Patients were divided into groups depending on the level of viral load: group 1 — 21 patients with viral load >1000 copies/ml of plasma, group 2 — 42 patients with viral load 50–1000 copies/ml of plasma, group 3 — 109 patients with undetectable viral load (<50 copies/ml). All patients underwent standard tests in accordance with clinical guidelines for the treatment of HIV infection in children, as well as therapeutic drug monitoring.

Results. Against the background of ongoing antiretroviral therapy, a significant number of patients 21/172 (12,2 %) experienced virological failure. The proportion of children and adolescents with incomplete suppression of HIV replication is 42/172 (24,4 %). Statistically significant differences were obtained by changing the ART regimen ($p=0,031$). In the first group, the proportion of patients who changed the therapy regimen is 7/21 (33,3 %), which is two times less than in the group with a zero viral load of 70/109 (64,2 %). There are differences in the proportion of children and adolescents with zero concentrations of ritonavir and lopinavir ($p=0,020$ and $p=0,012$) in the three compared groups. The distribution of patients with zero concentrations was as follows: for ritonavir in the first group 3/17 (17,6 %), in the second — 8/37

рапии, и теми, у кого схема АРТ не изменялась ($p=0,031$). В первой группе пациентов, не достигших вирусологической эффективности, доля детей и подростков, имевших в анамнезе изменение схемы терапии, составляет 7/21 (33,3 %), что в 2 раза меньше, чем в группе пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой 70/109 (64,2 %). Выявлены статистически значимые различия среди детей и подростков с нулевыми концентрациями ритонавира и лопинавира ($p=0,020$ и $p=0,012$) в 3 сравниваемых группах. Распределение пациентов с нулевыми концентрациями было следующим: по ритонавиру в 1 группе – 3/17 (17,6 %), во 2 группе – 8/37 (21,6 %), в 3 группе – 4/80 (5 %); по лопинавиру – 4/17 (23,5 %), 6/36 (16,7 %), 3/80 (3,8 %) соответственно.

Заключение. Проведенное исследование демонстрирует, что распространенность вирусологической неэффективности среди детей и подростков, получающих антиретровирусную терапию, остается высокой. Для достижения устойчивого вирусологического подавления у детей и подростков, принимающих схему на основе ингибиторов протеазы, необходимо повышать приверженность к терапии. Как один из объективных методов оценки приверженности можно использовать терапевтический лекарственный мониторинг.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, дети, подростки, ВИЧ/СПИД, вирусологическая неэффективность, терапевтический лекарственный мониторинг.

Введение

Пандемия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжается более 40 лет, и в 2020 г., по оценкам Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу UNAIDS, во всем мире живет 1,7 млн детей (в возрасте <15 лет) с ВИЧ-инфекцией [1]. По данным учетных форм государственного статистического наблюдения, к концу 2019 г. в России выявлено более 10 тысяч ВИЧ-инфицированных детей до 15 лет и более 30 тысяч всех детей до 18 лет [2].

Иркутская область является одним из субъектов РФ с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Согласно Информационному бюллетеню «ВИЧ-инфекция в Иркутской области по состоянию на 1 января 2022 года», число детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет 635 человек. Большинство детей заразились перинатальным путем [3].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), все дети с ВИЧ-инфекцией нуждаются в эффективной комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ), позволяющей обеспечить полноценный рост и развитие ребенка, улучшить качество и продолжительность жизни детей и подростков, а также снизить смертность детей с ВИЧ [4]. Эффективность терапии зависит от устойчивого подавления репликации РНК ВИЧ в организме ниже детектируемых значений [5]. Поэтому основной механизм до-

(21,6 %), in the third group – 4/80 (5 %); for lopinavir – 4/17 (23,5 %), 6/36 (16,7 %), 3/80 (3,8 %), respectively.

Conclusion. This study demonstrates that the prevalence of virological failure among children and adolescents receiving ART remains high. To achieve sustained virological suppression in children and adolescents taking a protease inhibitor regimen, adherence to therapy must be increased. As one of the methods for assessing adherence, therapeutic drug monitoring can be used.

Key words: antiretroviral therapy, children, adolescents, HIV/AIDS, virological failure, therapeutic drug monitoring.

стижения эффективности терапии – максимальное и надежное подавление репликации РНК ВИЧ.

Неуспешное применение АРТ приводит к нарастанию репликации РНК ВИЧ и хроническому воспалению, лекарственной резистентности и к неэффективности лечения [6]. Для обеспечения успешной АРТ «золотым стандартом» является анализ вирусной нагрузки методом ПЦР [7]. Показано, что вирусологический мониторинг с определением вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови наиболее надежен, остальные методы исследования, в том числе иммунологический и клинический мониторинг, необходимы для оценки состояния организма на фоне лечения [8].

Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей» (Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, 2020), об эффективности лечения свидетельствуют следующие показатели динамики вирусной нагрузки: снижение более чем на $1 \log^{10}$ через 4 недели лечения; снижение более чем на $3 \log^{10}$ через 12 недель лечения; снижение до неопределяемого уровня (<50 копий/мл плазмы) через 24 недели лечения [9]. Вирусологическая неэффективность определяется как вирусная нагрузка в плазме крови выше 1000 копий/мл на основе двух последовательных измерений вирусной нагрузки [7].

Сообщается, что дети и подростки, получающие АРТ, по сравнению со взрослыми, чаще имеют ви-

русологическую неэффективность из-за быстрого прогрессирования ВИЧ-инфекции и поведенческих особенностей детей и подростков, которые повышают риск неудачного лечения, заболеваемости и смертности [10]. Основными факторами, которые связаны с неэффективностью подавления вирусной нагрузки у детей и подростков, являются плохая приверженность к терапии, развитие нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиретровирусных препаратов (АРВП), лекарственная резистентность. Помимо прямого токсического влияния АРВП на организм, ВИЧ-инфекция за счет хронического воспаления оказывает деструктивное влияние на основные метаболические пути, особенно свободнорадикальные реакции [11, 12]. Поэтому тщательный мониторинг неэффективности терапии и причин, связанных с ней, является обязательным для достижения устойчивой вирусологической супрессии, а также предотвращения лекарственной резистентности и обоснования применения альтернативных схем терапии в будущем.

По полученным в ходе исследования данным, для антиретровирусных препаратов класса ингибиторы протеазы (ИП) и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) уровень вирусной нагрузки у детей коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови [13, 14]. Поэтому использование терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) позволяет объективно оценивать концентрации лекарственного препарата в крови и в то же время помогает предотвратить развитие нежелательных лекарственных реакций. Согласно опубликованным данным, применение безопасных и эффективных доз при АРТ позволяет избежать развития побочных явлений у новорожденных с перинатальной ВИЧ-инфекцией [15, 16].

Помимо своей основной функции — оптимизации дозы лекарственного препарата, ТЛМ также можно использовать в качестве инструмента оценки приверженности к противовирусным препаратам. Однако следует с осторожностью основывать предположения только на уровнях концентраций препаратов в плазме крови, поскольку аномальные концентрации в плазме также могут быть результатом других факторов, таких как изменения в привычках питания, взаимодействие лекарств между собой или изменение моторики желудка [17].

По данным литературы, информация по ТЛМ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) имеет противоречивый характер. По одним данным, для этой группы препаратов ТЛМ обычно не рекомендуется, поскольку взаимосвязь между концентрацией в плазме крови и эффективностью препарата четко не определена, так как

НИОТ в клетках проходят стадию фосфорилирования, после которого они активируются и приобретают противовирусное действие [18]. С другой стороны, продемонстрирована важность поиска адекватных референтных терапевтических концентраций для НИОТ абакавира, зидовудина и ламивудина [19].

Цель исследования — оценить социальные и клинические факторы неэффективности антиретровирусной терапии и провести терапевтический лекарственный мониторинг у детей и подростков, разделенных на группы по уровню вирусной нагрузки ВИЧ.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт 172 ВИЧ-инфицированных детей и подростков в возрасте 1 — 18 лет с января 2019 г. по март 2022 г., получающих медицинскую помощь в Иркутском областном центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (ИОЦ СПИД).

Критериями включения пациентов в исследование являлись следующие:

1. Возраст от 1 до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции с установленным перинатальным путем заражения.
3. Длительность приема одной схемы АРТ не менее 6 месяцев до начала исследования и первого измерения уровня вирусной нагрузки.
4. Наличие информированного согласия родителей (законных представителей) для подростков до 15 лет, согласие подростка старше 15 лет.

В зависимости от уровня вирусной нагрузки, которая была определена у всех пациентов двукратно с интервалом в 6 месяцев, участники исследования были разделены на 3 группы. В первую группу вошел 21 пациент с вирусной нагрузкой (>1000 копий/мл плазмы), во вторую группу — 42 пациента с вирусной нагрузкой ($< 50 < 1000$ копий/мл плазмы), в третью группу — 109 пациентов с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки. Согласно клиническим рекомендациям «ВИЧ-инфекция у детей», все дети и подростки получали стандартные дозировки препаратов на кг/массы тела [9].

Проведена выкопировка данных из медицинских карт пациентов: клинико-анамнестические данные, в том числе рост, вес; показатели вирусной нагрузки; история применения антиретровирусной терапии, успешность и количество изменения схем, продолжительность АРТ (месяцы) и текущая схема АРТ.

На основе антропометрических показателей рассчитан SDS (standart deviation score) индекса массы тела (ИМТ) — коэффициент стандартного

отклонения ИМТ с использованием программных продуктов ВОЗ «Anthro» (для детей в возрасте ≤ 5 лет) и «Anthro-plus» (для детей в возрасте > 5 лет) [20].

Уровни РНК ВИЧ-1 в плазме крови определялись с использованием системы Abbott Real Time HIV-1 (Abbott Molecular, USA) в лаборатории ИОЦ СПИД. Нижний предел обнаружения РНК HIV-1 в плазме крови методом ПЦР составлял 40 копий/мл для образцов объемом 600 мкл.

Концентрации антиретровирусных препаратов измеряли с помощью валидированного метода ВЭЖХ-МС. Образцы крови забирали из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (6% раствор этилендиамин-тетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73) при очередном плановом обследовании пациентов.

Применяли аналитические стандарты ритонавира, лопинавира, абакавира, ламивудина и зидовудина, используемые в качестве USP или EP-CRS стандартных соединений для идентификации веществ. Предел количественного определения составлял 1 нг/мл для всех 5 препаратов. Анализ валидирован в соответствии с Руководящими принципами Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) по валидации биоаналитических методов [21]. Хроматографическое разделение выполнено на системе Shimadzu Nexera X2 (Киото, Япония) с двумя насосами высокого давления и созданием градиента на стороне высокого давления. Детекция аналита осуществлялась с применением трёхквadrupольного tandemного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Киото, Япония) в режиме положительной ионизации с гибридным сдвоенным источником ионизации (DUIS) и применением техники мониторинга множественных реакций (MRM). Нижние терапевтические

диапазоны концентраций, используемые в настоящем исследовании, составляли для лопинавира 1000 нг/мл [22], для ритонавира — 398 нг/мл [23], для зидовудина — 130 нг/мл [24], для ламивудина — 100 нг/мл [25], для абакавира — 19 нг/мл [25].

Данные проанализированы с использованием Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий качественных переменных использовали критерий χ^2 , для количественных переменных критерий Краскела — Уоллиса. Статистически значимой разницу считали при $p < 0,05$.

Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека.

Результаты исследования и обсуждение

Как видно из таблицы 1, по возрасту и полу пациенты не отличались в 3 сравниваемых группах. Причем во второй группе с вирусной нагрузкой ($\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) преобладали пациенты женского пола 31/42 (73,8%), но статистически значимых различий с первой (> 1000 копий/мл) и третьей (< 50 копий/мл) группой не выявлено ($p = 0,056$).

При анализе SDS ИМТ во всех 3 группах преобладали пациенты с нормальным весом. Диагностирован всего 1 пациент 1/109 (1%) с ожирением в третьей группе (< 50 копий/мл). У 3/42 (7,1%) пациентов из второй группы ($\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) и 15/109 (13,6%) пациентов из третьей группы (< 50 копий/мл) выявлен недостаток веса ($p < 0,05$). Полноценное питание детей и подростков, получающих антиретровирусные препараты, является обязательным условием для эффективной АРТ. По данным литературы, недостаточное поступление

Таблица 1

Клиническая характеристика участников исследования, разделенных по уровню вирусной нагрузки

Показатель	1 группа (> 1000 копий/мл) n = 21	2 группа ($\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) n = 42	3 группа (< 50 копий/мл) n = 109	p
Возраст Me (Q_{25} - Q_{75})	12 (6 – 15)	12 (9 – 15)	11 (8 – 13)	= 0,560
Пол n (%)				
м	9 (42,9)	11 (26,2)	52 (47,7)	= 0,056
ж	12 (57,1)	31 (73,8)	57 (52,3)	
SDS ИМТ n, (%)				
$\geq 2,0$ SD ожирение	0	0	1 (0,9)	= 0,750
$> +1$ SD избыточная масса	2 (9,5)	5 (11,9)	7 (6,4)	= 0,586
$-1,99$ до $+0,99$ SD норма	19 (90,5)	34 (81)	86 (78,2)	= 0,926
$\leq 2,0$ SD недостаточный вес	0	3 (7,1)	15 (13,6)	= 0,165
Стадия основного заболевания, n (%)				
2Б	0	1 (2,4)	0	= 0,219 = 0,990
3	4 (19)	8 (19)	22 (20,3)	
4А	11 (52,4)	24 (57,2)	71 (65,1)	= 0,509
4Б	4 (19)	9 (21,4)	14 (12,8)	= 0,069
4В	2 (9,6)	0	2 (1,8)	

макроэлементов или микроэлементов, особенно цинка, селена, железа и витаминов-антиоксидантов, может привести к клинически значимой иммуносупрессии и инфекционным заболеваниям у детей и подростков [26].

Оценка стадий заболевания ВИЧ-инфекции показала, что у большинства детей и подростков в 3 группах диагностирована стадия 4А – 52,4%, 57,2%, 65,1% соответственно. В первой группе количество детей и подростков, имеющих стадию 4В, которая характеризуется развитием тяжелых угрожающих жизни вторичных заболеваний [9], составляет 2/21 (9,6%), во второй группе не диагностирована и в третьей группе – 2/109 (1,8%) ($p>0,05$).

При анализе длительности АРТ во всех 3 группах преобладали пациенты, получающие терапию более 48 месяцев (табл. 2).

Между первой и третьей группой пациентов выявлены статистически значимые различия между теми, у кого схема терапии не менялась, и теми, у кого были в анамнезе изменения схем терапии. Причем в первой группе пациентов, не достигших вирусологической эффективности, детей и подростков, у которых в анамнезе были изменения схемы терапии, выявлено меньше, чем в группе пациентов, достигших вирусологической эффективности ($p=0,031$).

Оценка взаимосвязи состава схемы терапии от уровня вирусной нагрузки (табл. 3) не выявила статистически значимых различий во всех 3 группах.

Сравнение схем назначенных антиретровирусных препаратов показало, что преобладающее количество детей и подростков получают схемы на основе АВС (абакавира) + ЗТС (ламивудина) + LPV/г (лопинавира\ритонавира). Вторая по ча-

Таблица 2

Характеристика АРТ участников исследования

Показатель	1 группа (>1000 копий/мл) n = 21	2 группа ($\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) n = 42	3 группа (< 50 копий/мл) n = 109	p
<i>Длительность АРТ в месяцах, n (%)</i>				
6 – 24	3 (14,3)	12 (28,6)	34 (31,2)	=0,469
25 – 47	4 (19)	13 (30,9)	17 (15,6)	=0,239
≥ 48	14 (66,7)	17 (40,5)	58 (53,2)	=0,521
<i>Изменение схемы АРТ, n (%)</i>				
Да	7 (33,3)	25 (59,5)	70 (64,2)	=0,031*
Нет	14 (66,7)	17 (40,5)	39 (35,8)	
<i>Количество изменений схем, n (%)</i>				
1	4 (57,1)	13 (52)	37 (52,9)	=0,599
2	2 (28,6)	9 (36)	23 (32,9)	=0,564
3	1 (14,3)	0	5 (7,1)	=0,384
4	0	1 (4)	3 (4,3)	=0,752
5	0	0	1 (1,4)	=0,750
6	0	2 (8)	1 (1,4)	=0,237

* $p<0,05$

Таблица 3

Схемы АРТ у обследованных пациентов

Показатель	1 группа (>1000 копий/мл) n = 21	2 группа ($\leq 50 \geq 1000$ копий/мл) n = 42	3 группа (< 50 копий/мл) n = 109	p
<i>Схема АРТ на момент исследования, n (%)</i>				
ABC + ЗТС + LPV/г				
ZDV + ЗТС + LPV/г	12 (57,1)	18 (42,8)	50 (45,9)	=0,813
ЗТС + LPV/г + TDF	5 (23,8)	14 (33,3)	24 (22)	=0,549
ЗТС + LPV/г + PhAZT	1 (4,8)	1 (2,4)	0	=0,134
RPV + FTC + TDF	1 (4,8)	1 (2,4)	3 (2,8)	=0,868
ZDV + ЗТС + RAL	0	3 (7,1)	9 (8,3)	=0,427
ABC + ЗТС + RAL	1 (4,8)	1 (2,4)	7 (6,4)	=0,631
ЗТС + TDF + DTG	0	2 (4,8)	6 (5,5)	=0,566
ЗТС + TDF + RTV + DRV	0	1 (2,4)	0	=0,219
ABC + ЗТС + NVP	0	1 (2,4)	0	=0,219
ZDV + ЗТС + RAL + EFV	1 (4,8)	0	1 (0,9)	=0,250
ЗТС + ABC + DTG	0	0	1 (0,9)	=0,750
ZDV + ЗТС + RAL	0	0	2 (1,8)	=0,564
	0	0	6 (5,5)	=0,183

стоте принимаемая схема терапии – ZDV (зидовудин) + ЗТС (ламивудин) + LPV/r (лопинавир\ритонавир).

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга представлены в таблице 4.

Из представленных данных видно, что пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по ритонавиру выявлено 64,7%, 45,9%, 48,8%, в первой, второй и третьей группе. У 8/37 (21,6%) пациентов из второй группы получены нулевые концентрации по ритонавиру, для первой группы данный показатель составляет 3/17 (17,6%) и для третьей группы – 4/109 (5%). В первой группе количество пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по лопинавиру составляет 4/17 (23,5%), во второй группе – 6/36 (16,7%) и в третьей – 3/80 (3,8%) соответственно. Доля пациентов с концентрациями ниже терапевтического диапазона по лопинавиру в первой группе составила 4/17 (23,5%), во второй – 6/36 (16,7%) и в третьей группе – 3/80 (3,8%). Обращает на себя внимание, что количество пациентов с нулевыми концентрациями по ритонавиру и лопинавиру в плазме крови статистически значимо различается

между тремя группами ($p=0,020$ и $p=0,012$). Возможным объяснением является то, что в первой и во второй группе пациенты имеют плохую приверженность к терапии, поэтому у них наблюдается высокий процент пациентов с нулевыми концентрациями данных препаратов. Согласно опубликованным данным, минимальные концентрации лопинавира в плазме крови связаны с ухудшением вирусологического ответа на АРТ [27].

Терапевтический лекарственный мониторинг для НИОТ не выявил статистически значимых различий между группами, пациенты с нулевыми концентрациями и концентрациями ниже терапевтического диапазона встречались одинаково часто во всех трех группах ($p > 0,05$). Результаты исследования показывают, что концентрации абакавира, ламивудина и зидовудина в плазме крови могут быть низкими. При этом уровни внутриклеточного трифосфата, отвечающие за противовирусную активность, сохраняются в течение длительного периода времени в моноклеточных клетках периферической крови.

Таким образом, вирусологическая неэффективность выявлена у 2/172 (12,2%) пациентов из

Таблица 4

Концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови ниже референтных и нулевых концентраций препаратов

Концентрация АРП	(>1000 копий/мл) n = 21	(≤50≥1000 копий/мл) n = 42	(<50 копий/мл) n = 109	Всего	p
<i>Ритонавир</i>					
	n = 17	n = 37	n = 80	n = 134 (100)	
>398 нг/мл	11 (64,7)	17 (45,9)	39 (48,8)	67 (50)	= 0,414
0 нг/мл	3 (17,6)	8 (21,6)	4 (5)	15 (11,2)	= 0,020*
<i>Лопинавир</i>					
	n = 17	n = 36	n = 80	n = 133 (100)	
>1000 нг/мл	3 (17,6)	9 (25)	11 (13,8)	23 (17,3)	= 0,334
0 нг/мл	4 (23,5)	6 (16,7)	3 (3,8)	13 (9,8)	= 0,012*
<i>Абакавир</i>					
	n = 11	n = 22	n = 62	n = 95 (100)	
>19 нг/мл	2 (18,2)	1 (4,5)	5 (8,1)	8 (8,4)	= 0,408
0 нг/мл	2 (18,2)	10 (45,5)	15 (24,2)	27 (28,4)	= 0,120
<i>Ламивудин</i>					
	n = 19	n = 41	n = 96	n = 156 (100)	
>100 нг/мл	7 (36,8)	11 (26,8)	21 (21,9)	39 (25)	= 0,369
0 нг/мл	1 (5,3)	3 (7,3)	1 (1)	5 (3,2)	= 0,140
<i>Зидовудин</i>					
	n = 6	n = 15	n = 31	n = 52 (100)	
>130 нг/мл	5 (83,3)	5 (33,3)	12 (38,7)	22 (42,3)	= 0,091
0 нг/мл	0	5 (33,3)	5 (16,1)	10 (19,2)	= 0,171

* $p < 0,05$

общей выборки обследованных. Статистически значимые различия получены между пациентами, имевшими в анамнезе изменения схемы АРТ, и теми, у кого их не было. В первой группе обследованных с вирусной нагрузкой (>1000 копий/мл) доля пациентов, изменивших схему, в два раза меньше, чем в третьей группе с нулевой вирусной нагрузкой ($p=0,031$). Доля детей и подростков с нулевыми концентрациями статистически значительно различаются в 3 группах, принимающих схемы на основе лопинавира и ритонавира.

Заключение

Распространенность вирусологической неэффективности среди детей и подростков, получающих АРТ, остается высокой, в связи чем у таких пациентов возможно более быстрое прогрессирование стадии ВИЧ-инфекции. Для достижения устойчивого вирусологического подавления ВИЧ-инфекции у детей и подростков необходимо повышать приверженность к терапии, изучать и применять современные комбинированные схемы АРТ. Терапевтический лекарственный мониторинг можно использовать как один из методов оценки приверженности.

Литература

- UNAIDS. Доступно по адресу: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Дата обращения: 10 января 2021].
- Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г.» Доступно по адресу: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [Дата обращения: 10 января 2022].
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Доступно по адресу: https://aids38.ru/?page_id=35. [Дата обращения: 1 февраля 2022].
- WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 14 февраля 2022].
- Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161
- Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and Factors Associated With Virological Treatment Failure Among Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(2):131-140. doi: 10.1093/jpids/piaa030
- World Health Organization. What's new in treatment monitoring: viral load and CD4 testing. HIV Treatment and Care Information Note (July) 2017:1–2. Доступно по адресу: www.who.int/hiv. [Дата обращения: 20 февраля 2022].
- Mgelea EM, Kisenge R, Aboud S. Detecting virological failure in HIV-infected Tanzanian children. S Afr Med J. 2014;104(10):696-9. doi: 10.7196/samj.7807
- Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у детей», 2020. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции.
- Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, Smith S, Zwerski S, Wood LV, Zeichner SL, Serchuck L, Steinberg SM, Nelson RP, Sleasman JW, Nguyen BY, Pizzo PA, Yarchoan R. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. J Infect Dis. 2001; 1;183(7):1116-20. doi: 10.1086/319274
- Колесникова, Л.И. Оценка липопероксидных процессов у пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и коинфекцией ВИЧ в зависимости от степени активности воспалительного процесса в печени / Л.И. Колесникова [и др.] // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90, № 11. — С. 37–43.
- Колесникова Л.И. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией / Л.И. Колесникова [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 11. — С. 17–21. doi:10.17116/terarkh2016881117-21
- Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-1-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. AIDS. 2000;14(10):1333-9. doi: 10.1097/00002030-200007070-00005
- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. AIDS. 2001;15(1):71-5. doi: 10.1097/00002030-200101050-00011.
- Petrova A., Vaniarkina A., Plotnikova J., Rychkova L., Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV-exposed neonates. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(S3).R. A4. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.9
- Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. Archives of Disease in Childhood. 2019;104(S3).R. A143. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.329
- Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. Ther Drug Monit. 2004;26(2):122-6. doi: 10.1097/00007691-200404000-00006
- Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, Broder S, Mitsuya H. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. J Clin Invest. 1993;91(5):2326-33. doi: 10.1172/JCI116463
- Panhard X, Legrand M, Taburet AM, Diquet B, Goujard C, Mentré F; Cophar 1 — ANRS 102 Study Group. Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(11):1019-29. doi: 10.1007/s00228-007-0337-x
- WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 13 марта 2022].
- Руководство по валидации биоаналитического метода. Перевод: PharmAdvisor, версия перевода от 15.01.2018. Доступно по адресу: <https://pharmadvisor.ru/document/tr3550/>. [Дата обращения: 20 марта 2022].
- Crommentuyn KM, Kappelhoff BS, Mulder JW, Mairuhu AT, van Gorp EC, Meenhorst PL, Huitema AD, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination

with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(4):378-89. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

23. Habler K, Brügel M, Teupser D, Liebchen U, Scharf C, Schönermarck U, Vogeser M, Paal M. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus metabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. *J Pharm Biomed Anal.* 2021;196:113935. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113935

24. Fauchet F, Treluyer JM, Frange P, Urien S, Foissac F, Bouazza N, Benaboud S, Blanche S, Hirt D. Population pharmacokinetics study of recommended zidovudine doses in HIV-1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4801-8. doi: 10.1128/AAC.00911-13

25. Bunupuradah T, Punyahotra P, Cressey TR, Srimuan A, Thammajarak N, Sophonphan J, Sriheara C, Burger DM, Puthanakit T, Ananworanich J. Plasma pharmacokinetics of once-daily abacavir- and lamivudine-containing regimens and week 96 efficacy in HIV-infected Thai children. *J Virus Erad.* 2015 Jul 1;1(3):185-91

26. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1119-28; quiz 1129. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036

27. Aupibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, Sudjaritruk T, Kosalaraksa P, Kumiati N, Truong KH, Do VC, Nguyen LV, Chokephaibulkit K, Singtoroj T, Kerr SJ. Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia. *Ther Drug Monit.* 2016;38(6):791-795. doi: 10.1097/FTD.0000000000000329

References

1. UNAIDS. Available from: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Accessed: 10th January 2021].

2. Federal Scientific and Methodological Centre for the Prevention and Control of HIV/AIDS. «HIV infection in the Russian Federation in 2019». Available from: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf. [Accessed: 10th January 2022].

3. State budgetary healthcare institution «Irkutsk Regional AIDS Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases». Available from: https://aids38.ru/?page_id=35. [Accessed: 1th February 2022].

4. WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Accessed: 14th February 2022].

5. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161

6. Bitwale NZ, Mnzava DP, Kimaro FD, Jacob T, Mpondo BCT, Jumanne S. Prevalence and Factors Associated With Virological Treatment Failure Among Children and Adolescents on Antiretroviral Therapy Attending HIV/AIDS Care and Treatment Clinics in Dodoma Municipality, Central Tanzania. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(2):131-140. doi: 10.1093/jpids/piaa030

7. World Health Organization. What's new in treatment monitoring: viral load and CD4 testing. HIV Treatment and Care Information Note (July) 2017:1 – 2. Доступно по адресу: www.who.int/hiv. [Дата обращения: 20 февраля 2022].

8. Mgelea EM, Kisenge R, Aboud S. Detecting virological failure in HIV-infected Tanzanian children. *S Afr Med J.* 2014;104(10):696-9. doi: 10.7196/samj.7807

9. Klinicheskie rekomendacii «VICH-infekciya u detej», 2020. Nacional'naya associaciya specialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniyu VICH-infekcii.

10. Jankelevich S, Mueller BU, Mackall CL, Smith S, Zwierski S, Wood LV, Zeichner SL, Serchuck L, Steinberg SM, Nelson RP, Sleasman JW, Nguyen BY, Pizzo PA, Yarchoan R. Long-term virologic and immunologic responses in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with indinavir, zidovudine, and lamivudine. *J Infect Dis.* 2001; 1;183(7):1116-20. doi: 10.1086/319274

11. Kolesnikova L.I. Evaluation of lipid peroxidation processes in patients with chronic parenteral viral hepatitis and HIV co-infection depending on degree of inflammatory process activity in the liver / LI. Kolesnikova, MA. Darenskaya, SI. Kolesnikov, LA. Grebenkina, MA. Rashidova, et al. // *Terapevticheskii arkhiv.* — 2018. — T. 90, № 11. — С. 37–43. doi:10.26442/terarkh201890114-43

12. Kolesnikova L.I. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection / LI. Kolesnikova, SI. Kolesnikov, MA. Darenskaya, LA. Grebenkina, EV. Timofeeva, OYA. Leshchenko, et al. // *Terapevticheskii arkhiv.* — 2016. — T. 88, № 11. — С. 17–21. doi:10.17116/terarkh2016881117-21

13. Durant J, Clevenbergh P, Garraffo R, Halfon P, Icard S, Del Giudice P, Montagne N, Schapiro JM, Dellamonica P. Importance of protease inhibitor plasma levels in HIV-infected patients treated with genotypic-guided therapy: pharmacological data from the Viradapt Study. *AIDS.* 2000;14(10):1333-9. doi: 10.1097/00002030-200007070-00005

14. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Billaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001;15(1):71-5. doi: 10.1097/00002030-200101050-00011

15. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J., Rychkova L., Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIVexposed neonates. *Archives of Disease in Childhood.* 2019;104(S3).R. A4. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.9

16. Shugaeva S., Petrova A., Vaniarkina A., Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Archives of Disease in Childhood.* 2019;104(S3).R. A143. doi:10.1136/archdischild-2019-epa.329

17. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit.* 2004;26(2):122-6. doi: 10.1097/00007691-200404000-00006

18. Gao WY, Shirasaka T, Johns DG, Broder S, Mitsuya H. Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine in resting and activated peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2326-33. doi: 10.1172/JCI116463

19. Panhard X, Legrand M, Taburet AM, Diquet B, Goujard C, Mentré F; Cophar 1 – ANRS 102 Study Group. Population pharmacokinetic analysis of lamivudine, stavudine and zidovudine in controlled HIV-infected patients on HAART. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):1019-29. doi: 10.1007/s00228-007-0337-x

20. WHO, Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. 2013, World Health Organization: Geneva. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506328>. [Дата обращения: 13 марта 2022].

21. Guideline on Bioanalytical Method Validation. Available from: <https://pharmadviser.ru/document/tr3550/>. [Accessed: 20th March 2022].

22. Crommentuyn KM, Kappelhoff BS, Mulder JW, Mairuhu AT, van Gorp EC, Meenhorst PL, Huitema AD, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of lopinavir in combination with ritonavir in HIV-1-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(4):378-89. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02455.x

23. Habler K, Brügel M, Teupser D, Liebchen U, Scharf C, Schönermarck U, Vogeser M, Paal M. Simultaneous quantification of seven repurposed COVID-19 drugs remdesivir (plus me-

tabolite GS-441524), chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir, ritonavir, favipiravir and azithromycin by a two-dimensional isotope dilution LC-MS/MS method in human serum. J Pharm Biomed Anal. 2021;196:113935. doi: 10.1016/j.jpba.2021.113935

24. Fauchet F, Treluyer JM, Frange P, Urien S, Foissac F, Bouazza N, Benaboud S, Blanche S, Hirt D. Population pharmacokinetics study of recommended zidovudine doses in HIV-1-infected children. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(10):4801-8. doi: 10.1128/AAC.00911-13

25. Bunupuradah T, Punyahotra P, Cressey TR, Srimuan A, Thammajaruk N, Sophonphan J, Sriheara C, Burger DM, Puthanakit T, Ananworanich J. Plasma pharmacokinetics of once-daily abacavir- and lamivudine-containing regimens and

week 96 efficacy in HIV-infected Thai children. J Virus Erad. 2015 Jul 1;1(3):185-91

26. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1119-28; quiz 1129. doi: 10.1016/j.jaci.2005.04.036

27. Aupibul L, Teerananchai S, Prasitsuebsai W, Sudjaritruk T, Kosalaraksa P, Kurniati N, Truong KH, Do VC, Nguyen LV, Chokephaibulkit K, Singtoroj T, Kerr SJ. Therapeutic Drug Monitoring of Lopinavir in HIV-Infected Children on Second-Line Antiretroviral Therapy in Asia. Ther Drug Monit. 2016;38(6):791-795. doi: 10.1097/FTD.0000000000000329

Авторский коллектив:

Самбьялова Александра Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: +7-951-627-01-39, e-mail: sambialova95@mail.ru

Баирова Татьяна Ананьевна — заведующая лабораторией персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н.; тел.: +7-902-576-15-06, e-mail: tbairova38@mail.ru

Манаенкова Татьяна Леонидовна — аспирант Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; инфекционист Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-950-145-82-72; e-mail: vodnay.stihiay@gmail.com

Бельских Алексей Владимирович — инженер лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.х.н.; тел.: +7-924-821-49-00, e-mail: alex590750@yandex.ru

Плотникова Юлия Кимовна — главный врач Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; e-mail: aids@aids38.ru

Рычкова Любовь Владимировна — директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н., член-корреспондент РАН; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПАНГЕНОТИПНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ НАБЛЮДЕНИЙ В ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ ЦЕНТРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Д.А. Гусев¹, К.В. Жданов², К.В. Козлов², Т.Н. Виноградова³, М.Ю. Копоть², В.С. Сукачев², С.С. Жабров², С.Н. Кижло³, С.Ю. Романова³, В.Б. Мусатов¹, Н.В. Тюренкова¹, Ю.А. Власова¹, Е.Ю. Колпащикова³, П.Н. Федоров³, П.В. Минин³, Т.С. Корнеева³

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Real-world effectiveness and safety of pan-genotypic antiviral therapy for chronic HCV-infection: data from three clinical centers in St. Petersburg

D.A. Gusev¹, K.V. Zhdanov², K.V. Kozlov², T.N. Vinogradova³, M.Yu. Kopot'², V.S. Sukachev², S.S. Zhabrov², S.N. Kizhlo³, S.Yu. Romanova³, V.B. Musatov¹, N.V. Tyurenkova¹, Yu.A. Vlasova¹, E.Yu. Kolpashchikova³, P.N. Fedorov³, P.V. Minin³, T.S. Korneeva³

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

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

³ Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ результатов применения пангенотипной комбинации глекапревир/пибрентасвир в реальной клинической практике в Санкт-Петербурге на базе 3 клинических центров в рамках городской программы по лечению хронического гепатита С.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов использования комбинации глекапревир/пибрентасвир в период с 2019 по 2022 г. в рамках городской программы по лечению хронического гепатита С в Санкт-Петербурге.

Результаты. В анализ были включены 464 пациента, проходивших лечение в 3 клинических центрах Санкт-Петербурга: Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и клиника инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В общей когорте 452 из 464 пациентов (97%) достигли УВО12. В зависимости от продолжительности лечения были получены следующие показатели УВО12: 8 недель – 97,7% (419/429), 12 недель – 92,9% (26/28) и 16 недель – 100% (7/7). Эффективность в зависимости от стадии фиброза была следующей: F0 – 97% (142/146), F1 – 100% (74/74), F2 – 100% (59/59), F3 – 98% (57/58), F4 (CP-A, B) – 94% (118/125). Значения УВО12 у пациентов с различными генотипами и субтипами ВГС распределились следующим образом: генотип 1b – 100% (63/63), генотип 1a – 91% (21/23), генотип 1 неуточненный – 100% (23/23), генотип 2 – 98% (50/51), генотип 3 – 97% (292/301). У пациентов с неопределенным генотипом эффективность составила 100% (7/7).

Abstract

The aim of the analysis was to describe the results of administration of pan-genotype antiviral therapy (glecaprevir/pibrentasvir, GLE/PIB) in real-world setting in three clinical centers in St. Petersburg within the city program for the treatment of chronic hepatitis C.

Materials and methods. A retrospective analysis of the GLE/PIB usage of in the period from 2019 to 2022 within the city program for the treatment of chronic hepatitis C in St. Petersburg was carried out.

Results. The analysis included 464 patients treated in three clinical centers of St. Petersburg: St. Petersburg State Medical Institution "Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin", St. Petersburg State Medical Institution "Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases" and the Clinic of Infectious Diseases of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov.

Overall 452 out of 464 patients (97%) achieved SVR12. According to the duration of treatment, SVR12 rates were the following: 8 weeks – 97.7% (419/429), 12 weeks – 92.9% (26/28) and 16 weeks – 100% (7/7). The effectiveness according to fibrosis stage was as follows: F0 – 97% (142/146), F1 – 100% (74/74), F2 – 100% (59/59), F3 – 98% (57/58), F4 (CP-A, B) – 94% (118/125). SVR12 according to HCV genotypes and subtypes was the following: genotype 1b – 100% (63/63), genotype 1a – 91% (21/23), genotype 1 unspecified – 100% (23/23), genotype 2 – 98% (50/51), genotype 3 – 97% (292/301). In patients with an indeterminate genotype, the efficacy was 100% (7/7).

Antiviral therapy was well tolerated, there were no cases of discontinuation of therapy, as well as cases of the development of serious adverse events.

Противовирусная терапия переносилась хорошо, не было случаев отмены терапии, а также случаев развития серьезных нежелательных явлений.

Заключение. Комбинация глекапревир/пибрентасвир продемонстрировала высокую эффективность лечения в реальной клинической практике у пациентов со всеми генотипами вируса гепатита С, в том числе с генотипом 3 и компенсированным циррозом печени. Показатели УВО12, полученные в данном анализе, в полной мере соответствуют данным клинических исследований и реальной клинической практике, опубликованным ранее.

Ключевые слова: хронический гепатит С, глекапревир/пибрентасвир, пангенотипный, реальная клиническая практика.

Введение

Гепатит С — социально значимое заболевание, вносящее в структуру смертности вклад, сопоставимый с туберкулезом. Число смертей от гепатита С превышает число смертей от ВИЧ-инфекции и малярии. По оценкам ВОЗ, в мире насчитывается 58 млн человек, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС). При этом от осложнений и неблагоприятных исходов ВГС-инфекции ежегодно на Земле умирает около 400 000 человек [1]. От осложнений и исходов гепатита С ежегодно умирает около 400 000 человек на Земле. В 2016 г. 194 государств — членов ВОЗ обязались ликвидировать вирусный гепатит как угрозу общественному здоровью к 2030 г., уделяя особое внимание гепатитам В и С [2].

В Российской Федерации (РФ) гепатит С (острый и хронический) входит в перечни социально значимых заболеваний и заболеваний, представляющих опасность для здоровья населения, что обусловлено высокой распространенностью у лиц молодого трудоспособного возраста, ежегодным увеличением кумулятивного числа случаев инфицирования и высокой летальностью. По оценкам экспертного сообщества, смертность от ХГС в России составляет более 17 000 случаев в год; от цирроза печени (ЦП), ассоциированного с ВГС, — 12 000 и от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) — 6500 [3]. Необходимо учитывать, что у пациентов с ХГС при естественном течении заболевания частота развития ЦП в среднем составляет 16% в течение 20 лет. Российскими специалистами была проведена оценка состояния проблемы гепатита С в нашей стране, что было необходимо для изучения эффективности мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, распространенности, смертности от неблагоприятных исходов ХГС [4–7].

Принятие стратегии ВОЗ стало возможным благодаря разработке и внедрению в клиническую практику противовирусных схем на основе препаратов прямого противовирусного действия

Conclusion. GLE/PIB has demonstrated high effectiveness in the real-world setting in patients infected with prevalent genotypes of HCV, including those with genotype 3 and compensated liver cirrhosis. The results of our analysis fully correspond to the data obtained earlier in clinical trials and real-world setting.

Key words: chronic hepatitis C, glecaprevir/pibrentasvir, pan-genotypic, real world evidence.

(ПППД) без интерферона. Первые безинтерфероновые схемы были показаны для лечения ВГС-инфекции, вызванной вирусом генотипа 1. В России первая безинтерфероновая схема, показанная для лечения пациентов, инфицированных ВГС генотип 1, была зарегистрирована в 2015 г. Ею стала так называемая «3D-терапия» (паритапревир/ритонавир + омбитасвир + дасабувир) [8]. Появление препарата принципиально нового механизма действия изменило парадигму лечения ХГС в России [9].

В соответствии с современными клиническими рекомендациями при выборе противовирусной терапии ХГС предпочтение следует отдавать пангенотипным препаратам без интерферона и рибавирина [10]. Двумя наиболее современными представителями класса пангенотипных безинтерфероновых комбинаций являются глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ) и софосбувир/велпатасвир (СОФ/ВЕЛ). Оба эти препарата доступны в России, однако описание их применения в российской клинической практике в литературе встречается редко.

Цель исследования — представить результаты применения комбинации ГЛЕ/ПИБ в реальной клинической практике в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы исследования

В работе были проанализированы данные пациентов, наблюдавшихся в 3 клинческих центрах Санкт-Петербурга (Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями и клиника инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова) с 2019 по 2022 г. и получавших противовирусную терапию в рамках городской и федеральной программ лечения гепатита С.

В данный анализ включены результаты лечения пациентов, получавших пангенотипную безинтер-

фероновую комбинацию глекапревир/пибрентас-вир (ГЛЕ/ПИБ) в период с 2019 по 2022 г. Лечение назначалось пациентам в рутинной клинической практике в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Пациентов наблюдали в течение всего периода противовирусной терапии и по меньшей мере в течение 12 недель после завершения лечения. Источником данных служили истории болезни и другая первичная медицинская документация.

Противовирусная терапия назначалась пациентам в порядке очереди обращения по решению комиссии с учетом степени выраженности фиброза печени. Основанием для назначения терапии была виремия, подтвержденная методом ПЦР, и наличие подписанного информированного согласия. Оценка фиброза печени проводилась с использованием эластографии или пункционной биопсии печени. Терапия назначалась в соответствии с действующей инструкцией по медицинскому применению ГЛЕ/ПИБ.

Результаты исследования

Исходные характеристики

Исходные параметры пациентов в лечебных группах представлены в таблице 1. В анализ были включены 464 пациента, получившие полный курс терапии ГЛЕ/ПИБ. Из общего числа пациентов мужчины составили 55% (256/464). Пациенты моложе 60 лет составили большую часть группы 82% (378/464). Распределение по стадиям фиброза было следующим: F0 — 31% (146/464), F1 — 16% (74/464), F2 — 13% (59/464), F3 — 13% (58/464), F4 (CP-A) — 27% (125/464), F4 (CP-B) — 0,4% (2/464). Более чем у половины пациентов был выявлен ВГС генотип 3 — 64% (297/464). В целом, распределение по оставшимся генотипам было следующим: генотип 1a — 5% (23/464), генотип 1b — 13% (59/464), генотип 1 с неуточненным субтипом — 5% (23/464), генотип 2 — 11% (51/464), генотип ВГС не определен — 1,5% (7/464). Большинство пациентов прежде не имели опыта терапии — 91% (421/464). Из числа пациентов с опытом терапии 4% (17/464) ранее получали ИФН и 5% (26/464) — препараты с прямым противовирусным действием (ПППД) без интерферона. Ко-инфекцию ВИЧ/ВГС имели 36% (168/464) пациентов, остальные 64% (296/464) были моноинфицированы ВГС. Менее половины пациентов не получали сопутствующую терапию — 42% (196/464). 1 препарат в рамках сопутствующей терапии получали 3% (15/464), 2 препарата — 12% (55/464), 3–5 препаратов — 41% (189/464), >5 препаратов — 2% (9/464). Все межлекарственные взаимодействия не имели клинического значения.

Таблица 1

Исходные (до начала противовирусной терапии) параметры пациентов

Общее число пациентов (n)	464 (100%)
<i>Возраст (n)</i>	
18 – 40	96 (21%)
41 – 60	282 (61%)
>60	86 (18%)
<i>Пол (n)</i>	
Мужской	256 (55%)
Женский	208 (45%)
<i>Стадия фиброза (n)</i>	
F0	146 (31%)
F1	74 (16%)
F2	59 (13%)
F3	58 (13%)
F4 (Child-Pugh A)	125 (27%)
F4 (Child-Pugh B)	2 (0,4%)
<i>Генотип ВГС (n)</i>	
1a	23 (5%)
1b	59 (13%)
1 (неуточненный субтип)	23 (5%)
2	51 (11%)
3	297 (64%)
Другой	4 (1%)
Не определен	7 (1,5%)
<i>Вероятный путь инфицирования</i>	
Потребление внутривенных наркотиков	13 (3%)
Медицинские процедуры	8 (2%)
Половой путь	6 (1%)
Неизвестно	437 (94%)
<i>Опыт противовирусной терапии ХГС</i>	
Без опыта	421 (91%)
Интерферон-содержащая терапия	17 (4%)
ПППД (без интерферона)	26 (5%)
<i>Сопутствующие заболевания/состояния</i>	
Без сопутствующих заболеваний/состояний	79 (17%)
С любыми сопутствующими заболеваниями/состояниями	385 (83%)
ВИЧ	168 (36%)
ГЦК	3 (1%)
С трансплантацией печени в анамнезе	3 (1%)
С хронической болезнью почек 1 – 3 стадии	2 (0,4%)
С хронической болезнью почек 4 – 5 стадии	4 (1%)
С сердечно-сосудистыми заболеваниями	118 (25%)
С сахарным диабетом	18 (4%)

Окончание таблицы 1

С онкологическими заболеваниями (не считая ГЦК)	22 (5%)
С другими сопутствующими заболеваниями	362 (78%)
Сопутствующая терапия до начала ПВТ	
Нет сопутствующей терапии	196 (42%)
1 препарат	15 (3%)
2 препарата	55 (12%)
3–5 препаратов	189 (41%)
> 5 препаратов	9 (2%)

Эффективность

В таблице 2 представлены результаты оценки устойчивого вирусологического ответа (УВО12) в различных подгруппах пациентов. Всего 452 из

464 пациентов (97%) достигли УВО12. Эффективность в возрастных группах была следующей: 18–40 лет – 97% (93/96), 41–60 лет – 98% (276/282), >60 лет – 98% (84/86). Частота УВО12 у мужчин составила 97% (248/256), у женщин – 98% (204/208).

Эффективность в зависимости от стадии фиброза составила: при F0 – 98% (143/146), при F1 – 100% (74/74), при F2 – 100% (59/59), при F3 – 98% (57/58), при F4 (CP-A) – 94% (117/125), при F4 (CP-B) – 100% (2/2). В группе пациентов без опыта ПВТ частота формирования УВО была 97% (408/421), у пациентов, не ответивших на интерферон-содержащую терапию, – 100% (17/17), у пациентов, ранее получавших препараты прямого противовирусного действия (без интерферона), – 96% (25/26).

Частота формирования УВО у пациентов с генотипом 1a составила 91% (21/23), генотипом 1b –

Таблица 2

Эффективность (частота УВО12) в зависимости от профиля пациентов

Показатель	Число пациентов	УВО12%	n/N
Всего	464	97%	452/464
<i>Возраст</i>			
18–40	96	97%	93/96
41–60	282	98%	276/282
>60	86	98%	84/86
<i>Пол</i>			
Мужской	256	97%	248/256
Женский	208	98%	204/208
<i>Стадия фиброза</i>			
F0	146	98%	143/146
F1	74	100%	74/74
F2	59	100%	59/59
F3	58	98%	57/58
F4 (Child-Pugh A)	125	94%	117/125
F4 (Child-Pugh B)	2	100%	2/2
<i>Генотип ВГС</i>			
1a	23	91%	21/23
1b	63	100%	63/63
1 (неуточненный субтип)	23	100%	23/23
2	51	98%	50/51
3	301	97%	292/301
4	0	NA	—
5	0	NA	—
6	0	NA	—
Другой	0	NA	—
Не определен	7	100%	7/7

Окончание таблицы 2

Показатель	Число пациентов	УВО12%	n/N
<i>Опыт противовирусной терапии ХГС</i>			
Без опыта	421	97%	408/421
Интерферон-содержащая терапия	17	100%	17/17
ПППД (без интерферона)	26	96%	25/26
<i>Сопутствующие заболевания/состояния</i>			
Без сопутствующих заболеваний/состояний	79	96%	76/79
С любыми сопутствующими заболеваниями/состояниями	385	98%	376/385
С ВИЧ	168	96%	161/168
С ГЦК	3	67%	2/3
С трансплантацией печени в анамнезе	3	100%	3/3
Без хронической болезни почек	458	97%	444/458
С хронической болезнью почек 1 – 3 стадии	2	100%	2/2
С хронической болезнью почек 4 – 5 стадии	4	100%	4/4
С сердечно-сосудистыми заболеваниями	118	100%	118/118
С сахарным диабетом	18	100%	18/18
С онкологическими заболеваниями (не считая ГЦК)	22	91%	20/22
С другими сопутствующими заболеваниями	362	98%	355/362
<i>Сопутствующая терапия во время ПВТ</i>			
Без сопутствующей терапии во время ПВТ	196	95%	186/196
С сопутствующей терапией (всего)	268	99%	266/268
1 препарат	15	87%	13/15
2 препарата	55	100%	55/55
3 – 5 препаратов	189	100%	189/189
> 5 препаратов	9	100%	9/9
<i>Длительность терапии</i>			
8 недель	429	97,7%	419/429
12 недель	28	92,9%	26/28
16 недель	7	100%	7/7
<i>Время на момент окончания терапии</i>			
Вирус +	19	84,2%	16/19
Вирус -	418	97,8%	409/418
Не определяли	27		

100% (63/63), генотипом 1 с неуточненным субтипом – 100% (23/23), генотипом 2 – 98% (50/51), генотипом 3 – 97% (292/301), неопределенном генотипом – 100% (7/7) (рис. 1).

У пациентов, получающих сопутствующую терапию, были получены следующие показатели УВО12: без сопутствующей терапии во время ПВТ – 95% (186/196), с сопутствующей терапией (всего) – 99% (266/268), у получавших 1 препарат – 87% (13/15), 2 препарата – 100% (55/55), 3–5 препаратов – 100% (189/189), >5 препаратов – 100% (9/9). В зависимости от длительности

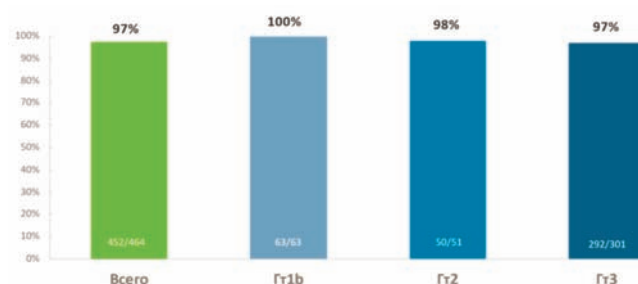


Рис. 1. Частота формирования УВО12 в зависимости от генотипа ВГС

терапии эффективность составила: 8 недель — 97,7% (419/429), 12 недель — 92,9% (26/28), 16 недель — 100% (7/7) (рис. 2).

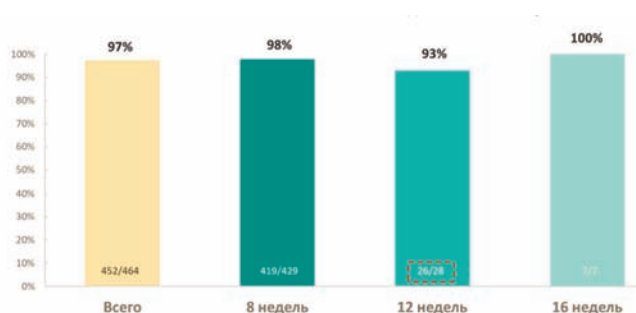


Рис. 2. Частота формирования УВО12 в зависимости от длительности терапии

Частота формирования УВО12 у пациентов с ХГС и без сопутствующих заболеваний составила 96% (76/79), с любыми сопутствующими заболеваниями/состояниями — 98% (376/385) (рис. 3).

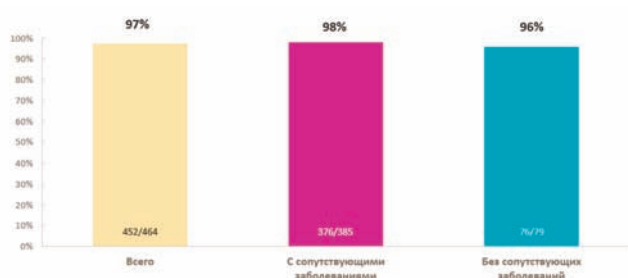


Рис. 3. Частота формирования УВО12 в зависимости от сопутствующих заболеваний

У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС эффективность составила 96% (162/168), у моноинфицированных ВГС — 98% (290/296).

В таблице 3 представлены характеристики пациентов, не достигших устойчивого вирусологического ответа.

Из числа 12 пациентов, не достигших УВО12, 50% (6/12) имели ко-инфекцию ВГЧ/ВИЧ. 67% (8/12) были инфицированы ВГС генотип 3, 25% (3/12) — генотип 1a и 8% (1/12) — генотип 2. Большинство неответивших пациентов имели цирроз печени (67%, 8/12), а также сопутствующую патологию, включая ГЦК (25% 3/12) и/или отягощенный анамнез.

Безопасность

Переносимость лечения была хорошей, не было зарегистрировано случаев отмены противовирусной терапии, а также случаев декомпенсации функционального состояния печени. Нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 31 пациента. Серьезных НЯ не наблюдалось. НЯ 1 степени зафиксировано у 3 пациентов, НЯ 2 степени — у 28 пациентов.

Обсуждение

Проведенный анализ показал высокую эффективность ГЛЕ/ПИБ у пациентов с ХГС в Санкт-Петербурге. Обращает на себя внимание то, что у большинства пациентов в исследуемой выборке (64%, 297/464) был выявлен генотип 3, труднее поддающийся лечению безинтерфероновыми комбинациями [11, 12]. В этой связи при использова-

Таблица 3

Характеристика пациентов с ХГС, не ответивших на курс ПВТ

№	Пол	Генотип ВГС	Стадия фиброза	Опыт ПВТ	ВИЧ/ВГС (да/нет)	Дополнительная информация
1	м	1a	F3	Да (ПППД)	Да	Психические расстройства в анамнезе
2	м	3a	F0	Нет	Да	Пневмоцистная пневмония в анамнезе, дилатационная кардиомиопатия
3	м	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Да	ГЦК
4	м	1a	F0	Нет	Да	—
5	м	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Нет	В анамнезе опухоль мочевого пузыря
6	м	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Нет	ХГВ, ремиссия
7	м	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Нет	Эпилепсия (проведен тест на мутации ВГС после лечения, мутации не обнаружены)
8	м	2	F0-1	Нет	Нет	Лимфома в стадии ремиссии
9	ж	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Да	Ожирение, АИТ, АГ 2 степени
10	ж	1a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Да	Абстинентное состояние, психическое расстройство в анамнезе
11	ж	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Нет	ГЦК
12	ж	3a	F4 (Чайлд — Пью А)	Нет	Нет	Ожирение, гепатоз, стеатоз печени

нии СОФ + ДКВ и СОФ/ВЕЛ у пациентов в этой группе в ряде случаев рекомендовано добавление в схему рибавирина или увеличение длительности терапии [10, 13].

По нашим данным, эффективность ГЛЕ/ПИБ у пациентов с генотипом 3 ВГС Санкт-Петербурге составила 97% (292/301), при этом рибавирин в схему не добавлялся. Следует особо отметить, что большинство пациентов (92,5%, 429/464) в описанной нами когорте получали препарат в течение 8 недель, включая пациентов с циррозом печени без опыта предыдущего лечения.

В числе 3% (12/464) пациентов, не ответивших на терапию в рамках представленного нами анализа, преобладали пациенты с генотипом 3 (67%, 8/12), что является вполне закономерным, учитывая исходную долю пациентов с генотипом 3 в выборке, составившую 64% (297/464). Половина пациентов (50% 6/12), не достигших УВО, имела ко-инфекцию ВИЧ/ВГС. Большая часть неответивших пациентов имели цирроз печени (67%, 8/12), практически все больные имели отягощенный медицинский или социальный анамнез, включая психические расстройства, что, очевидно, могло оказать негативное влияние на приверженность пациентов лечению. В частности, у 1 из пациентов после неудачной терапии была проведена оценка мутаций резистентности, не выявившая не одной. Учитывая, что, по данным опубликованных ранее работ, мутации после неудачи терапииПППД развиваются с частотой, близкой к 100%, возникают сомнения в отношении приема препаратов этим пациентом. У 3 из 12 неответивших пациентов была выявлена ГЦК, которая, как известно, оказывает негативное влияние на эффективность противовирусной терапии [14, 15].

Полученные данные об эффективности ГЛЕ/ПИБ в реальной клинической практике в полной мере соответствуют опубликованным зарубежным работам. Как было сказано выше, особый интерес представляет эффективность противовирусной терапии у пациентов с ХГС генотип 3 как наиболее сложной и показательной с точки зрения эффективности противовирусных препаратов группы. Так, в работе K. Drysdale et. al. [16], описывающей результаты противовирусной терапии большой выборки пациентов Великобритании, эффективность ГЛЕ/ПИБ у 1207 пациентов с ХГС 3 генотип составила 97% (1171/1207). У пациентов с компенсированным ЦП эффективность ГЛЕ/ПИБ составила 96,5% (193/200), в то время как частота УВО12 при использовании СОФ/ВЕЛ и СОФ + ДКВ в этой группе составила 91,2% (228/250) и 92,7% (38/41) соответственно. Добавление рибавирина увеличило эффективность СОФ/ВЕЛ до 96,2%, однако значительно не повлияло на эффективность СОФ + ДКВ, составившую 91,4% (822/899). В итальянской работе A. Soria et. al. [17] эффективность ГЛЕ/ПИБ у паци-

ентов с ХГС 3 генотип составила 96,7% (147/152). В этой же группе комбинация СОФ + ДКВ позволила достигнуть УВО12 у 90,3% (233/258) пациентов, СОФ/ВЕЛ — у 98% (239/244). При этом в группе пациентов с компенсированным циррозом печени эффективность СОФ/ВЕЛ было достоверно ниже, чем у пациентов без цирроза, — 93,6% (73/78) против 98,6 (277/281) соответственно ($p = 0,026$).

Безопасность современных безинтерфероновых комбинаций при использовании в соответствии с инструкциями по применению сопоставима и чрезвычайно высока. Наш опыт применения ГЛЕ/ПИБ в реальной клинической практике у пациентов с ХГС в Санкт-Петербурге подтверждают этот тезис. В описанной когорте не было случаев развития серьезных нежелательных явлений, а также случаев отмены терапии. При этом более четверти пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ (27%, 127/464), до лечения имели цирроз печени, включая 2 пациентов с классом Child-Pugh B, которые по решению Врачебной комиссии успешно прошли полный курс противовирусной терапии ГЛЕ/ПИБ и достигли устойчивого вирусологического ответа, не было отмечено признаков ухудшения печеночной функции.

На фоне ПВТ ХГС 58% (268/464) пациентов получали сопутствующую терапию, причем 41% (189/464) принимали от 3 до 5 препаратов. Возможно, это связано с тем, что существенная доля больных (36% (168/464)) в описанной когорте имели ко-инфекцию ВИЧ/ВГС. Эффективность ГЛЕ/ПИБ в этой группе составила 100% (189/189), что свидетельствует о том, что в реальной клинической практике межлекарственные взаимодействия либо были клинически не значимы, либо были контролируемы и не оказали влияния на эффективность лечения.

Заключение

В представленном анализе была подтверждена высокая эффективность и безопасность применения ГЛЕ/ПИБ в когорте пациентов с ХГС в г. Санкт-Петербурге. Полученные результаты соответствуют данным клинических исследований и реальной клинической практике, опубликованным зарубежными авторскими коллективами.

Литература

1. WHO HCV Key Facts <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. WHO Global Hepatitis Programme <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hepatitis/overview>
3. Эсауленко, Е.В. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / Е.В. Эсауленко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2021. — Т.13, № 3. — С. 40–51.

4. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6–13.

5. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. — № 11. — С. 5–10.

6. Михайлов, М.И. Вирусные гепатиты — проблема общественного здоровья в Российской Федерации / М.И. Михайлов [и др.] // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. — 2018. — Т. 12, № 2. — С. 20–29.

7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.

8. Государственный реестр лекарственных средств (РФ) [Internet], обращение в ноябре 2022, доступен по ссылке — grls.rosminzdrav.ru

9. Бацких, С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препаратов или новая парадигма лечения? / С.Н. Бацких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 23–31.

10. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170-1218.

11. DR Nelson, JN Cooper, JP Lalezari et al, All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology. 2015 Apr;61(4):1127-35

12. GR. Foster, N. Afdhal, SK. Roberts et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 2015; 373:2608-2617

13. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (AASLD & IDSA), [Internet], cited 2022 Nov 26. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>

14. G. Cabibbo, C. Celsa, C. Cammà et al. Should we cure hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma while treating cancer? Liver International 2018;38: 2108-2116.

15. Y-H Yen, C-H Chen, C-H Hung, et al. (2019) Active hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of direct-acting antiviral treatment failure: A retrospective study with prospectively collected data. PLoS ONE 14(10): e0222605.

16. K. Drysdale, Y. Ntuli, J. Bestwick et. al. English hepatitis C registry data show high response rates to directly acting antivirals, even if treatment is not completed; Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):168-181.

17. A. Soria et. al. Comparison of three therapeutic regimens for genotype-3 hepatitis C virus infection in a large real-life multicentre cohort; Liver International 2020 Apr;40(4):769-777

References

1. WHO HCV Key Facts <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

2. WHO Global Hepatitis Programme <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hepatitis/overview>

3. Esaulenko E.V. Gepatit S v Rossii i Severo-Zapadnom federal'nom okruge: itogi pervogo etapa global'noj programmy eliminacii infekcii / Esaulenko E.V., Dzemova A.A., Trifonova G.F., Bushmanova i soavt. // VICH-infekciya i immunosupressii. — 2021. — Т. 13, № 3. — С. 40–51.

4. Zhdanov K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev, S.M. Zaharenko i soavt. // Zhurnal infekologii. — 2018. — Т. 10, № 4. — С. 6-13.

5. CHulanov V.P. Hronicheskij gepatit S kak problema zdorov'ya Rossii segodnya i zavtra / V.P. CHulanov, N.N. Pimenov, N.A. Mamonova, O.I. Sagalova i soavt. // Terapevticheskij arhiv. — 2015. — № 11. — С. 5-10.

6. M.I. Mihajlov. Virusnye gepatity — problema obshchestvennogo zdorov'ya v Rossijskoj Federacii. / M.I. Mihajlov, N.D. YUshchuk, E.YU. Malinnikova, K.K. Kyuregyan i soavt. // ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VSHOUZ, T12. №2, 2018, S. 20-29.

7. Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor. 11 vypusk / Pod red. V.I. Pokrovskogo, A.A. Totolyana. — SPb.: FBUN NIIEM imeni Pastera, 2018. — 112 s.

8. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv (RF) [Internet], obrashchenie v noyabre 2022, dostupen po ssylke — grls.rosminzdrav.ru

9. Backih S.N. Bezinterferonovaya terapiya hronicheskogo gepatita S: smena preparatov ili novaya paradigma lecheniya? Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2014, T.24 №.4, S. 23-31.

10. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020 Nov;73(5):1170-1218.

11. DR Nelson, JN Cooper, JP Lalezari et al, All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology. 2015 Apr;61(4):1127-35

12. GR. Foster, N. Afdhal, SK. Roberts et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. N Engl J Med 2015; 373:2608-2617

13. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C (AASLD & IDSA), [Internet], cited 2022 Nov 26. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/>

14. G. Cabibbo, C. Celsa, C. Cammà et al. Should we cure hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma while treating cancer? Liver International 2018;38: 2108-2116.

15. Y-H Yen, C-H Chen, C-H Hung, et al. (2019) Active hepatocellular carcinoma is an independent risk factor of direct-acting antiviral treatment failure: A retrospective study with prospectively collected data. PLoS ONE 14(10): e0222605.

16. K. Drysdale, Y. Ntuli, J. Bestwick et. al. English hepatitis C registry data show high response rates to directly acting antivirals, even if treatment is not completed; Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jul;52(1):168-181.

17. A. Soria et. al. Comparison of three therapeutic regimens for genotype-3 hepatitis C virus infection in a large real-life multicentre cohort; Liver International 2020 Apr;40(4):769-777

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — главный инфекционист МО РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

Козлов Константин Вадимович — 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

Виноградова Татьяна Николаевна — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)246-71-12, e-mail: vino75@mail.ru

Копоть Мария Юрьевна — старший ординатор клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: matreshka94@list.ru

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

Жабров Сергей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: 812-77@mail.ru

Кишло Светлана Николаевна — заведующая первым инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. 8(812)495-92-68; e-mail: skizhlo@yandex.ru

Романова Светлана Юрьевна — заведующая отделением хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел. 7-921-919-82-57; e-mail: romanova_su@mail.ru

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Тюренкова Наталья Владимировна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: natal4ik_74@mail.ru

Власова Юлия Александровна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-15, e-mail: gulietteV@yandex.ru

Колпащикова Елена Юрьевна — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. +7-906-251-09-63; e-mail: polet_orla@mail.ru

Федоров Павел Николаевич — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)246-70-60, e-mail: efv@inbox.ru

Минин Павел Валерьевич — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 7-921-912-06-18, e-mail: pminin@outlook.com

Корнеева Татьяна Сергеевна — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-962-681-21-65, e-mail: fluffytichka@gmail.com



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПЯТИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

А.В. Рудакова, С.М. Харит, С.В. Рычкова, Ю.В. Лобзин

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

Cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in the Russian Federation

A.V. Rudakova, S.M. Kharit, S.V. Rychkova, Yu.V. Lobzin

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

Резюме

Одна из основных причин заболеваемости кишечными инфекциями у детей до 5 лет — инфицирование ротавирусами. Вакцины против ротавирусной инфекции существенно снижают заболеваемость.

Цель: оценка эффективности затрат на массовую вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации.

Материалы и методы. Оценка осуществлялась с помощью моделирования на основе опубликованных данных по эффективности вакцины и эпидемиологических показателей по Российской Федерации. Анализ проводили с позиции общества в целом и системы здравоохранения с горизонтом 5 лет. Затраты на терапию ротавирусной инфекции соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2022 г., цена 1 дозы вакцины — зарегистрированной цене с учетом налога на добавочную стоимость. Затраты и продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты. С учетом принятых допущений, массовая вакцинация позволит предупредить в среднем 468 637 случаев ротавирусной инфекции за 5 лет. Предотвращенные прямые медицинские затраты, т.е. затраты на лечение ротавирусной инфекции, составят 53,4 %, а недополученный вследствие временной нетрудоспособности доход — 46,6 % от общего объема предотвращенных затрат. При этом объем предотвращенных затрат на 61,4 % обусловлен снижением заболеваемости в вакцинированной популяции, а на 38,6 % — развитием популяционного эффекта при массовой вакцинации. Прогнозируемая величина общего объема предотвращенных затрат на 1 вакцинируемого — 2,975 тыс. руб.

Эффективность затрат на вакцину «Рота-V-Эйд» составит при оценке с позиции общества в целом 364,813 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом качества (QALY), а при оценке с позиции системы здравоохранения — 1726,399 тыс. руб./QALY. Таким образом, в обоих случаях коэффициент эффективности дополнительных затрат на вакцинацию против ротавирусной инфекции не превысит общепринятого порога готовности платить, равного утроенной величине валового внутреннего продукта на душу населения в РФ (по данным за 2021 г. — ~2,7 млн руб.). Прогнозиру-

Abstract

One of the main causes of acute gastroenteritis in children under 5 years of age is rotavirus infection (RVI). Vaccines against RVI significantly reduce the incidence.

Aim. To evaluate the cost-effectiveness of mass vaccination of children with a 5-valent RVI vaccine in the Russian Federation.

Materials and methods. The assessment was carried out using modeling based on published data on the effectiveness of the vaccine and epidemiological indicators in the Russian Federation. The analysis was carried out from the perspective of the health care system and society as a whole with a 5-year horizon. The cost of RVI therapy corresponded to the compulsory health insurance tariffs for St. Petersburg for 2022, the price of 1 dose of the vaccine was the registered price, including VAT. Costs and life expectancy, taking into account quality, were discounted at 3.5 % per year.

Results. Given the assumptions made, routine vaccination will prevent an average of 468,637 cases of RVI over 5 years. Avoided direct medical costs, i.e. RVI treatment costs will amount to 53,4 %, and lost income due to temporary disability — 46,6 % of the total avoided costs. At the same time, the volume of avoided costs is 61,4 % due to a decrease in morbidity in the vaccinated population, and 38,6 % due to the development of an indirect effect. The predicted avoided costs per 1 vaccinated person is 2,975 thousand rubles. From a societal perspective, the cost-effectiveness of the Rota-V-Aid vaccine will be 364,813 thousand rubles/QALY (quality-adjusted life year), and from a healthcare perspective — 1726,399 thousand rubles / QALY. Thus, in both cases, the cost-effectiveness of RVI vaccination will not exceed the generally accepted threshold of willingness to pay, equal to three times the gross domestic product per capita in the Russian Federation (according to data for 2021 — ~2,7 million rubles). The predicted cost-effectiveness of selective vaccination is significantly lower than that of mass vaccination.

Conclusions. Mass vaccination of children with a 5-valent vaccine against RVI will not only reduce the incidence in the Russian Federation, but, taking into account the assumptions made, can also be considered as a cost-effective intervention.

емая экономическая эффективность выборочной вакцинации существенно ниже, чем массовой вакцинации.

Выводы. Массовая вакцинация детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции позволит не только снизить заболеваемость в РФ, но, с учетом принятых допущений, может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, вакцинация, эффективность затрат.

Введение

Заболеваемость кишечными инфекциями в России остается на высоком уровне, и острые кишечные инфекции устойчиво занимают 3–4-е место среди всех инфекционных заболеваний в детском возрасте [1, 46]. При этом одной из основных причин гастроэнтеритов у детей младше 5 лет являются ротавирусы.

В апреле 2009 г. ВОЗ рекомендовала включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации всех стран мира. При внедрении ротавирусных вакцин рекомендуется осуществление эпидемиологического и постмаркетингового надзора в национальных масштабах. Плановая вакцинация грудных детей против ротавирусной инфекции (РВИ) может значительно снизить число экстренных консультаций и госпитализаций, а также способствовать существенному сокращению издержек, связанных с лечением РВИ [2].

В рамках международного проекта «Эпидемиология вирусных кишечных инфекций в России: разработка новых подходов для выявления и характеристики возбудителей», который выполнялся в 2005–2007 гг. в 8 городах РФ (Москве, Санкт-Петербурге, Челябинске, Нижнем Новгороде, Тюмени, Хабаровске, Махачкале и Якутске) на основании собранных образцов анализов 3208 детей (в том числе 2848 — до 5 лет) и 1354 взрослых было показано, что причиной гастроэнтеритов у детей до 5 лет в 43% случаев является ротавирус, частота выявления которого варьирует у детей до 4 лет в пределах 37,66–48,65%, а у детей от 4 до 6 лет составляет 31,20% [3, 4].

Показатели заболеваемости РВИ в РФ (по данным за 2016 г.) максимальны у детей первого года жизни (1184,21 на 100 тыс. чел.) и в возрастной группе от 1 года до 2 лет (1358,79 на 100 тыс. чел.). У детей от 3 до 6 лет заболеваемость ниже — 400,25 на 100 тыс. чел. Общая заболеваемость у детей до 14 лет — 448,41 на 100 тыс. чел., а в популяции в целом — 389,41 на 100 тыс. чел.

По данным официальной статистики, 66,1% от общего количества острых кишечных инфекций составляют инфекции, вызванные неустановленными инфекционными возбудителями [5]. Весьма близкие

Key words: rotavirus infection; vaccination; cost-effectiveness.

данные были получены в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Москве и показавшем, что использование рутинных методов (бактериологического, серологического и метода иммуноферментного анализа) позволяет установить этиологию острых кишечных инфекций лишь в 30,5% случаев [6].

Систематический обзор наблюдательных исследований эффективности вакцинации против РВИ в Европе [7] выявил 9 исследований, в которых анализировалась эффективность вакцинации против РВИ (с применением как 5-валентной, так и 1-валентной вакцины) в отношении частоты госпитализации вакцинированных детей по поводу РВИ [8–16]. В соответствии с их результатами, средняя величина эффекта при полном курсе вакцинации варьирует в пределах 80–98,3% [7]. При этом в исследовании, проведенном в Испании, отдельно оценивалась эффективность 5- и 1-валентной вакцин против РВИ, причем было показано, что для 5-валентной вакцины характерна эффективность в пределах 92,9–95,0% [16].

Систематический обзор исследований, проведенных в странах Латинской Америки, выявил снижение частоты госпитализации по поводу РВИ на 73% (95% ДИ 66–78%) [29]. Результаты наблюдательного исследования в Израиле показали, что эффективность 5-валентной вакцины в плане снижения частоты госпитализации по поводу РВИ — 77% у детей в возрасте от 6 до 59 мес. и 86% у детей в возрасте от 6 до 23 мес. [30].

Систематический обзор Кохрановской библиотеки продемонстрировал, что, по данным РКИ, в странах с низким уровнем смертности эффективность 5-валентной вакцины в отношении тяжелых случаев РВИ — 82% (95% ДИ 61–92%) [31].

Влияние вакцинации на частоту амбулаторных случаев заболевания РВИ в Европе оценивалось в 4 исследованиях [11, 12, 14, 15]. При этом было выявлено, что при полном курсе вакцинации эффективность варьирует в пределах 68–75% [7]. Что касается отдельной оценки эффективности 5- и 1-валентной вакцины, исследование, проведенное в Испании, показало, что при полном курсе вакцинации 5-валентной вакциной эффективность в отношении амбулаторных случаев РВИ составляет 81% [15].

Таким образом, эффективность вакцины в отношении предотвращения амбулаторных случаев РВИ несколько ниже, чем в отношении случаев заболевания, потребовавших госпитализации.

В целом, результаты европейских популяционных исследований, осуществленных после начала вакцинации против РВИ, продемонстрировали результаты, сопоставимые с результатами европейского клинического исследования эффективности 5-валентной вакцины против РВИ, в котором было выявлено снижение частоты тяжелой РВИ на 98%, а РВИ любой степени тяжести — на 68% [17].

Одним из последних исследований явился мета-анализ РКИ и наблюдательных исследований, показавший, что вакцинация 5-валентной вакциной против РВИ (РотаТеком) обеспечивает снижение частоты инфекции на 65%, а частоты госпитализации по поводу РВИ — на 72,8% [44].

Что касается влияния массовой вакцинации на частоту заболевания РВИ в невакцинированной популяции, т.е. популяционного эффекта, то в Финляндии, где массовая вакцинация против РВИ была начата в 2009 г., а охват вакцинацией составил 95–97%, было выявлено снижение частоты госпитализации по поводу РВИ у детей старших возрастных групп, не подлежащих вакцинации, на 54–75%, а частоты амбулаторных посещений по поводу РВИ — на 30–79% [18]. Развитие популяционного эффекта после начала массовой вакцинации против РВИ было продемонстрировано также в Австрии, Бельгии, Великобритании и ряде других стран [19–24].

В США было показано, что после начала массовой вакцинации против РВИ частота госпитализации статистически значимо снизилась не только у детей в возрасте 0–4 лет (на 78%), но и у детей в возрасте 5–14 лет (на 71%) и граждан в возрасте 15–24 лет (на 65%) [25]. В обсервационном исследовании, проведенном в 3 медицинских центрах США, было показано, что у невакцинированных (охват вакцинацией — 1%) детей в возрасте 24–35 мес. после начала массовой вакцинации частота госпитализации по поводу РВИ снизилась на 92% [26].

Популяционное исследование, проведенное в Канаде (провинция Онтарио), также показало, что после начала массовой вакцинации частота госпитализации по поводу РВИ статистически значимо снизилась у детей в возрасте до года на 79%, в возрасте 12–23 мес. — на 73%, 24–35 мес. — на 52%, 3–4 лет — на 69%, а 5–19 лет — на 75% [27].

В то же время во Франции при охвате вакцинацией, равном 47%, снижения заболеваемости РВИ у детей старше 2 лет выявлено не было [28]. Это демонстрирует необходимость организационных мер по обеспечению максимального охвата вакцинацией для развития популяционного эффекта.

Систематический обзор и мета-анализ показали, что эффективность вакцин против РВИ в невакцинированной популяции в странах с высоким уровнем развития экономики — 52% (95% ДИ 43–60%) [45].

Поскольку включение вакцинации против РВИ в Национальный календарь профилактических прививок требует существенных бюджетных затрат, весьма важно оценить ее экономическую эффективность.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на массовую вакцинацию детей в РФ 5-валентной вакциной против РВИ.

Материалы и методы исследования

Оценка осуществлялась с помощью моделирования на основе эпидемиологических показателей по РФ и данных по эффективности вакцины, полученных в ходе зарубежных исследований. Анализ осуществляли с горизонтом 5 лет. Оценку проводили с позиции общества в целом, при этом учитывали не только прямые медицинские затраты, включающие затраты на лечение, диагностику и профилактику РВИ, но и непрямые затраты, т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности пациентов или их родителей. Кроме того, оценивали эффективность затрат с позиции системы здравоохранения, в этом случае учитывали только прямые медицинские затраты.

В базовом варианте количество случаев РВИ у детей до 5 лет оценивали на основе показателя заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) в РФ и доли РВИ, выявленной в российском эпидемиологическом исследовании 2005–2007 гг. У пациентов старше 5 лет в базовом варианте использовали при расчете статистические данные по заболеваемости РВИ.

В рамках анализа чувствительности осуществляли оценку эффективности затрат на вакцинацию против ротавируса в г. Санкт-Петербурге, где, по данным Управления Роспотребнадзора, заболеваемость острыми кишечными инфекциями в 2021 г. в 2,3 раза выше, чем регистрируемый уровень заболеваемости по РФ в целом.

В базовом варианте предполагали охват вакцинацией, равный 95%.

Предполагали, что эффективность 5-валентной вакцины в вакцинированной популяции в отношении случаев РВИ, потребовавших госпитализации, — 72,8%, а в отношении амбулаторных случаев РВИ — 65% [44]. Что касается эффекта массовой вакцинации в невакцинированной популяции, предполагали, что эффект в отношении случаев РВИ, потребовавшей госпитализации, составит 52% [45], а амбулаторных случаев РВИ — 30% [18].

При этом, с учетом результатов исследования [25], предполагали снижение заболеваемости в возрастной группе до 25 лет.

Предполагали, что длительность протективного эффекта вакцины в вакцинированной популяции составляет 5 лет [32].

На основе данных экспертной оценки было сделано допущение, что госпитализируются 80% пациентов с РВИ до 1 года, 70% — до 2 лет, 60% — от 3 до 6 лет, 50% — старше 6 лет.

Продолжительность лечения при РВИ, не требующей госпитализации, составляла при моделировании 7 дней, при тяжелой РВИ, требующей госпитализации, — 10 дней.

Затраты на терапию рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2022 г. (www.spboms.ru). Прямые медицинские затраты при терапии ротавирусной инфекции в амбулаторных условиях составили 27 86,40 руб., в стационарных условиях — 33 852,70 руб.

Непрямые затраты составили при расчете 17,24 тыс. руб. в расчете на 1 случай амбулаторного лечения и 24,63 тыс. руб. в расчете на 1 случай РВИ, потребовавший госпитализации.

Затраты на вакцину рассчитывались, исходя из зарегистрированной цены с учетом НДС («Рота-

Тек» — 6357,64 руб./вакцинацию 3 дозами, «Рота-V-Эйд» — 3337,95 руб./вакцинацию 3 дозами). Затраты на введение вакцины не учитывались, поскольку вакцину можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям, кроме вакцины БЦЖ/БЦЖ-м.

Предполагали, что качество жизни при амбулаторном случае заболевания снижается до 0,781 у детей в возрасте до 1,5 лет и до 0,688 в возрасте старше 1,5 лет [33, 34]. При заболевании, потребовавшем госпитализации, предполагали снижение качества жизни до 0,425 у детей до 1,5 лет и до 0,2 в возрасте старше 1,5 лет [33].

Затраты и продолжительность жизни с учетом качества дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты исследования и обсуждение

Прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания РВИ при вакцинации детей 5-валентной вакциной представлено в таблице 1.

Результаты оценки предотвращенных затрат при вакцинации против РВИ представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, предотвращение РВИ, потребовавшей госпитализации, обеспечит

Таблица 1

Прогнозируемое количество предотвращенных за 5 лет в группе граждан до 25 лет случаев заболевания РВИ при вакцинации детей 5-валентной вакциной

Случаи РВИ, потребовавшие госпитализации	Случаи РВИ, не потребовавшие госпитализации	Всего случаев РВИ
<i>Без вакцинации</i>		
515 063	271 273	786 336
<i>После вакцинации: вакцинированная популяция</i>		
56 722	30 528	87 250
<i>После вакцинации: невакцинированная популяция</i>		
113 775	116 674	230 449
<i>После вакцинации: вакцинированная и невакцинированная популяция</i>		
170 497	147 202	317 699
<i>Количество предотвращенных случаев РВИ при вакцинации</i>		
344 566	124 071	468 637
<i>Доля предотвращенных случаев РВИ при вакцинации</i>		
66,9%	45,7%	59,6%

Таблица 2

Прогнозируемый объем предотвращенных за 5 лет затрат при массовой вакцинации детей против РВИ 5-валентной вакциной, млн руб.

Прямые медицинские затраты, млн руб.			Непрямые затраты, млн руб.			Общая величина предотвращенных затрат, млн руб.		
Госп.	Амб.	Всего	Госп.	Амб.	Всего	Госп.	Амб.	Всего
11 664,500	532,558	12 197,057	8 487,396	2 139, 293	10 626, 689	20 151,896	2 671,851	22 823,746

Амб. — амбулаторные случаи РВИ, Госп. — случаи РВИ, потребовавшие госпитализации.

88,3% от общей величины предотвращенных затрат, а легких случаев РВИ, не потребовавших госпитализации, — 11,7%. Предотвращенные прямые медицинские затраты, т.е. затраты на лечение РВИ, составят 53,4%, а недополученный вследствие временной нетрудоспособности доход — 46,6% от общего объема предотвращенных затрат.

Объем предотвращенных затрат в расчете на 1 вакцинируемого представлен в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что объем предотвращенных затрат составляет 2,975 тыс. руб. на 1 вакцинируемого и на 61,4% обусловлен снижением заболеваемости в вакцинированной популяции, а на 38,6% — развитием популяционного эффекта.

Эффективность затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против РВИ представлена в таблице 4.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ медицинское вмешательство может рассматриваться в качестве экономически приемлемого, если затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [35]. В РФ, по данным за 2021 г., она составляет около 2,70 млн руб. Из таблицы 3 видно, что массовая вакцинация детей против РВИ 5-валентной вакциной «Рота-V-Эйд» характеризуется коэффициентом «Затраты/эффективность», не превышающим данной величины.

В рамках анализа чувствительности оценивали надежность полученных результатов (табл. 5).

Таблица 3

Прогнозируемый объем предотвращенных затрат при массовой вакцинации детей против РВИ 5-валентной вакциной за 5 лет, тыс. руб./вакцинируемого

Параметры	Прямые медицинские затраты	Непрямые затраты	Общая величина прямых и непрямых затрат
Предотвращенные затраты в вакцинированной популяции	1,029	0,798	1,826
Предотвращенные затраты в невакцинированной популяции	0,593	0,555	1,149
Общая величина предотвращенных затрат в вакцинированной и невакцинированной популяции	1,622	1,353	2,975

Таблица 4

Эффективность затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против РВИ (базовый вариант)

Параметры	Затраты на вакцинацию 1 ребенка — 6357,64 руб. (1 доза вакцины — 2119,21 руб.) («РотаТек»)	Затраты на вакцинацию 1 ребенка — 3337,95 руб. (1 доза вакцины — 1112,65 руб.) («Рота-V-Эйд»)
Затраты на вакцинацию, млн руб.	44 583,903	23407,869
Предотвращенные прямые медицинские затраты, обусловленные снижением заболеваемости РВИ, млн руб.	11 373,508	
Общие предотвращенные затраты, обусловленные снижением заболеваемости РВИ, млн руб.	20 864,833	
Дополнительные затраты на вакцинацию против РВИ, млн руб. (анализ с позиции системы здравоохранения)	33 210,395	12 034,361
Дополнительные затраты на вакцинацию против РВИ, млн руб. (анализ с позиции общества в целом)	23 719,070	2 543,036
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	6 970,789	
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	4764,224	1726,399
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (анализ с позиции общества в целом)	3402,638	364,813

Таблица 5

**Эффективность затрат на вакцинацию против ротавирусной инфекции в РФ, тыс. руб./QALY
(анализ чувствительности)**

Параметры	Затраты на вакцинацию 1 ребенка — 6357,64 руб. (1 доза вакцины — 2119,21 руб.) («РотаТек»)		Затраты на вакцинацию 1 ребенка — 3034,50 руб. (1 доза вакцины — 1112,65 руб.) («Рота-V-Эйд»)	
	Анализ с позиции системы здравоохранения	Анализ с позиции общества в целом	Анализ с позиции системы здравоохранения	Анализ с позиции общества в целом
Базовый вариант	4764,224	3402,638	1726,399	364,813
Заболеваемость ОКИ в 2,3 раза выше, чем в базовом варианте (г. Санкт-Петербург)	2643,149	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует	Вакцинация доминирует
Затраты на вакцинацию на 15% выше, чем в базовом варианте	5723,596	4362,011	2230,098	868,512
Затраты на вакцинацию на 15% ниже, чем в базовом варианте	3804,851	2443,265	1222,700	Вакцинация доминирует
Анализ без учета популяционного эффекта	9009,249	7660,903	4160,765	2812,419

Из таблицы 5 видно, что полученные результаты варьируют в зависимости от изменения параметров моделирования в реальных пределах и пределах принятых допущений. Так, увеличение заболеваемости ОКИ до уровня, выявляемого в г. Санкт-Петербурге, приводит к увеличению экономической эффективности вакцинации, причем экономически эффективной оказывается вакцинация не только вакциной «Рота-V-Эйд», но и более дорогостоящей вакциной «РотаТек», характеризующейся обширными доказательствами эффективности как в РКИ, так и в наблюдательных исследованиях. При этом вакцинация не только снижает заболеваемость, но и обеспечивает снижение нагрузки на бюджет.

Особого внимания требует вариант с выборочной вакцинацией, не предполагающей развития популяционного эффекта. В этом случае экономическая эффективность вакцинации существенно снижается, что подчеркивает абсолютную необходимость именно массовой вакцинации в рамках Национального календаря прививок.

Ограничением данного исследования является, в частности, тот факт, что при моделировании предполагали равную клиническую эффективность 5-валентных вакцин против РВИ — «РотаТек» и «Рота-V-Эйд», хотя основные исследования клинической эффективности осуществлялись с вакциной «РотаТек».

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что, как и во многих других странах с различным уровнем развития экономики и различающимся уровнем заболеваемости РВИ [7, 33, 36-43], массовая вакцинация детей 5-валентной вакциной

против РВИ в РФ позволит не только снизить заболеваемость, но, с учетом принятых допущений, может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство.

Литература

1. Васильев, Б.Я. Острые кишечные заболевания. Ротавирусы и ротавирусная инфекция / Б.Я. Васильев, Р.И. Васильева, Ю.В. Лобзин. — СПб., 2000.
2. World Health Organisation, Rotavirus vaccines. WHO Position Paper—January 2013. Wkly Epidemiol Rec 2013; 88(5):49—64.
3. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramychева NY et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007 // J Infect Dis. 2009 Nov 1; 200 Suppl 1:S228-33. doi: 10.1086/605054.
4. Подколзин, А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации : автореф. дис. ... д.м.н. / А.Т. Подколзин. — М.: ФГБУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. — 46 с.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
6. Каждаева, Э.П. Этиологическая структура и вопросы этиотропной терапии острых кишечных инфекций бактериальной этиологии у детей : автореф. канд. дисс. ... к.м.н. / Э.П. Каждаева. — М.: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. — 23 с.
7. Karafillakis E., Hassounah S., Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006—2014 // Vaccine 33 (2015) 2097—2107.
8. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria // Vaccine 2013;31(24):2686—91.
9. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study // BMJ 2012;345:e4752.

10. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and effectiveness of RotaTeg vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland // *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(12):1365–73.
11. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany:2010–2011 // *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(2):e82–9.[12]
12. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study // *Hum Vaccin* 2010;6(6):450–4.
13. Muhsen K, Chodick G, Goren S, Shalev V, Cohen D. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community // *Vaccine* 2010;29(1):91–4.
14. Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MdM, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellon (Spain) // *Vaccine* 2012;30(52):7536–40.
15. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre: Spain // *Vaccine* 2012;30(3):539–43.
16. Martinon-Torres F, Bouzon Alejandro M, Redondo Col-lazo L, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain // *Hum Vaccin* 2011;7(7):757–61.
17. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeg, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe // *Vaccine* 2009;28(2):345–51.
18. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland // *Vaccine* 2012;31(1):176–82.
19. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria // *Vaccine* 2011;29:2791–6.
20. Standaert B, Strens D, Alwan A, Raes M. Medium- to long-term impact of rotavirus vaccination on hospital care in Belgium: a 7-year follow-up of the rotavirus Belgium impact study (RotaBIS) // *Infect Dis Therapy* 2016;5:31–44.
21. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, Collins S, Allen DJ, Nawaz S, et al. Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales // *J Infect Dis* 2016;213:243–9.
22. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador // *Ped Infect Dis J* 2011;30:S6–S10.
23. Field E.J., Vally H., Grimwood K., Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia // *Pediatrics* 2010; 126: e506–12.
24. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalisations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. // *Vaccine* 2011;29:4663–7.
25. Lopman B., Curns A., Yen C., Parashar U. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States // *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:980–6.
26. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006–2009 // *Clin Infect Dis* 2011;53:245–53.
27. Wilson SE, Rosella LC, Wang J, Le Saux N, Crowcroft NS, Harris T, et al. (2016) Population-Level Impact of Ontario's Infant Rotavirus Immunization Program: Evidence of Direct and Indirect Effects // *PLoS ONE* 11(5): e0154340. doi:10.1371/journal.pone.0154340
28. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study // *Vaccine* 2011;29(21):3753–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.035> (EpubApr 13).
29. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2016 Aug 12;5(1):83. doi: 10.1186/s40249-016-0173-2. PMID: 27514855; PMCID: PMC4982225.
30. Muhsen K, Anis E, Rubinstein U, Kassem E, Goren S, Shulman LM, Ephros M, Cohen D. Effectiveness of rotavirus pentavalent vaccine under a universal immunization programme in Israel, 2011-2015: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jan;24(1):53-59. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.018. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28442435.
31. Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitan F, Ndwandwe D, Cunliffe N, Soares-Weiser K. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 17;11(11):CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488; PMCID: PMC8597890.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017.
33. Shu-ling Hoshi, Masahide Kondo, Ichiro Okubo. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan // *HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS* 2017, VOL. 13, NO. 5, 1115–1125. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1245252>
34. Aïdelsburger P, Grabein K, Boehm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, et al. Cost effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany // *Vaccine*. 2014; 32:1964–74.
35. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
36. Karmann A., Jurack A., Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data // *Eur J Health Econ* (2015) 16:719–731.
37. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E (2017) Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway // *PLoS ONE* 12(8): e0183306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183306>
38. Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H, et al. An update to the cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe // *Vaccine* 2010;28(47):7457–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.060> (EpubSep 21).
39. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. PartII. The potential cost-effectiveness of vaccination // *Vaccine* 2007;25(20):3971–9 (Epub 2007 Mar 13).
40. Shuhui Cui, Ruoyan Gai Tobe, Xiuting Mo, Xiaoyan Liu, Lingzhong Xu, Shixue Li. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option // *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:677. DOI 10.1186/s12879-016-2013-1
41. Al Awaidy S., Gebremeskel B., Al Obeidani I., et al. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman // *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:334 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/334>

42. Dan Yamin, Atkins K., Remy V., Galvani A. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France —Accounting for Indirect Protection // *Value in Health* 2016; 19: 811 — 819.
 43. Koksall T, et al., Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.03.005>
 44. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr.* 2021 Jul 1;175(7):e210347. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347. Epub 2021 Jul 6. PMID: 33970192; PMCID: PMC8111566.
 45. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, Weaver MR. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2018 Apr;98(4):1197-1201. doi: 10.4269/ajtmh.17-0705. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29436336; PMCID: PMC5928826.
 46. Мартынова, Г.П. Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей первого года жизни / Г.П. Мартынова [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 12 — 16.
- References**
1. Vasil'ev B.YA., Vasil'eva R.I., Lobzin YU.V. Ostrye kishhechnye zabolevaniya. Rotavirusy i rotavirusnaya infekciya. — Spb., 2000.
 2. World Health Organisation, Rotavirus vaccines. WHO Position Paper—January2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88(5):49—64.
 3. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramychева NY et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007 // *J Infect Dis.* 2009 Nov 1; 200 Suppl 1:S228-33. doi: 10.1086/605054.
 4. Podkolzin A.T. Epidemiologicheskaya i klinicheskaya harakteristika ostryh kishhechnyh infekcij virusnoj etiologii v Rossijskoj Federacii.- Avtoref. diss. ... d.m.n.- Moskva.- FGBU «CNII epidemiologii» Rospotrebnadzora.- 46 s.
 5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'j i blagopoluchiya cheloveka, 2022. 340 s.
 6. Kazhdaeva E.P. Etiologicheskaya struktura i voprosy etiotropnoj terapii ostryh kishhechnyh infekcij bakterial'noj etiologii u detej.- Avtoref. kand. diss. ... k.m.n.- Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologii Rospotrebnadzora.- 2006.- 23 s.
 7. Karafillakis E., Hassounah S., Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006—2014 // *Vaccine* 33 (2015) 2097—2107.
 8. Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria // *Vaccine* 2013;31(24):2686—91.
 9. Braeckman T, Van Herck K, Meyer N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study // *BMJ* 2012;345:e4752.
 10. Vesikari T, Uhari M, Renko M, et al. Impact and effectiveness of RotaTaq vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland // *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(12):1365—73.
 11. Adlhoch C, Hoehne M, Littmann M, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany:2010—2011 // *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(2):e82—9.[12]
 12. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: a case-control study // *Hum Vaccin* 2010;6(6):450—4.
 13. Muhsen K, Chodick G, Goren S, Shalev V, Cohen D. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community // *Vaccine* 2010;29(1):91—4
 14. Bellido-Blasco JB, Sabater-Vidal S, Salvador-Ribera MdM, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellon (Spain) // *Vaccine* 2012;30(52):7536—40.
 15. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre: Spain // *Vaccine* 2012;30(3):539—43.
 16. Martinon-Torres F, Bouzon Alejandro M, Redondo Collazo L, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain // *Hum Vaccin* 2011;7(7):757—61.
 17. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTaq, a pentavalent rotavirus vaccine: efficacy and safety among infants in Europe // *Vaccine* 2009;28(2):345—51.
 18. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland // *Vaccine* 2012;31(1):176—82.
 19. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria // *Vaccine* 2011;29:2791—6.
 20. Standaert B, Strens D, Alwan A, Raes M. Medium- to long-term impact of rotavirus vaccination on hospital care in Belgium: a 7-year follow-up of the rotavirus Belgium impact study (RotaBIS) // *Infect Dis Therapy* 2016;5:31—44.
 21. Atchison CJ, Stowe J, Andrews N, Collins S, Allen DJ, Nawaz S, et al. Rapid declines in age group-specific rotavirus infection and acute gastroenteritis among vaccinated and unvaccinated individuals within 1 year of rotavirus vaccine introduction in England and Wales // *J Infect Dis* 2016;213:243—9.
 22. Yen C, Armero Guardado JA, Alberto P, Rodriguez Araujo DS, Mena C, Cuellar E, et al. Decline in rotavirus hospitalizations and health care visits for childhood diarrhea following rotavirus vaccination in El Salvador // *Ped Infect Dis J* 2011;30:S6—S10.
 23. Field E.J., Vally H., Grimwood K., Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia // *Pediatrics* 2010; 126: e506—12.
 24. Clarke MF, Davidson GP, Gold MS, Marshall HS. Direct and indirect impact on rotavirus positive and all-cause gastroenteritis hospitalisations in South Australian children following the introduction of rotavirus vaccination. // *Vaccine* 2011;29:4663—7.
 25. Lopman B., Curns A., Yen C., Parashar U. Infant rotavirus vaccination may provide indirect protection to older children and adults in the United States // *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:980—6.
 26. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006—2009 // *Clin Infect Dis* 2011;53:245—53.
 27. Wilson SE, Rosella LC, Wang J, Le Saux N, Crowcroft NS, Harris T, et al. (2016) Population-Level Impact of Ontario's Infant Rotavirus Immunization Program: Evidence of Direct and Indirect Effects // *PLoS ONE* 11(5): e0154340. doi:10.1371/journal.pone.0154340
 28. Gagneur A, Nowak E, Lemaitre T, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: the IVANHOE study // *Vaccine* 2011;29(21):3753—9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.035> (EpubApr 13).

29. Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PR, Cuevas LE, Gurgel RQ. Effectiveness of rotavirus vaccines against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2016 Aug 12;5(1):83. doi: 10.1186/s40249-016-0173-2. PMID: 27514855; PMCID: PMC4982225.
30. Muhsen K, Anis E, Rubinstein U, Kassem E, Goren S, Shulman LM, Ephros M, Cohen D. Effectiveness of rotavirus pentavalent vaccine under a universal immunization programme in Israel, 2011-2015: a case-control study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jan;24(1):53-59. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.018. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28442435.
31. Bergman H, Henschke N, Hungerford D, Pitan F, Ndwanwe D, Cunliffe N, Soares-Weiser K. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 17;11(11):CD008521. doi: 10.1002/14651858.CD008521.pub6. PMID: 34788488; PMCID: PMC8597890.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Stockholm: ECDC; 2017.
33. Shu-ling Hoshi, Masahide Kondo, Ichiro Okubo. Economic evaluation of routine infant rotavirus immunisation program in Japan // HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2017, VOL. 13, NO. 5, 1115 – 1125. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1245252>
34. Aidelsburger P, Grabein K, Boehm K, Dietl M, Wasem J, Koch J, et al. Cost effectiveness of childhood rotavirus vaccination in Germany // *Vaccine*. 2014; 32:1964 – 74.
35. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
36. Karmann A., Jurack A., Lukas D. Recommendation of rotavirus vaccination and herd effect: a budget impact analysis based on German health insurance data // *Eur J Health Econ* (2015) 16:719 – 731.
37. Hansen Edwards C, de Blasio BF, Salamanca BV, Flem E (2017) Re-evaluation of the cost-effectiveness and effects of childhood rotavirus vaccination in Norway // *PLoS ONE* 12(8): e0183306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183306>
38. Jit M, Mangen MJ, Melliez H, Yazdanpanah Y, Bilcke J, Salo H, et al. An update to the cost-effectiveness of rotavirus vaccination: comparative analyses for five European countries and transferability in Europe // *Vaccine* 2010;28(47):7457 – 9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.060> (Epub Sep 21).
39. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. Part II. The potential cost-effectiveness of vaccination // *Vaccine* 2007;25(20):3971 – 9 (Epub 2007 Mar 13).
40. Shuhui Cui, Ruoyan Gai Tobe, Xiuting Mo, Xiaoyan Liu, Lingzhong Xu, Shixue Li. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in China: Projected possibility of scale-up from the current domestic option // *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:677. DOI 10.1186/s12879-016-2013-1
41. Al Awaidey S., Gebremeskel B., Al Obeidani I., et al. Cost effectiveness of a pentavalent rotavirus vaccine in Oman // *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:334 <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/334>
42. Dan Yamin, Atkins K., Remy V., Galvani A. Cost-Effectiveness of Rotavirus Vaccination in France —Accounting for Indirect Protection // *Value in Health* 2016; 19: 811 – 819.
43. Koksall T, et al., Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Turkey // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2016.03.005>
44. Sun ZW, Fu Y, Lu HL, Yang RX, Goyal H, Jiang Y, Xu HG. Association of Rotavirus Vaccines With Reduction in Rotavirus Gastroenteritis in Children Younger Than 5 Years: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials and Observational Studies. *JAMA Pediatr*. 2021 Jul 1;175(7):e210347. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0347. Epub 2021 Jul 6. PMID: 33970192; PMCID: PMC8111566.
45. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH, Flaxman AD, Khalil I, Troeger C, Weaver MR. Indirect Rotavirus Vaccine Effectiveness for the Prevention of Rotavirus Hospitalization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):1197-1201. doi: 10.4269/ajtmh.17-0705. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29436336; PMCID: PMC5928826.
46. Martynova G.P., Solov`eva I.A., Alexeenko A.N., Kuznetsova N.F., Yuzhakova A.G. Clinical and epidemiological features of rotavirus infections in infants. *Journal Infectology*. 2014;6(2):12-16. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2014-6-2-12-16>.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.фарм.н., профессор; тел.: + 7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел. + 7-905-213-53-23, e-mail: kharit-s@mail.ru

Рычкова Светлана Владиславовна — руководитель отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., доцент; тел.: + 7-921-310-65-81, e-mail: rychkova.sv@niidi.ru

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ; e-mail: niidi@niidi.ru



СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИНЕВРОПАТИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ «ГАМ-КОВИД-ВАК», НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.Д. Чухно, М.А. Булыгин, И.М. Улюкин, Ю.И. Буланьков, Д.М. Шахманов, Д.В. Лавренчук
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Difficulties of differential diagnosis of polyneuropathy developed after Gam-COVID-Vac vaccination on the background of combined infectious pathology (clinical case)

S.D. Chukhno, M.A. Bulygin, I.M. Ulyukin, Yu. I. Bulan'kov, D.M. Shakhmanov, D.V. Lavrenchuk
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

Резюме

Представленный клинический случай описывает сложности дифференциальной диагностики полиневропатии, развившейся после вакцинации «Гам-Ковид-Вак», на фоне сочетанной инфекционной патологии (ВИЧ-инфекция, клещевой боррелиоз, COVID-19) у молодой женщины. Продемонстрирована ситуация, когда различные инфекционные и неинфекционные заболевания, обладающие схожей клинической симптоматикой (поражением периферической нервной системы), встречающиеся одновременно у одного пациента, могут существенно влиять на течение друг друга и осложнять установление истинной причины полиневропатии. Необходимо отметить, что в данном примере установление окончательного диагноза проводилось коллегиально, решением консилиума, и основывалось на эффективности этиотропного (антибактериального) лечения, которое по сути являлось вариантом терапии *ex juvantibus*, что и позволило установить наиболее вероятную этиологию полиневропатии – клещевой боррелиоз. В свою очередь, ВИЧ-инфекция и, возможно, вакцинация, по мнению авторов, могли вызвать иммуносупрессию, что повлияло на степень диссеминации *Borrelia burgdorferi*. Также вероятно, что недостаточный иммунный ответ в сочетании с проведенным сеансом каскадной плазмозамещения сказались на первичных сомнительных результатах серологического исследования, что еще более затруднило диагностику.

Ключевые слова: вакцинация, «Гам-Ковид-Вак», полиневропатия, ВИЧ-инфекция, болезнь Лайма, синдром Гийена – Барре, COVID-19.

Введение

В клинической практике нередко встречается сосуществование 2 и более инфекционных и неинфекционных заболеваний у одного пациента, именуемое различными авторами коморбидностью, мультиморбидностью или полипатией. Данные термины чаще применяются к комбинации хронической

Abstract

The clinical case describes the difficulties of differential diagnosis of polyneuropathy that developed after Gam-Covid-Vac vaccination on the background of combined infectious pathology (HIV infection, tick-borne borreliosis, COVID-19) in a young woman. It is shown that various infectious and non-infectious diseases with similar clinical symptoms (peripheral nervous system affliction) occurring simultaneously in one patient can significantly affect each other's course and complicate the establishment of the true cause of polyneuropathy. It should be noted that in this example, the establishment of a final diagnosis was carried out collectively, by consensus, and was based on the effectiveness of etiotropic (antibacterial) treatment, which in fact was an *ex juvantibus* therapy option, which made it possible to establish the most probable etiology of polyneuropathy – tick-borne borreliosis. In turn, HIV infection and possibly vaccination, according to the authors, could cause immunosuppression, which affected the degree of dissemination of *Borrelia burgdorferi*. It is also likely that the insufficient immune response in combination with the cascade plasma filtration session affected the initial dubious results of the serological tests, which further complicated the diagnosis.

Key words: vaccination, Gam-COVID-Vac, polyneuropathy, HIV infection, Lyme disease, Guillain-Barre syndrome, COVID-19.

ческой патологии. В то же время термины «Сочетанная патология» и «Сочетанные заболевания», встречающиеся в отечественной литературе гораздо реже, являются более универсальными [1].

Известно, что на фоне ВИЧ-инфекции течение иной инфекционной и неинфекционной патологии имеет свои, отличные от таковых у пациентов, имеющих отрицательный ВИЧ-статус, особенно-

сти. Изменяется клиническое течение этих заболеваний, способствующее ухудшению качества и снижению продолжительности жизни пациентов, появляются нехарактерные симптомы и осложнения [2–4]. Одним из диагностически сложных проявлений сочетанной патологии является полиневропатия — поражение периферического отдела нервной системы, характеризующееся распространенным поражением периферических нервных волокон с развитием парезов, трофических и вегетативно-сосудистых нарушений, а также неправильным восприятием боли и температуры, различной этиологии (инфекционной, аутоиммунной, метаболической, токсической, паранеопластической, наследственной, травматической и др.).

Определить четкую взаимосвязь между инфекционным агентом и возникновением полиневропатии сложно, но в настоящее время доказано, что острая фаза ВИЧ-инфекции может клинически сопровождаться дистальными полиневропатиями с преобладанием чувствительных нарушений (дистальная сенсорная полиневропатия), обычно в виде жжения, парестезий и дизестезий преимущественно в области стоп, иногда с легкой мышечной слабостью и снижением коленных рефлексов [5, 6]. В литературе описаны случаи полиневропатии, синдрома Гийена — Барре (СГБ) у пациентов на ранних стадиях ВИЧ-инфекции, даже при сероконверсии. Некоторые исследователи, описывая клинические наблюдения, обращают внимание на ряд нетипичных проявлений при ассоциации с ВИЧ-инфекцией: так, отмечалась асимметричная клиническая картина, что не соответствует двум основным критериям диагностики СГБ (прогрессирующая двигательная слабость и арефлексия) [7–9].

Фактором развития полиневропатии могут явиться и различные бактерии. При этом отдельного внимания заслуживают заболевания, в клинических проявлениях которых наблюдаются нарушения со стороны нервной системы, например, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз). Данная нозология может проявляться корешковыми расстройствами по чувствительному или двигательному типу (радикулоневриты) в различных отделах спинного мозга. В зоне расстройств появляются сильные боли, дистальные парестезии в конечностях, неприятные ощущения, выявляется слабость определенных групп мышц и снижение рефлексов [10–13].

Среди аутоиммунных причин различных периферических полиневропатий СГБ занимает особое место. Острая воспалительная полирадикулоневропатия аутоиммунного генеза характеризуется периферическими параличами и в большинстве случаев белково-клеточной диссоциацией в лик-

воре. Вопрос, касающийся триггерного фактора, запустившего эти механизмы, остается дискуссионным, не исключается и инфекционная природа. Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) — самая частая форма СГБ (80–90%), при которой на фоне вялого тетрапареза разной степени выраженности развиваются чувствительные нарушения по полиневритическому типу, нейропатический болевой синдром, вегетативные нарушения [14–17].

Не столь частый, но очень обсуждаемый среди факторов развития СГБ — вакцинация. При введении вакцины иммунитет человека искусственно активируется против конкретного возбудителя. Ведущая роль отдается Т-опосредованному В-зависимому гуморальному ответу, заключающемуся в увеличении количества антител и создании клеток-памяти против возбудителя. Считается, что дозы и кратность введения являются универсальными для всех взрослых людей, однако по причине биологических особенностей каждого человека иммунный ответ в ряде случаев может быть неадекватен дозе или составу введенной вакцины и сопровождаться развитием аллергических реакций, а иногда и СГБ. Учитывая высокую степень очистки современных вакцин, описанная ситуация возникает крайне редко, но не исключена [18, 19].

Частота возникновения истинного СГБ достаточно низкая — в среднем 1,8 на 100 000 населения. Министерство здравоохранения РФ отнесло данное заболевание к группе орфанных, что еще раз подтверждает его редкость. Однако СГБ по-прежнему остается опасным и даже смертельным заболеванием, ранняя и правильная диагностика которого во многом определяет лечение и прогноз [20].

Клинический случай

Пациентка N., 40 лет 02.11.2021 г. обратилась в многопрофильный стационар с жалобами на онемение верхних конечностей от средней трети плеча до лучезапястного сустава, онемение по задней поверхности нижних конечностей от уровня ягодичной складки до голеностопного сустава, слабость и сильную боль в мышцах голени, ощущение покалывания в пальцах кистей и стоп.

Впервые онемение задней поверхности голени и подъем температуры тела до 37,7°C пациентка отметила 13.10.2021 г. На следующий день повышенная температура тела сохранялась, а зона онемения увеличилась до всей задней поверхности нижних конечностей от уровня ягодичной складки до голеностопного сустава. Лекарственные средства не принимала. В последующие 2 дня температура тела поднялась до 39,0°, появилась незначительная ноющая, тупая боль в мышцах го-

лени, онемение сохранялось. Вечером 16.10.2021 г. отметила боль и припухлость десны в области 16-го зуба. 17.10.2021 г. по поводу боли в области 16-го зуба обратилась к стоматологу, выставлен диагноз «Периодонтит 16-го зуба», назначено лечение (амоксциллин + клавулановая кислота 875 + 125 мг 2 раза в сутки, нимесулид 100 мг 2 раза в сутки, супрастин 25 мг 2 раза в сутки), в этот же день отмечала кратковременные эпизоды нарушения процесса глотания. В период с 18.10.2021 г. по 25.10.2021 г. на фоне проводимого лечения отмечала снижение температуры тела до нормальных значений, улучшение самочувствия, регрессию неврологической симптоматики, но отмечала появление на лице, шее и в зоне декольте красных расплывчатых пятен диаметром около 1 см, с нечеткими, неровными краями, не зудящих, не выступающих над поверхностью кожи, которые в течение нескольких дней мигрировали на верхние конечности, боковые поверхности туловища, живот и область поясницы; пятна исчезли к концу недели без признаков вторичных элементов. В этот период был получен отрицательный результат анализа методом ПЦР на вирус SARS-CoV-2 (мазок из носоглотки и ротоглотки). С 26.10.2021 г. по 02.11.2021 г. стоматологом был санирован сформировавшийся гнойный очаг в области 16-го зуба, однако к концу недели неврологические нарушения вернулись, боли в нижних конечностях нарастали, становились нестерпимыми в ночное время, нарушали сон, присутствовала выраженная слабость в мышцах нижних конечностей. Нестероидными противовоспалительными препаратами (диклофенак 100 мг) проявления заболевания не купировались.

Из анамнеза жизни известно, что N. росла и развивалась соответственно возрасту; замужем, имеет троих детей; наследственность в отношении неврологической патологии не отягощена; гинекологический анамнез без особенностей; хронические инфекции (в том числе венерические) и соматические заболевания пациентка отрицает; является донором крови и ее компонентов (последняя сдача крови осенью 2020 г.); профессиональная деятельность связана с частым пребыванием в лесной зоне. В январе 2021 г. она перенесла COVID-19 в форме острого респираторного заболевания; в начале и конце июня 2021 г. первый раз вакцинировалась 2 компонентами «Гам-Ковид-Вак», ревакцинацию 1-м компонентом «Гам-Ковид-Вак» произвела 03.10.2021 г.

При поступлении на стационарное лечение данные общего осмотра, оценка состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем — в пределах возрастной нормы; при оценке неврологического статуса обращало на себя внимание нарушение поверхност-

ной чувствительности в виде гиперестезий кистей правой и левой верхних конечностей, гиперестезия нижних конечностей от уровня ягодичной складки до голеностопного сустава, симметричное снижение мышечной силы в нижних конечностях. Акт глотания не нарушен.

В неврологическом отделении при лабораторном обследовании в клиническом анализе крови отмечены: лимфоцитоз (50,7%) при нормальном уровне лейкоцитов ($4,9 \times 10^9/\text{л}$); в ликворе — белково-клеточная диссоциация, цитоз $38 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы — 52%, белок — 1,04 г/л, глюкоза — 3,0 ммоль/л. Нормальный уровень прокальцитонина в крови.

По результатам электронейромиографии (ЭНМГ) выявлены признаки легкого демиелинизирующего поражения по полиневральному типу сенсорных волокон *n.n. medianus, ulnaris dextra et sinistra*, умеренного демиелинизирующего поражения по полиневральному типу *n.n. suralis, peroneus superficialis dextra et sinistra*; показатели *n.n. axialis, tibialis*, моторных волокон *n.n. medianus, ulnaris, peroneus dextra et sinistra* в пределах возрастной нормы.

На основании клинико-лабораторного и инструментального обследования установлен предварительный диагноз: «Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия Гийена — Барре, сенсорная форма, без вовлечения дыхательной мускулатуры».

В соответствии с протоколами лечения и клиническими рекомендациями пациентка переведена в отделение интенсивной терапии, проведено лечение поливитаминными, нейрометаболическими и нейротрофическими препаратами, произведен сеанс каскадной плазмофильтрации. Иммуносупрессивная терапия не назначалась. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение самочувствия, снижение выраженности боли, однако мышечная слабость в нижних конечностях сохранялась, что подтверждалось более поздними данными ЭНМГ: признаки начального демиелинизирующего поражения моторных волокон нижних конечностей. Со второго дня пребывания в отделении интенсивной терапии отмечался субфебрилитет ($37,2 - 37,8^\circ$).

В то же время выявленные симптомы заболевания, скорость их развития, а также анамнез заболевания и данные лабораторных и инструментальных исследований, указывавших на развитие СГБ, были неспецифичны, в связи с чем оставался открытым вопрос об этиологии неврологических нарушений. С целью проведения дифференциальной диагностики был взят анализ крови для исключения клещевого боррелиоза.

Дальнейший диагностический поиск в неврологическом отделении был прерван ввиду получения

положительного результата исследования методом ПЦР на SARS-CoV-2 от 8 ноября ($Ct = 23,35$), вследствие чего пациентка была переведена в инфекционное отделение. На момент перевода лабораторно: уровень лейкоцитов не изменился ($4,9 \times 10^9/\text{л}$), лимфоцитоз сохранялся (54,7%). Анализ ликвора: цитоз — $17 \times 10^6/\text{л}$, белок — 1,15 г/л, глюкоза — 2,8 ммоль/л. Уровень прокальцитонина — 0,048 нг/мл.

Во время нахождения в инфекционном отделении новых жалоб, связанных с заболеванием новой коронавирусной инфекцией, пациентка не предъявляла, последующий результат ПЦР-диагностики мазка из носоглотки установил санацию по SARS-CoV-2. Пациентке был установлен диагноз «Коронавирусная инфекция (ПЦР SARS-CoV-2 + от 08.11.2021 г.), легкое течение. Острое респираторное заболевание». Получала лечение: эноксапарин натрия подкожно 4000 анти-Ха МЕ 2 раза в сутки, фавипиравир по схеме, соответствующей массе тела (менее 75 кг). Субфебрилитет купировался на 3-й день пребывания в стационаре.

Вместе с тем, на 2-й день пребывания пациентки в инфекционном стационаре лечащим врачом был получен предварительный результат обследования пациентки на ВИЧ-инфекцию: ИФА положителен от 3 и 8 ноября. В иммуноблоте от 11.11.2021 г. выявлены антитела к отдельным белкам ВИЧ (p25, p55, gp160). Данный результат трактовался экспертной лабораторией как сомнительный, было рекомендовано выполнение исследования методом ПЦР на РНК ВИЧ и повторное исследование в реакции иммунного блоттинга в динамике. Необходимо отметить, что сочетание белков в иммуноблоте ВИЧ было очень необычным, что, однако, нашло свое объяснение — кровь для выполнения иммуноблота была взята у пациентки после выполнения каскадной плазмафильтрации. Впоследствии был получен положительный результат исследования ПЦР на РНК ВИЧ (в крови от 3 ноября) и положительный результат в реакции иммунного блоттинга (в крови от 22 ноября выявлены антитела ко всем отдельным белкам в панели ВИЧ-1, кроме gp120). Исследование иммунного статуса выявило иммуносупрессию ($CD4 = 16,8\% - 390 \text{ кл/мкл}$). Пациентке был установлен диагноз «ВИЧ-инфекция».

На 4-й день пребывания в инфекционном стационаре был получен положительный результат исследования методом ИФА на IgM к *Borrelia burgdorferi* (при этом IgG не выявлены). С учетом особенностей иммунного статуса пациентки и необходимостью проведения дифференциальной диагностики, было принято решение о подтверждении клещевого боррелиоза всеми доступными диагностическими методами. Так, повторное исследование крови (через 12 дней от первичного анализа) на IgM и IgG методом ИФА показало

уже отрицательный результат. Исследование крови методом ПЦР также показало негативный результат. Однако исследование IgM к *Borrelia burgdorferi* в реакции иммунного блоттинга (являющееся золотым стандартом подтверждения этого заболевания) дало положительный результат (выявлены p25, p30, p39, p41). Пациентке была выполнена диагностическая люмбальная пункция. Исследование ликвора методом ПЦР на ДНК *Borrelia burgdorferi* показало негативный результат, интра-текальный синтез антител к этому возбудителю отсутствовал. Пациентке был установлен диагноз «Иксодовый клещевой боррелиоз».

В дальнейшем дифференциальный диагноз основного заболевания проводился между истинным СГБ, возможно, возникшим на фоне вакцинации, острой ВИЧ-инфекцией с развитием дистальной сенсорной полиневропатии и иксодовым клещевым боррелиозом с поражением нервной системы.

Диагностический поиск причины развития полиневропатии в начале обследования и лечения пациента привел к определению диагноза СГБ как возможной поствакцинальной реакции на ревакцинацию «Гам-Ковид-Вак»; в пользу этого свидетельствовал промежуток времени между последним введением вакцины и появлением симптомов заболевания, укладывающийся во время развития иммунопатологического ответа. Кроме того, известно, что в соответствии с патогенезом аллергические и аутоиммунные реакции могут клинически проявляться при повторной встрече с этиологическим агентом. Введенный в рамках вакцинации второй компонент вакцины (Ad5) мог не вызвать клинической картины, так как отличается от первого компонента (Ad26). Повторное же введение первого компонента (Ad26) при ревакцинации гипотетически могло спровоцировать развитие СГБ.

В пользу ВИЧ-инфекции свидетельствовал тот факт, что заражение ВИЧ, вероятно, произошло не более одного года до госпитализации (так как последняя сдача донорской крови — с проведением контрольных анализов на гемотрансмиссивные инфекции — была год назад) и, как известно, острая стадия ВИЧ-инфекции может проявляться в виде полиневропатии, клинически схожей с имевшейся у пациентки.

В пользу третьего варианта (болезни Лайма) говорило наличие «ранних» антител в крови к возбудителю иксодового клещевого боррелиоза, характер профессиональной деятельности (связанный с пребыванием в лесной зоне, эндемичным регионом и климатическим сезоном), а также высыпания на коже в анамнезе. Однако стоит отметить, что на момент поступления в стационар экзантема отсутствовала, а собранный со слов анамнез не мог сформировать у клинициста однозначного понимания её картины.

Безусловно, в пользу болезни Лайма свидетельствовали данные лабораторного обследования (IgM — положительно, иммуноблот IgM — положительно). В то же время непосредственно *Borrelia burgdorferi* не была обнаружена ни в крови, ни в ликворе (ПЦР — отрицательно), а интратекальный синтез антител отсутствовал, несмотря на наличие белково-клеточной диссоциации. Отрицательный результат поиска возбудителя в крови и ликворе методом ПЦР мог быть объяснен очень низкой концентрацией возбудителя в исследуемых жидкостях, а интратекальный синтез антител определяется по данным литературы не более чем у 16,7–35% пациентов с болезнью Лайма [11–13].

Начатая с 22 ноября антибактериальная терапия Цефтриаксоном (10-дневный курс, 2 г в сутки внутримышечно) уже с 3-х суток лечения сопровождалась улучшением функционального состояния пациентки.

В результате проведенного комплексного лечения, в том числе этиотропной антибактериальной терапии, направленной на элиминацию возбудителя, был получен положительный результат лечения в виде полного купирования болевого синдрома, восстановления ранее утраченной чувствительности, возвращения мышечной силы. 06.12.2021 г. пациентка была выписана из стационара на амбулаторный этап лечения.

На основании результатов клинико-лабораторного обследования консилиумом врачей (инфекционистом, специалистом по ВИЧ-инфекции, неврологом) был сформулирован окончательный диагноз: «Иксодовый клещевой боррелиоз стадия 2 (ранняя диссеминированная), безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы и развитием полирадикулоневропатии. Сопутствующее заболевание: ВИЧ-инфекция, стадия 2А, по Российской классификации ВИЧ-инфекции [21], стадия А2, по классификации CDC [22]». Консилиумом было также принято решение о снятии первоначального диагноза СГБ и о невозможности вынесения эритемной формы болезни Лайма в диагноз (в связи с отсутствием однозначной верификации морфологических элементов сыпи).

Кроме эффективности этиотропной терапии, обоснованием окончательного диагноза основного заболевания (иксодовый клещевой боррелиоз) служили также данные анамнеза заболевания (постепенное медленное нарастание симптомов полиневропатии), анамнеза жизни (род деятельности, связанный с частым пребыванием в лесной зоне, эндемичный по боррелиозу район проживания и характерный сезон), иммунологических исследований (IgM положительно, иммуноблот IgM положительно).

С 20.12.2021 г. пациентке в Центре СПИД по месту жительства была начата антиретровирус-

ная терапия препаратами ламивудин, фосфазид и эфавиренз. На фоне АРВТ пациентка отмечала тошноту, позывы к рвоте, однако прием препаратов не прекращала. По состоянию на март 2022 г. нежелательные явления терапии выражены незначительно.

При выписке и до февраля 2022 г. пациентка отмечала сохраняющееся чувство онемения левой нижней конечности от уровня нижней трети голени и ниже. Других жалоб не предъявляла. В январе — феврале 2022 г. проходила лечение в многопрофильном стационаре, где, наряду с патогенетической, симптоматической терапией и продолжением АРВТ, была назначена гипербарическая оксигенация (10 сеансов), после которой зона онемения субъективно значительно уменьшилась.

В марте 2022 г. у пациентки сохранялись жалобы на онемение подошвенной части левой стопы от пяточной области до дистальных фаланг пальцев, других жалоб не было. Продолжается лечение и наблюдение.

Заключение

Данный клинический случай ярко демонстрирует ситуацию, когда различные инфекционные и неинфекционные заболевания, обладающие схожей клинической симптоматикой (поражением периферической нервной системы), встречающиеся одновременно у одного пациента, могут существенно влиять на течение друг друга, что существенно осложняет дифференциальную диагностику. Необходимо отметить, что в данном клиническом случае установление окончательного диагноза проводилось коллегиально (решением консилиума) и основывалось на эффективности этиотропного (антибактериального) лечения, которое по сути являлось вариантом терапии *ex juvantibus*, что и позволило установить наиболее вероятную этиологию полиневропатии — клещевой боррелиоз.

В свою очередь, ВИЧ-инфекция и, возможно, вакцинация, по мнению авторов, могли вызвать иммуносупрессию, что повлияло на степень диссеминации *Borrelia burgdorferi*. Также вероятно, что недостаточный иммунный ответ в сочетании с проведенным сеансом каскадной плазмафилтрации сказались на первичных сомнительных результатах серологического исследования, что еще больше затруднило диагностику.

Литература

1. Гудков, Р.А. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии — три взгляда на сочетанную патологию / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2015. — № 1. — С. 39–45.
2. Ronit, A., Haissman, J., Kirkegaard-Klitbo, D.M. et al. Copenhagen comorbidity in HIV infection (COCOMO) study: a study protocol for a longitudinal, non-interventional assess-

ment of non-AIDS comorbidity in HIV infection in Denmark. BMC Infectious Diseases. 2016; 16: 713. DOI: 10.1186/s12879-016-2026-9

3. Беляков, Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 3. — С. 9–25.

4. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции. Часть I. Основы проблемы / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2018. — 184 с.

5. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей многопрофильных стационаров / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 448 с.

6. Ульянова, Я.С. Клинико-лабораторные проявления и сложности диагностики острой ВИЧ-инфекции у взрослых / Я.С. Ульянова [и др.] // Лечащий врач. — 2019. — № 9. — С. 70.

7. Brannagan T.H. 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. Journal of the Neurological Sciences 2003; 208(1-2): 39-42. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00418-5.

8. Lopes M., Marques P., Silva B. et al. Guillain-Barré syndrome as the first presentation of human immunodeficiency virus infection. BMC Neurology. 2021; 21(1): 321. DOI: 10.1186/s12883-021-02350-1

9. Sajan A., Zahid S., Stumph J., et al. A Rare Case of HIV-Induced Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. American Journal of Medical Case Reports. 2019; 7(1): 5-8. DOI:10.12691/ajmcr-7-1-2

10. Ross Russell A.L., Dryden M.S., Pinto A.A. et al. Lyme disease: diagnosis and management. Practical Neurology. 2018; 18(6): 455-464. DOI: 10.1136/practneurol-2018-001998

11. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе / Н.С. Баранова, Н.Н. Спири, В.А. Буланова // Медицинский совет. — 2012. — №6. — С. 28–35.

12. Романова, М.М. Нейроборрелиоз (болезнь Лайма) — эпидемиология, диагностика и лечение / М.М. Романова // Вселенная мозга. — 2020. — Т. 2, № 4(7). — С. 56-59.

13. Белов, Б.С. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.) / Б.С. Белов, Л.П. Ананьева // Научно-практическая ревматология. — 2021. — Т. 59, № 5. — С. 547-554. — DOI: 10.47360/1995-4484-2021-547-554

14. Меркулова, Г.П. Синдром Гийена–Барре / Г.П. Меркулова // Медицина неотложных состояний. — 2013. — №5(52). — С. 20–28.

15. Дамулин, И.В. Синдром Гийена-Барре: клинические особенности, диагностика, прогноз / И.В. Дамулин // Неврологический журнал. — 2013. — Т. 18, № 6. — С. 4-8.

16. Неврология : национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. — Краткое издание. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 688 с.

17. Бернс, С. А. Синдром Гийена-Барре: обзор клинических случаев / С.А. Бернс [и др.] // Доктор.Ру. — 2017. — № 1 (130). — С. 16–19.

18. Allen C.M., Ramsamy S., Tarr A.W., et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination. Annals of Neurology. 2021; 90(2): 315-318. DOI: 10.1002/ana.26144

19. Chun J.Y., Park S., Jung J. et al. Guillain-Barré Syndrome after Vaccination against COVID-19. The Lancet. Neurology. 2022; 21(2): 117-119. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00416-6

20. Ситкали, И.В. Полинейропатии: клинический полиморфизм и алгоритмы диагностики (обзор) / И.В.

Ситкали [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2016. — № 12 (1). — С. 292–296.

21. Лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В.В. Покровского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 848 с.

22. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Бартлетт, Д. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.

References

1. Gudkov, R.A. Comorbidity, multimorbidity, polyopathy — three views on the combined pathology. / R.A. Gudkov, O.E. Konovalov // Bulletin of RUDN University, series Medicine. — 2015. — № 1. — С. 39-45.

2. Ronit, A., Haissman, J., Kirkegaard-Klitbo, D.M. et al. Copenhagen comorbidity in HIV infection (COCOMO) study: a study protocol for a longitudinal, non-interventional assessment of non-AIDS comorbidity in HIV infection in Denmark. BMC Infectious Diseases. 2016; 16: 713. DOI: 10.1186/s12879-016-2026-9

3. Belyakov, N.A. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia / N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, T.N. Trofimova [et al.] // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2016. — Vol. 8, No. 3. — Pp. 9-25. DOI: 10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25

4. Comorbid conditions in HIV infection. Part I. The basics of the problem. N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin. — St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2018. — 184 p.

5. Tsinserling, V. A. Infectious lesions of the nervous system: issues of etiology, pathogenesis and diagnosis. Guidelines for doctors of multidisciplinary hospitals / V.A. Tsinserling, M. L. Chukhlovina. — St. Petersburg: ALBI-SPb, 2005. — 448 p.

6. Ulyanova, Ya.S. Clinical and laboratory manifestations and difficulties in diagnosing acute HIV infection in adults / Ya.S. Ulyanova, E.I. Krasnova, V.V. Provorova [et al.] // Attending Physician. — 2019. — No. 9. — p. 70.

7. Brannagan T.H. 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. Journal of the Neurological Sciences 2003; 208(1-2): 39-42. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00418-5

8. Lopes M., Marques P., Silva B. et al. Guillain-Barré syndrome as the first presentation of human immunodeficiency virus infection. BMC Neurology. 2021; 21(1): 321. DOI: 10.1186/s12883-021-02350-1

9. Sajan A., Zahid S., Stumph J., et al. A Rare Case of HIV-Induced Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. American Journal of Medical Case Reports. 2019; 7(1): 5-8. DOI:10.12691/ajmcr-7-1-2

10. Ross Russell A.L., Dryden M.S., Pinto A.A. et al. Lyme disease: diagnosis and management. Practical Neurology. 2018; 18(6): 455-464. DOI: 10.1136/practneurol-2018-001998

11. Baranova, N.S. Defeat of the nervous system in chronic Lyme borreliosis / N.S. Baranova, N.N. Spirin, V.A. Bulanov // Medical Council. — 2012. — No. 6. — Pp. 28-35.

12. Romanova, M.M. Neuroborreliosis (Lyme disease) — epidemiology, diagnosis and treatment / M.M. Romanova // The Universe of the Brain. — 2020. — Vol. 2, No. 4(7). — Pp. 56-59.

13. Belov, B.S. Lyme disease: modern approaches to prevention, diagnosis and treatment (based on the materials of international recommendations 2020) / B.S. Belov, L.P. Ananyeva // Scientific and practical rheumatology. — 2021. — Vol. 59, No. 5. — Pp. 547-554. — DOI: 10.47360/1995-4484-2021-547-554

14. Merkulova, G.P. Guillain — Barre syndrome / G.P. Merkulova // Emergency medicine. — 2013. — №5(52). — Pp. 20-28.

15. Damulin, I.V. Guillain-Barre syndrome: clinical features, diagnosis, prognosis / I.V. Damulin // Neurological Journal. — 2013. — Vol. 18, No. 6. — Pp. 4-8.

16. Neurology: National Guidelines / ed. by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, A.B. Geht. — Short edition. — Moscow: GEOTAR-Media, 2018. — 688 p.
17. Burns, S. A. Guillain-Barre syndrome: a review of clinical cases / S.A. Burns, K.V. Zverev, P.A. Talyzin [et al.] // Doctor. ru, 2017. No. 1 (130). Pp. 16-19.
18. Allen C.M., Ramsamy S., Tarr A.W., et al. Guillain-Barré Syndrome Variant Occurring after SARS-CoV-2 Vaccination // Annals of Neurology. — 2021. — Vol. 90, N. 2. — Pp.315-318. doi: 10.1002/ana.26144
19. Chun J.Y., Park S., Jung J. et al. Guillain-Barré Syndrome after Vaccination against COVID-19. The Lancet. Neurology. 2022; 21(2): 117-119. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00416-6
20. Sitkali, I.V. Polyneuropathy: clinical polymorphism and diagnostic algorithms (review) / I.V. Tiskali, O.V. Kolokolov, E.V. Lukina [et al.] // Saratov Scientific Medical Journal. — 2016. — № 12 (1). — Pp. 292-296.
21. Lectures on HIV infection / edited by V.V. Pokrovsky. — 2nd ed., reprint. and compl. — Moscow: GEOTAR-Media, 2018. — 848 p.
22. Bartlett D. Galland D. Fam P. Clinical aspects of HIV-infection / Bartlett D. [et al.]. — Moscow: R. Valent, 2012. — 528 p.

Авторский коллектив:

Чухно Степан Дмитриевич — слушатель ординатуры по специальности «Терапия» Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова; тел.: + 7-921-979-50-71, e-mail: ivanchuhnov@yandex.ru

Булыгин Максим Алексеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: kotosupa@gmail.com

Улюкин Игорь Михайлович — научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел.: + 7-921-926-16-21, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-98, e-mail: dr.bulankov@mail.ru

Шахманов Дмитрий Михайлович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: dmitry.shakhmanov@yandex.ru

Лавренчук Дмитрий Вадимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)667-71-27, e-mail: lavr-d@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 И ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

Л.Н. Туйчиев¹, М.Д. Ахмедова¹, Н.У. Таджиева^{1,2}, Ж.А. Анваров¹, У.Э. Эралиев¹,
А.М. Хусанов³, Ш.А. Назиров¹

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

³Республиканская специализированная Зангиатинская инфекционная клиника № 1, Ташкент, Узбекистан

A clinical case of coinfection of COVID-19 and tropical malaria

L.N. Tuychiev¹, M.D. Akhmedova¹, N.U. Tadjieva^{1,2}, J.A. Anvarov¹, U.E. Eraliev¹, A.M. Husanov³, Sh.A. Nazirov¹

¹Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

²Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

³Republican Specialized Zangiota Infectious Diseases Clinic No.1, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Глобальная вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 все еще продолжается, что приводит к появлению сочетанных заболеваний, таких как малярия и COVID-19 и др., что подтверждается ростом различных сообщений о регистрации коинфекций. В последние годы Узбекистан добился эпидемиологической стабильности по малярии и в 2018 г. получил официальный сертификат Всемирной организации здравоохранения, подтверждающий статус страны, «свободной от малярии». На современном этапе в период пандемии COVID-19 для нашей республики актуальной является завозная малярия из-за рубежа и, следовательно, наличие постоянной опасности возобновления передачи инфекции от завозных случаев. Представлено клиническое наблюдение совместного течения новой коронавирусной инфекции и тропической малярии у больного 2003 г.р. Из эпидемиологического анамнеза: больной был гражданином Камеруна, на фоне лечения от коронавирусной инфекции больной отмечал периодический озноб по всему телу и потливость, начали проявляться клинические симптомы тропической малярии. Микроскопия толстой капли и тонкого мазка крови подтвердила наличие *Pl. falciparum*. Больному была назначена противомалярийная терапия мефлохином, в результате чего наступило клиническое выздоровление.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (COVID-19), тропическая малярия, коинфекция, лечение.

Abstract

The global outbreak of the new coronavirus infection COVID-19 is still ongoing, leading to coinfections such as malaria and COVID-19 and others. As evidenced by the increase in various reports of coinfections. In recent years, Uzbekistan has achieved epidemiological stability for malaria and in 2018 received an official World Health Organization certificate confirming the country's "malaria-free" status. At the present stage during the COVID-19 pandemic, imported malaria from abroad is relevant for our republic and, therefore, there is a constant danger of renewed transmission from imported cases. In this article presented the clinical case of coinfection of COVID-19 and malaria in a patient. From the epidemiological data, the patient was a citizen of Cameroon. During treatment of coronavirus infection, the patient noted intermittent chills all over the body and sweating, clinical symptoms of tropical malaria began to appear. Microscopy of a thick drop and a thin blood smear confirmed the presence of *Pl. falciparum*. The patient was prescribed antimalarial therapy with mefloquine, resulting in clinical recovery

Key words: coronavirus infection (COVID-19), tropical malaria, coinfection, treatment.

Введение

В декабре 2019 г. в китайском городе Ухане впервые началась регистрация COVID-19, которая стремительно распространилась по всему миру. В марте 2020 г. ВОЗ объявила COVID-19 пандемией [1–3]. Между тем глобальная вспышка болезни все еще

продолжается, что приводит к появлению сочетанных заболеваний, таких как малярия и COVID-19 и др. [4–9], что подтверждается ростом различных сообщений о регистрации ко-инфекций [10–15].

Малярия также является опасным лихорадочным заболеванием. Ближайшие территории к Уз-

бекистану, где распространена малярия, — это Таджикистан, Азербайджан, Туркмения. На сегодняшний день актуальными являются завозные случаи малярии. Так, в Китае ежегодно регистрируется около 3000 завезенных случаев малярии [14], на Украине за 2014 г. констатировано 50 зарегистрированных завозных случаев малярии и 3 случая паразитоносительства. Из них 66% заболевших составляли жители Украины и 34% — иностранные граждане. Тропическая малярия была диагностирована в 61,2% случаев, трехдневная — в 10,2%, овале малярия — в 8,2%, четырехдневная — в 2,1% и микст-малярия — в 18,3% случаев. Констатированы 2 летальных исхода от тропической малярии [16].

В последние годы Узбекистан добился эпидемиологической стабильности по малярии и в 2018 г. получил официальный сертификат Всемирной организации здравоохранения, подтверждающий статус страны, «свободной от малярии». Однако специфичность природы малярии как инфекционного заболевания, а также ускоренное развитие туризма, бизнеса, приводящего к частому перемещению населения, не приводят к снижению риска заражения малярией на уязвимых территориях и благоприятствуют регистрации завозных случаев малярии [17].

На современном этапе в период пандемии COVID-19 для нашей республики актуальной является завозная малярия и, следовательно, сохранение постоянной опасности возобновления передачи инфекции от завозных случаев [3, 17].

Учитывая эпидемиологические особенности малярии, а также современную эпидемиологическую ситуацию по новой коронавирусной инфекции, усиление эпидемиологического надзора за малярией имеет высокую актуальность, поскольку несвоевременные диагностика и лечение случаев малярии, особенно в сочетании с COVID-19, могут способствовать развитию летального исхода. Кроме того, возникает вероятность распространения малярии в стране. Поэтому особенно важно улучшить расследование случаев завозной малярии и других инфекционных заболеваний во время пандемии COVID-19.

Клинический случай

Больной Б., 2003 г.р., гражданин Камеруна, поступил в специализированный инфекционный стационар для лечения больных COVID-19 21.12.2020 г. с жалобами на повышение температуры тела (38°C и выше), сухой кашель, одышку, чувство нехватки воздуха, общую слабость, изменение вкусовых ощущений, временами озноб.

Считал себя больным в течение 3 дней. Заболевание началось остро 19.12.2020 г. с повышения температуры тела, сухого кашля и общей слабости.

На 3-й день болезни вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован с диагнозом направления «Коронавирусная инфекция, COVID-19».

Из эпидемиологического анамнеза: больной гражданин Камеруна, откуда 12.12.2020 г. прилетел в Турцию, город Стамбул, а затем 14.12.2020 г. прибыл в Узбекистан (г. Бухара). На следующий день, 15.12.2020 г., из Бухары приехал в город Ташкент, где жил в гостинице. Со слов больного, он в последние 5 дней находился в контакте с больным с симптомами COVID-19.

При поступлении общее состояние больного было оценено как среднетяжелое, сознание ясное, на вопросы отвечал адекватно. При осмотре выявлена бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Катаральные симптомы выражены умеренно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание свободное, через нос, ЧД 25 в минуту, SpO₂ — 96% без кислорода, аускультативно в легких выслушивается жесткое ослабленное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные, пульс — 92 уд/мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД 110/70 мм рт. ст. Язык суховат, обложен белым налетом, живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени увеличены на 2 см, селезенка определялась. Стул регулярный, диурез сохранен.

Данные лабораторных исследований при поступлении в клинику (21.12.2020 г.). Общий анализ крови: гемоглобин — 134 г/л, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $16,1 \times 10^9$ /л, с/я — 80%, лимфоциты — 15%, тромбоциты — 152×10^9 /л, СОЭ — 14 мм/ч. Биохимический анализ крови: АЛТ — 30,3 ЕД, АСТ — 46,3 ЕД, билирубин общий — 36,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 14,0 мкмоль/л, непрямой билирубин — 22,3 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,8 ммоль/л, общий белок — 70,9 г/л, креатинин — 89,1 мкмоль/л, мочевины — 6,8 ммоль/л. С-реактивный белок 12 мг/л. Коагулограмма: фибриноген — 3,3 г/л, ПТИ — 91%, протромбиновое время — 11,4, МНО — 1,0, АЧТВ — 21,1. Время свертывания крови: начало 3 мин 15 с, конец 4 мин 00 с. Заключение МСКТ органов грудной клетки: легкие без очаговых и инфильтративных изменений (К-0). ПЦР анализ на COVID-19 от 21.12.2020 г. — положительный.

Больному был поставлен диагноз: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелая форма» и было назначено лечение согласно действующим в Республике Узбекистан временным клиническим рекомендациям, проводилась антикоагулянтная терапия, с целью противовирусной терапии был назначен фавипиравир по схеме, а также проводилась симптоматическая терапия.

В последующие дни на фоне лечения больной отмечал периодические приступы ломоты в суставах, боли в мышцах, которые сопровождалась

небольшим ознобом. Температура тела повышалась до 39,0 °C, появилась иктеричность склер и кожных покровов (+ +), на фоне этих изменений усилилась общая слабость. Учитывая, что больной прибыл из региона, эндемичного по малярии (Камерун), было решено обследовать его для исключения малярии. При микроскопии толстой капли и тонкого мазка крови (24.12.2020 г.) были обнаружены трофозоиты *Plasmodium falciparum* (+ + +), что соответствует уровню паразитемии около 1000 паразитов в 1 мкл крови.

На основании клинических симптомов и полученных результатов лабораторного исследования больному был выставлен сопутствующий диагноз: тропическая малярия средней степени тяжести. К основному лечению был добавлен курс противомалярийной терапии. Использовали мефлохин в дозе 20 мг/кг в два приема с интервалом в 6 ч.

На следующий день интенсивность лихорадки уменьшилась, максимальная температура составила 37,4 °C. При микроскопии крови на 3-й день от начала лечения в крови были обнаружены трофозоиты *P. falciparum* (+), что соответствует уровню паразитемии около 50 паразитов в 1 мкл крови. Температура тела больше не повышалась. На 5-й день от начала лечения (29.12.2020 г.) малярийные плазмодии в крови не обнаружены. Результат ПЦР на COVID-19 от 29.12.2020 г. — отрицательный.

Общий анализ крови от 30.12.2020 г.: гемоглобин — 90, г/л, эритроциты — $2,5 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $5,6 \times 10^9/л$, с/я — 53%, лимфоциты — 40%, эозинофилы 6%, тромбоциты — $200 \times 10^9/л$, СОЭ — 29 мм/ч. Биохимический анализ крови от 01.01.2021 г.: АЛТ — 35,9 ЕД, АСТ — 37,4 ЕД, билирубин общий — 9,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 3,1 мкмоль/л, непрямого билирубин — 6,1 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,4 ммоль/л, общий белок — 73,4, креатинин — 83,4 мкмоль/л, мочевины — 5,3 ммоль/л, С-реактивный белок — 6 мг/л. На фоне комбинированного лечения COVID-19 и тропической малярии общее состояние больного улучшилось, температура тела нормализовалась. Перед выпиской из клиники 04.01.2021 г. у больного купировались лихорадка и симптомы интоксикации, при микроскопии толстой капли и тонкого мазка крови плазмодии малярии не обнаружались.

Обсуждение

По данным литературных источников, при малярии, вызванной *P. falciparum*, течение болезни не всегда имеет типичную клиническую картину, которая характеризуется периодическим подъемом температуры тела и ознобом, иногда симптомы быстро меняются и болезнь приобретает тяжелый характер [18]. В патогенезе развития тяжелых форм заболевания особое место занимают повышенная проницаемость сосудов, развитие тромбогемор-

рагического синдрома, накопление паразитарных продуктов обмена в тканях, истощение энергетических запасов, метаболический ацидоз и гипоксия, прогрессирующая несостоятельность нейроэндокринной регуляции. Клинически симптомы тропической малярии характеризуются сочетанием лихорадки, гемолитической анемии, увеличением селезенки и печени, выраженной интоксикации и симптомов поражения других органов [7, 19].

Данный пациент был гражданином Камеруна, территория которого высоко эндемична по малярии. Проведенное эпидемиологическое расследование показало, что пациент заразился малярией в Камеруне. До приезда в Узбекистан отмечал контакт с больными COVID-19. Первые симптомы заболевания появились 19.12.2020 г. Пациента беспокоили жар и головная боль. На следующий день состояние больного ухудшилось, и 21.12.2020 г. он был госпитализирован в специализированный стационар, с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Однако на фоне проводимого лечения состояние больного не улучшалось, больной ежедневно отмечал головную боль, боли в мышцах, небольшой озноб, повышение температуры тела до высоких цифр. С учетом эпидемиологических данных (приезд с неблагополучной по малярии страны), кровь больного была исследована на малярию. Микроскопическое исследование толстой капли и мазка крови позволило выявить в крови возбудителей малярии — *P. falciparum*. В общем анализе крови больного отмечались изменения показателей крови: в первые дни госпитализации отмечалось снижение уровня тромбоцитов, а также нейтрофилез и увеличение С-реактивного белка. В последующие дни показатели лейкоцитов, нейтрофилов и С-реактивного белка нормализовались, а анемия и снижение тромбоцитов сохранялись. После курса лечения уровень С-реактивного белка постепенно нормализовался, а уровень эозинофилов стал нарастать, что, возможно, связано с типовой гиперчувствительностью организма при паразитарных заболеваниях. В то же время метаболиты простейших, корпускулярные белки и фрагменты красных кровяных телец попадают в кровоток и поглощаются моноцитами, вызывая моноцитоз. Анемия пациента постепенно нарастает из-за малярии, в основном, вызывающей гемолиз эритроцитов. Кроме того, длительная субклиническая малярийная инфекция также может приводить к анемии [14, 20, 21]. Однако в некоторых случаях паразиты *Plasmodium* могут вызывать системный воспалительный процесс, приводящий к высвобождению большого количества метаболитов и медиаторов воспаления, что, в свою очередь, приводит к повреждению эндотелиальных клеток сосудов и образованию микро-

тромбов, способствует обширным нарушениям микроциркуляции [14].

Заключение

В данном случае больной заразился тропической малярией в Камеруне, в Турции на фоне инкубационного периода малярии контактировал с больным COVID-19, после приезда в Узбекистан появились клинические признаки заболевания. Данная ситуация показывает важность сбора эпидемиологического анамнеза в период пандемии COVID-19. Столкнувшись с пандемией и возникшей ситуацией в области общественного здравоохранения, мы должны быть готовы осуществлять своевременные меры по диагностике и оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с малярией. Особое внимание необходимо уделить усилению эпидемиологического расследования случаев малярии и других болезней, завезенных из-за границы, чтобы своевременно предотвратить их несвоевременную диагностику и распространение.

Литература

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020;92(6):639–44.
- Kyung Hee Kim, Jae Wook Choi, Juyoung Moon, Habibulla Akilov, Laziz Tuychiev, Bakhodir Rakhimov, Kwang Sung Min. Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan. *J Korean Med Sci.* 2020 Nov 23;35(45):e404 <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e404>
- Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(July). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(9):e1132–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)
- Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56.
- Napoli PE, Nioi M. Global Spread of Coronavirus Disease 2019 and Malaria: An Epidemiological Paradox in the Early Stage of A Pandemic. *J Clin Med.* 2020;9(4):1138.
- Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020;26(5):483–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>
- World Health Organization (WHO). Weekly Operational Update on COVID-19, 21 August 2020. 2020;(June):1–10.
- Chanda-Kapata P, Kapata N, Zumla A. COVID-19 and malaria: A symptom screening challenge for malaria endemic countries. *Int J Infect Dis.* 2020;94:151–3.
- Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777–85.
- Ike Oluwapo Oyene Ayayi, Olufemi Olamide Ajumobi, Catherine Falade Malaria and COVID-19: commonalities, intersections and implications for sustaining malaria control. *Pan Afr Med J.* 2020; 37(Suppl 1): Published online 2020 Sep 1. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.37.1.25738.
- Lev D, Biber A, Lachish T, Leshem E, Schwartz E. Malaria in travellers in the time of corona. *J Travel Med.* 2020;27(6):1–2.
- Mingchao Zhu, Ya Zhu, Jue Zhang, Weiping Liu A case of COVID – 19 with Imported Falciparum Malaria Infection DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32935/v1>.
- Muhammad Junaedi, Sudirman Katu, Muh Ilyas, Numan Daud, Sahyuddin Saleh, Haerani Rasyid, Nurjannah Li-hawa. Case Report: Covid-19 And Severe Malaria Co-Infection *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, Volume 07, Issue 08, 2020. P. 961-968.
- Попович, О.О. Клинический случай тяжелого течения микст-малярии (Pl. falciparum, Pl. malariae) у пациента украинского происхождения / Попович О.О., Мороз Л.В., Чабанов Ф.А., Вжецон Т.В., Слепова И.Г. // *Aktual'naya Infektologiya* – 2017. – 5(4), С. 189-194. doi: 10.22141/2312-413x.5.4.2017.115733
- Аминов, З.З. Современные аспекты ситуации по малярии в Узбекистане / З.З. Аминов [и др.] // *Академия* – 2020. – С. 99–101. DOI: 10.24411/2412-8236-2020-10602
- Susila M, Parwati T. Management Malaria with Jaundice. *Malar Contr Elimin.* 2016;5(2):1175.
- Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – Издание 3-е, испр. и доп. – СПб: Фолиант, 2016. – 639 с.
- Lampah DA, Yeo TW, Malloy M, Kenangalem E, Douglas NM, Ronaldo D, et al. Severe malarial thrombocytopenia: A risk factor for mortality in Papua, Indonesia. *J Infect Dis.* 2015;211(4):623–34.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205–8.

References

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol.* 2020;92(6):639–44.
- Kyung Hee Kim, Jae Wook Choi, Juyoung Moon, Habibulla Akilov, Laziz Tuychiev, Bakhodir Rakhimov, Kwang Sung Min. Clinical Features of COVID-19 in Uzbekistan. *J Korean Med Sci.* 2020 Nov 23;35(45):e404 <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e404>
- Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(July). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, Vesga JF, Watson OJ, Whittaker C, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(9):e1132–41. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30288-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30288-6)
- Lai C, Ko W, Lee P, Jean S, Hsueh P. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56.
- Napoli PE, Nioi M. Global Spread of Coronavirus Disease 2019 and Malaria: An Epidemiological Paradox in the Early Stage of A Pandemic. *J Clin Med.* 2020;9(4):1138.
- Sun J, He WT, Wang L, Lai A, Ji X, Zhai X, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020;26(5):483–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.02.008>

9. World Health Organization (WHO). Weekly Operational Update on COVID-19, 21 August 2020. 2020;(June):1 – 10.
10. Chanda-Kapata P, Kapata N, Zumla A. COVID-19 and malaria: A symptom screening challenge for malaria endemic countries. *Int J Infect Dis.* 2020;94:151 – 3.
11. Chen X, Liao B, Cheng L, Peng X, Xu X, Li Y, et al. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(18):7777 – 85.
12. Ike Oluwapo Oyeneye Ajayi, Olufemi Olamide Ajumobi, Catherine Falade Malaria and COVID-19: commonalities, intersections and implications for sustaining malaria control. *Pan Afr Med J.* 2020; 37(Suppl 1): Published online 2020 Sep 1. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.37.1.25738.
13. Lev D, Biber A, Lachish T, Leshem E, Schwartz E. Malaria in travellers in the time of corona. *J Travel Med.* 2020;27(6):1 – 2.
14. Mingchao Zhu, Ya Zhu, Jue Zhang, Weiping Liu A case of COVID – 19 with Imported Falciparum Malaria Infection DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-32935/v1>
15. Muhammad Junaedi, Sudirman Katu, Muh Ilyas, Numan Daud, Sahyuddin Saleh, Haerani Rasyid, Nurjannah Li-hawa. Case Report: Covid-19 And Severe Malaria Co-Infection *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, Volume 07, Issue 08, 2020. P. 961-968.
16. Popovich O.O., Moroz L.V., Chabanov F.A., Vzhecon T.V., Slepova I.G. Aktual'naya Infektologiya – 2017. – 5(4), 189-194. doi: 10.22141/2312-413x.5.4.2017.115733 (in Russian)
17. Aminov Z.Z., Israilova S.B., Kurbanov A.A., Tjo I.L. Akademija – 2020. – 99-101. DOI: 10.24411/2412-8236-2020-10602 (in Russian)
18. Susila M, Parwati T. Management Malaria with Jaundice. *Malar Contr Elimin.* 2016;5(2):1175.
19. Parasitic diseases of humans (protozoa and helminthiasis). Edited by V.P. Sergiev, Yu.V. Lobzin, S.S. Kozlov. 3rd edition, revised and supplemented. – St. Petersburg: Folio, 2016. – 639 p.
20. Lampah DA, Yeo TW, Malloy M, Kenangalem E, Douglas NM, Ronaldo D, et al. Severe malarial thrombocytopenia: A risk factor for mortality in Papua, Indonesia. *J Infect Dis.* 2015;211(4):623 – 34.
21. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1205 – 8.

Авторский коллектив:

Туйчиев Лазиз Нагирович – заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: +998-71-214-83-11, e-mail: l_tuychiev@mail.ru

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

Таджиева Нигора Убайдуллаевна – доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; заместитель директора по науке Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, д.м.н.; тел.: +998-903-55-51-71, e-mail: nigora1973@list.ru

Анваров Жахонгир Абралович – ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, PhD; тел.: +998-94-626-90-63, e-mail: anvarov_jakhongir@mail.ru

Эралиев Умиджан Эргашович – ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, PhD; тел.: +998-94-303-99-30, e-mail: umidjan.eraliev@gmail.com

Хусанов Анвар Мирзакбарович – директор Республиканской специализированной Зангиатинской инфекционной клиники № 1 для лечения больных коронавирусной инфекцией; тел.: +998-99-877-00-00, e-mail: tmainfection@mail.ru

Назирова Шухрат Анварович – ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; тел.: +998-94-602-61-19, e-mail: w.nazirov@mail.ru



ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИОРГАННЫХ НАРУШЕНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19, У РЕБЁНКА МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

С.Г. Фетисова¹, А.Я. Старшинова², О.А. Кофейникова¹, А.А. Старшинова¹, Е.С. Шеянова¹, Т.Л. Вершинина¹, А.В. Рыжков¹, А.Ю. Скрипник¹, Т.М. Первунина¹, Е.С. Васичкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

Diagnostic features of multiple organic system disorders associated with COVID-19 in a child of primary school age

S.G. Fetisova¹, A.Ya. Starshinova², O.A. Kofeynikova¹, A.A. Starshinova¹, E.S. Sheyanova¹, T.L. Vershinina¹, A.V. Ryzhkov¹, A.Yu. Skripnik¹, T.M. Pervunina¹, E.S. Vasichkina¹

¹ National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

С появлением COVID-19 специалисты все чаще встречаются в своей практике с ранее неизвестными патологическими состояниями. Некоторое время считалось, что COVID-19 у детей протекает чаще всего в легкой и бессимптомной форме. Однако с течением времени и накоплением опыта стало очевидным, что новое инфекционное заболевание достаточно коварно и в отношении детского населения. Дифференциальная диагностика полиорганных нарушений у детей во время пандемии COVID-19 прежде всего должна проводиться с мультисистемным воспалительным синдромом у детей, ассоциированным с COVID-19 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, associated with COVID-19 (MIS-C), а также Long-COVID-19. Согласно опубликованным данным, проявления этих состояний обусловлены частым поражением желудочно-кишечного тракта (60–100 %), сердечно-сосудистой (80 %), нервной (29–58 %) и респираторной (21–65 %) систем. Однако с появлением новых характеристик вируса SARS-CoV-2 полиорганные изменения, ассоциированные с COVID-19, а также сроки развития данных нарушений могут существенно изменяться. В настоящее время нет точного представления о данных патологических состояниях, критериях их диагностики и тактике ведения детей не только на этапе диагностики, но и на этапе наблюдения. Авторами представляется диагностически сложный клинический случай с описанием развития полиорганного поражения у ребенка 7 лет после контакта с больной COVID-19 матерью. Обобщены данные об особенностях течения, результатах обследования и сложностях дифференциальной диагностики данного случая с группами заболеваниями с похожей клиникой.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, полиорганные нарушения, мультисистемный воспалительный синдром у детей, SARS-CoV-2, болезнь Kawasaki, диагностика.

Abstract

The advent of the COVID-19, specialists are increasingly encountering previously unknown pathological conditions in their practice. For some time, we have believed that COVID-19 in children is most often mild and asymptomatic. However, with the passage of time and the accumulation of the experience, it became obvious that the new infectious disease it will be quite severe in children. Differential diagnosis of multiple organ disorders in children during the COVID-19 pandemic should be primarily carried out with the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, associated with COVID-19 (MIS-C), as well as Long-COVID-19. According to published data, the manifestations of these conditions are due to frequent lesions of the gastrointestinal tract (60–100 %), cardiovascular (80 %), nervous (29–58 %) and respiratory (21–65 %) systems. At present, there is no exact idea of these pathological conditions, the criteria for their diagnosis and the tactics of managing children, not only at the stage of diagnosis, but also at the stage of observation.

The authors present a diagnostically complex clinical case describing the development of multiple organ damage in a 7-year-old child after contact with a mother who was sick with COVID-19. The data on the course features, the results of the examination and the difficulties of differential diagnosis of this case with other diseases with a similar clinic are summarized.

Key words: children, new coronavirus infection, COVID-19, multiple organ disorders, multisystem inflammatory syndrome in children, SARS-CoV-2, Kawasaki disease, diagnosis.

Введение

С декабря 2019 г. все мировое сообщество изучает новое для человечества инфекционное заболевание — новую коронавирусную инфекцию (*Coronavirus Disease 2019*), вызванную новым вирусом SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [1, 2], и сражается с ним. Стремительное распространение вируса SARS-CoV-2 привело к регистрации большого числа случаев COVID-19 во всех странах мира в течение следующих нескольких месяцев, что потребовало объявления пандемии в марте 2020 г. [3]. В феврале 2020 г. ВОЗ дала официальное название данного заболевания — COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) [3].

Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что проявление COVID-19 существенно различается по тяжести течения у взрослых и детей [2, 4, 5], оказывают влияние наличие различной сопутствующей патологии [6], возраст и пол больного, особенности иммуногенетического статуса пациента [7] и характеристики вируса, которые меняются с появлением новых вариантов штаммов [8, 9].

У взрослого населения заболевание, как правило, характеризуется вариативностью течения от бессимптомных форм до развития острой дыхательной недостаточности, цитокинового шторма, полиорганного поражения с летальным исходом [5, 7, 10].

Первоначально считалось, что у детей данная инфекция протекает преимущественно бессимптомно и в легкой форме [11, 12, 13]. Тем не менее, уже в апреле 2020 г. ученые Великобритании впервые сообщили о ряде тяжелых случаев COVID-19 у детей, характеризующихся длительной лихорадкой до 38–40°C, конъюнктивитом, сыпью, поражением сердечно-сосудистой, дыхательной систем, желудочно-кишечного тракта, развитием клиники инфекционно-токсического шока [14–16]. Данное состояние получило название мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2, — *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, associated with COVID-19* (MIS-C) [17]. Было показано, что на фоне MIS-C чаще всего у больных отмечалось поражение сердечно-сосудистой системы (66%), а также имели место гастроинтестинальные (61%) нарушения, у каждого четвертого пациента отмечались неврологические нарушения (27%) и признаки дыхательной недостаточности (19%).

В настоящее время диагностика MIS-C основана в большей степени на оценке клинических и лабораторных данных. Критерии MIS-C у детей были предложены несколькими организациями — ВОЗ [15, 16], Центром по контролю и профилактике заболеваний (США) [16] и Королевским колледжем педиатрии и детского здоровья (Великобритания) [17].

MIS-C может развиваться у пациентов как с бессимптомной формой COVID-19, так и с тяжелым течением заболевания [18–20]. До настоящего времени неясно, какие факторы являются предрасполагающими к развитию MIS-C после заражения COVID-19, а также какой комплекс диагностики необходимо применять для диагностики MIS-C [21, 22]. Несмотря на проведение многочисленных исследований, не до конца изучены как патофизиологический механизм развития данного синдрома, так и весь спектр клинических проявлений, факторы риска тяжелого течения заболевания и спектр необходимого обследования, не разработано достаточно специфичных критериев для диагностики данного состояния.

Вторым отдаленным последствием инфекции, вызванной SARS-CoV-2, который может приводить к развитию полиорганной патологии, является Long-COVID-19 [23]. Особенности течения Long-COVID-19 в основном изучаются у пациентов взрослого возраста. И на сегодняшний день данное состояние у детей все еще остается предметом для изучения. Однако известно о вариативности симптомов у пациентов с длительным течением COVID-19. Так, Miller et al. в своем семейном когортном исследовании с участием 4678 детей показали, что для Long-COVID-19 характерно поражение дыхательной системы (21,2%), нервной системы (16,2%), кожного покрова (15%), желудочно-кишечного тракта (13,8%), сердечно-сосудистой системы (11,2%), а также возможны психиатрические симптомы (10%) и патологии со стороны мышечной (8,8%) системы [24]. Как для MIS-C, так и для long-COVID-19 характерна связь с перенесенной острой коронавирусной инфекцией. Кроме того, оба состояния также характеризуются гетерогенным и мультисистемным поражением, но для течения последнего отмечена вариативность тяжести течения — от простых субъективных симптомов, которые не нарушают повседневную жизнь пациента, до тяжелых, а иногда летальных осложнений, что, безусловно, затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний [25].

В данной статье авторы представляют клинический случай развития полиорганных нарушений у девочки 7 лет после контакта с больной COVID-19 матерью. Опыт ведения данной пациентки демонстрирует нетипичное течение заболевания, сложности дифференциальной диагностики, требующей исключения широкого спектра системных и инфекционных заболеваний.

Клинический случай

Пациентка В. (7 лет) была госпитализирована в Национальный медицинский центр им. В.А. Алмазова (НМИЦ им. В.А. Алмазова) в январе 2022 г. в тяжелом состоянии с жалобами на одышку, отсутствие двигательной активности в левой руке и ноге, асимметрию лица.

Из анамнеза жизни известно, что ребёнок от первой беременности, первых родов. Беременность протекала на фоне хронической герпетической инфекции, хронической гипоксии плода, угрозы прерывания беременности в 23, 30, 34 недели. Роды в срок. Длина тела 50 см, масса тела 3330 г. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В периоде новорожденности наблюдалась неврологом с диагнозом «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия», далее с диагнозом «Мигренеподобные головные боли сосудистого генеза». Детскими инфекциями не болела, ОРВИ часто (4–5 раз в год), рецидивирующий обструктивный бронхит (до 5 лет 4–5 раз в год). Привита по национальному календарю профилактических прививок. Семейный анамнез, со слов, не отягощен.

Согласно данным анамнеза болезни, в конце декабря 2021 г. девочка перенесла респираторную инфекцию с фебрильной лихорадкой в течение 3 дней после контакта с больной COVID-19 матерью, у которой были выявлены IgM и IgG к SARS-CoV-2. Девочка не была обследована.

Через 2 недели после выздоровления на фоне полного благополучия появились боли в эпигастриальной области, усиливающиеся при напряжении. Рвоты, тошноты, эпизодов повышения температуры не было. На амбулаторном этапе исключена хирургическая патология. Спустя 2 дня после вышеописанных жалоб мама заметила появление одышки в покое и тахикардии. Пациентка экстренно госпитализирована в стационар по месту жительства. При поступлении состояние расценено как тяжелое за счет сердечной и дыхательной недостаточности.

При осмотре температура тела в норме, кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации легких с обеих сторон выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 30 в мин, сатурация 95%. ЧСС 130 в минуту, тоны звучные, ритмичные. АД 75/40 мм рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень при пальпации увеличена, выступает на 2 см из-под края реберной дуги.

По данным лабораторного обследования в клиническом анализе крови уровень эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, лейкоцитов был в норме, в лейкоцитарной формуле отмечалась относительная лимфоцитопения до 25%, относительный нейтрофилез до 70%, а также снижение уровня моноцитов до 4%. Уровень С-реактивного белка (СРБ) был незначительно повышен до 9 мг/л (0–5), также отмечалось незначительное повышение уровня СОЭ до 20 мм/ч (2–10), уровень ферритина и прокальцитонина в стационаре по месту жительства не определялся. В биохимическом анализе крови выявлена гипоальбуминемия до 20 г/л (35–50). У девочки отмечено значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов: кретинкиназа — 311 Ед/л (норма до 154), лактатдегидрогеназа — 715,4 Ед/л (норма до 295), АСТ — 76 Ед/л (норма до 51), а также повышение тропонина I — 0,0410 нг/мл (0,0000 — 0,0160), NT-proBNP — 11115 пг/мл (норма до 145,00). По данным коагулограммы выявлено ускорение АЧТВ до 45 с (28–38), повышение Д-димера до 3,32 мкг/кг (норма 0,1–0,56).

ПЦР-тест у пациентки на SARS-CoV-2 — отрицательный, IgM и IgG к SARS-CoV-2 — не обнаружены. Ребенку проводилась дифференциальная диагностика с другими вирусными инфекциями. Данные ПЦР на цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ), герпес 1, 2 и 6 типов, вирус Эпштейна — Барр, а также парвовирус В19 показали отрицательный результат.

По данным рентгенографии органов грудной клетки было выявлено только усиление легочного рисунка и расширение корней легких, что, с учетом состояния ребенка, потребовало углубленного лучевого комплекса обследования с проведением КТ органов грудной клетки с введением контрастного вещества (рис. 1).

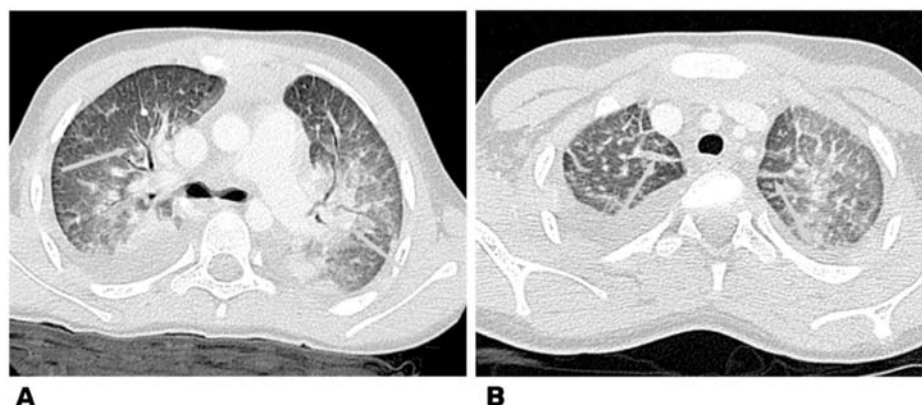


Рис. 1. КТ-ангиография сердца, аксиальная плоскость, легочный режим у ребенка 7 лет: А — снижение пневматизации легких за счет обширных сливающихся зон по типу «матового стекла»; В — в плевральных полостях с обеих сторон определялась свободная жидкость

По данным КТ и КТ-ангиографии было диагностировано диффузное снижение пневматизации легких за счет обширных сливающихся зон по типу «матового стекла», в плевральных полостях с обеих сторон определялась свободная жидкость до 25 и 30 мм справа и слева соответственно, признаки левосторонней тромбоэмболии субсегментарных ветвей А8 легочной артерии, неоднородность пневматизации легочной паренхимы.

По данным ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с ЧСС 125 в мин, отклонение ЭОС вправо. Депрессия сегмента ST в II, III, aVF, V4 – V6 до 2,5 мм (рис. 2).

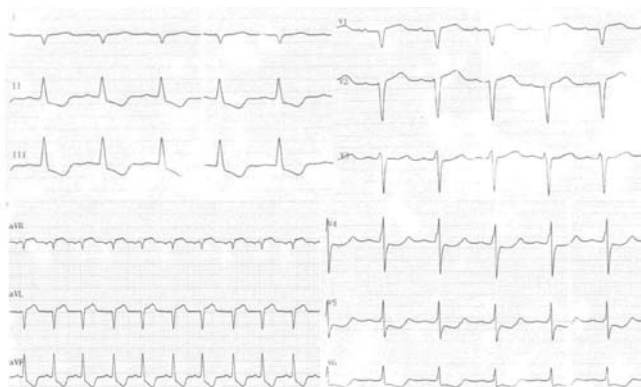


Рис. 2. Электрокардиограмма (ритм синусовый с ЧСС 125 в мин. Отклонение ЭОС вправо. Депрессия сегмента в II, III, aVF, V4 – V6 до 2,5 мм)

По данным эхокардиографии выявлена дилатация правого желудочка до 36 мм (z-score 2,11), ствола легочной артерии 26 мм (Boston z-score 2,89), левого предсердия до 34 мм (Boston z-score 3,11) [26]. Снижение сократительной способности левого желудочка до 43% (Тейхольц), повышение расчетного давления в легочной артерии до 57 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Диаметр и стенки коронарных артерий не изменены. Феномен «спонтанного контрастирования».

Пациентке была назначена антибактериальная терапия амоксициллином, противовирусная терапия умифеновиром, поликомпонентная терапия сердечной недостаточности (каптоприл, спиронолактон и фуросемид).

На 2-е сутки госпитализации появились жалобы на невнятную речь, отсутствие движений в левых конечностях, асимметрию лица. Пациентка переведена в отделение реанимации. За время наблюдения отмечались эпизоды гипотензии, что потребовало инфузии норадреналина в течение 2 дней. По данным МРТ головного мозга в просвете М1 правой средней мозговой артерии (СМА) выявлен тромб протяженностью 12 мм с зоной ишемии в подкорковых структурах справа, выра-

женная гипоперфузия правой лобно-теменно-височной области мозга. Состояние было расценено как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в бассейне правой СМА по ишемическому типу, левосторонний гемипарез по центральному типу, центральный тип нарушения функции подъязычного нерва, недостаточность лицевого нерва по смешанному типу.

В течение 3 дней ребенок получал антикоагулянтную терапию гепарином с переходом на терапию низкомолекулярным гепарином далтепарином натрия. Для дальнейшего обследования и лечения на 17-е сутки от дебюта заболевания в тяжелом состоянии переведена в НМИЦ им. В.А. Алмазова.

При поступлении состояние тяжелое за счет неврологических проявлений и симптомов СН. Следует отметить, что неврологические нарушения у детей с MIS-C описываются достаточно редко. Чаще всего коллеги указывают на превалирование кардиологических нарушений (95%), наличие респираторной симптоматики (76%), гематологических и гастроинтестинальных нарушений (99% и 95% соответственно). Неврологические нарушения при MIS-C отмечались в 51% случаев [27]. При проведении многоцентрового исследования российскими коллегами данных о поражении нервной системы не отмечалось [28].

Развившаяся мультиорганный патология дифференцирована с системными аутовоспалительными заболеваниями — не обнаружены антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину IgM и IgG, волчаночный антикоагулянт, а также уровень протеинов S и C оставались в норме (95 и 77% соответственно).

Кроме того, исключались заболевания крови с нарушением свертывающей системы, патологией тромбоцитарного звена гемостаза. Уровень гомоцистеина был в норме — 9,5 мкмоль/л (4,4–13,6). По результатам генетического обследования основные тромбофилические мутации, нарушения фолатного цикла не обнаружены. В ходе обследования девочке также проведен забор крови на полногеномное секвенирование, по результатам которого мутаций не выявлено.

Учитывая возраст пациентки, данные эпидемиологического анамнеза (контакт с родителями, больными COVID-19), наличие лабораторных признаков воспаления (повышение СРБ, СОЭ, ЛДГ, D-димера, лимфоцитопении, гипоальбуминемии), типичную картину коронавирусной пневмонии с изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки по типу «матового стекла», а также развитие полиорганной тяжелой патологии со стороны ЖКТ (абдоминальный синдром), сердечно-сосудистой системы

(с развитием острого миокардита), центральной нервной системы (ишемический инсульт в бассейне правой СМА), отсутствие альтернативных вероятных диагнозов (исключены системные воспалительные заболевания и патологии свертывающей системы крови), отсутствие данных о лихорадке и гипервоспалительной реакции, у пациентки было предположено два конкурирующих диагноза: последствия ковидной инфекции — Long-COVID-19 и MIS-C.

По данным МРТ сердца через 3 недели от начала заболевания с контрастированием выявлены признаки усиления сигнала на T1m за счет отека миокарда МЖП, что указывает на воспалительные изменения в миокарде (рис. 3).

На фоне антикоагулянтной, антиагрегантной, нейропротективной терапии, терапии СН, а также реабилитационных мероприятий отмечена положительная динамика в виде улучшения самочувствия, нормализации уровня тропонина I, снижения NT-proBNP до 306,8 пг/мл, нормализации сократительной способности миокарда левого желудочка, а также региональной сократимости, улучшения пневматизации легочной паренхимы (рис. 4), повышения двигательной активности и мышечной силы в левых конечностях.

По данным ЭКГ также отмечалась положительная динамика в виде улучшения процессов реполяризации (рис. 5).

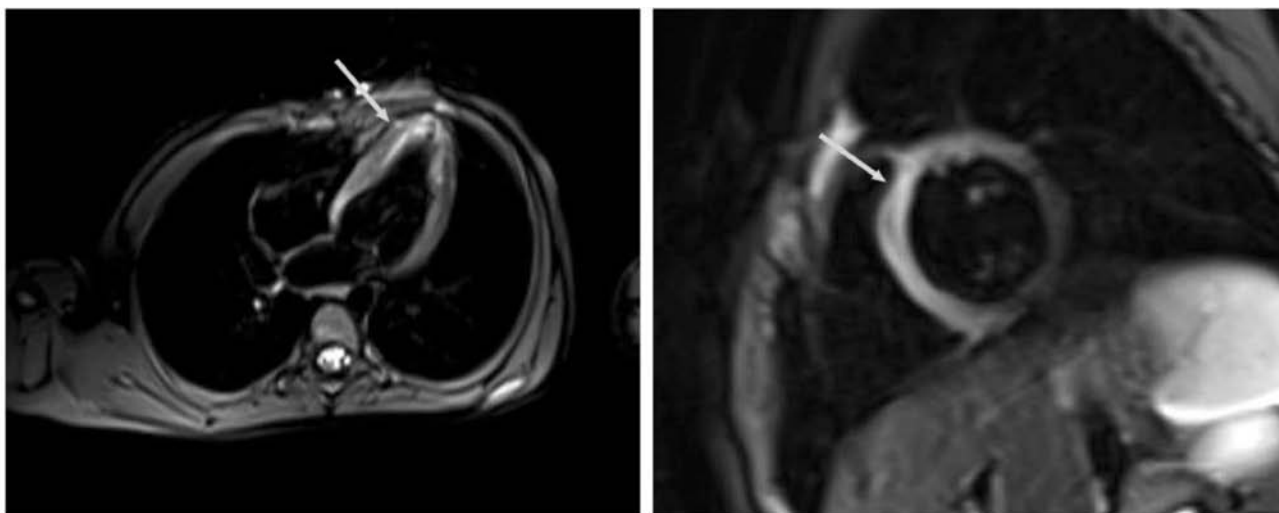


Рис. 3. МРТ сердца с контрастированием. Стрелками отмечен отек миокарда в области межжелудочковой перегородки

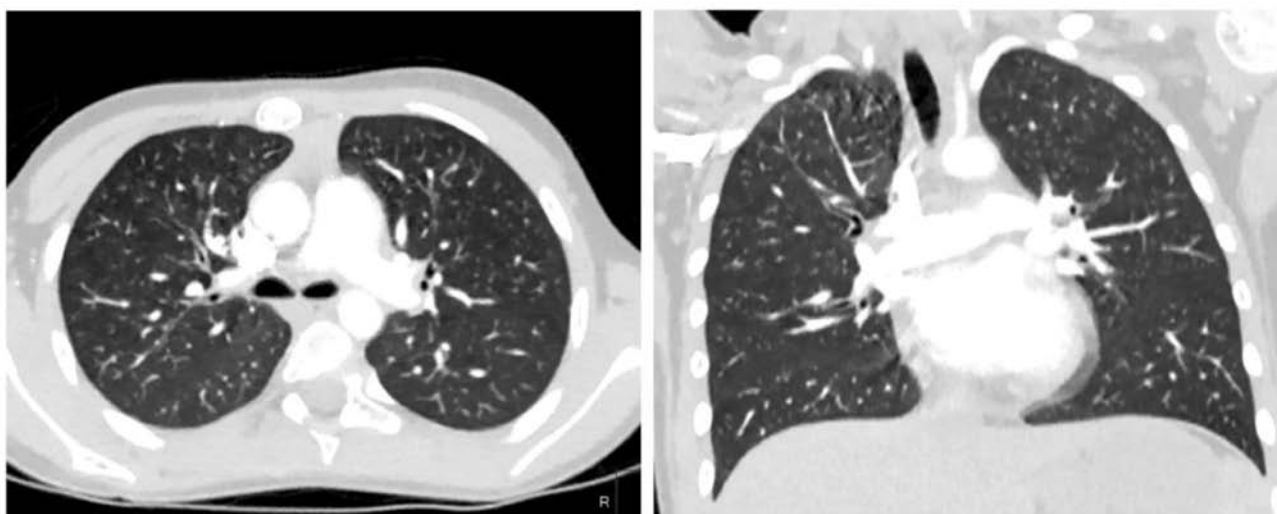


Рис. 4. КТ-ангиография сердца, аксиальная и корональная плоскость, легочный режим через 4 недели

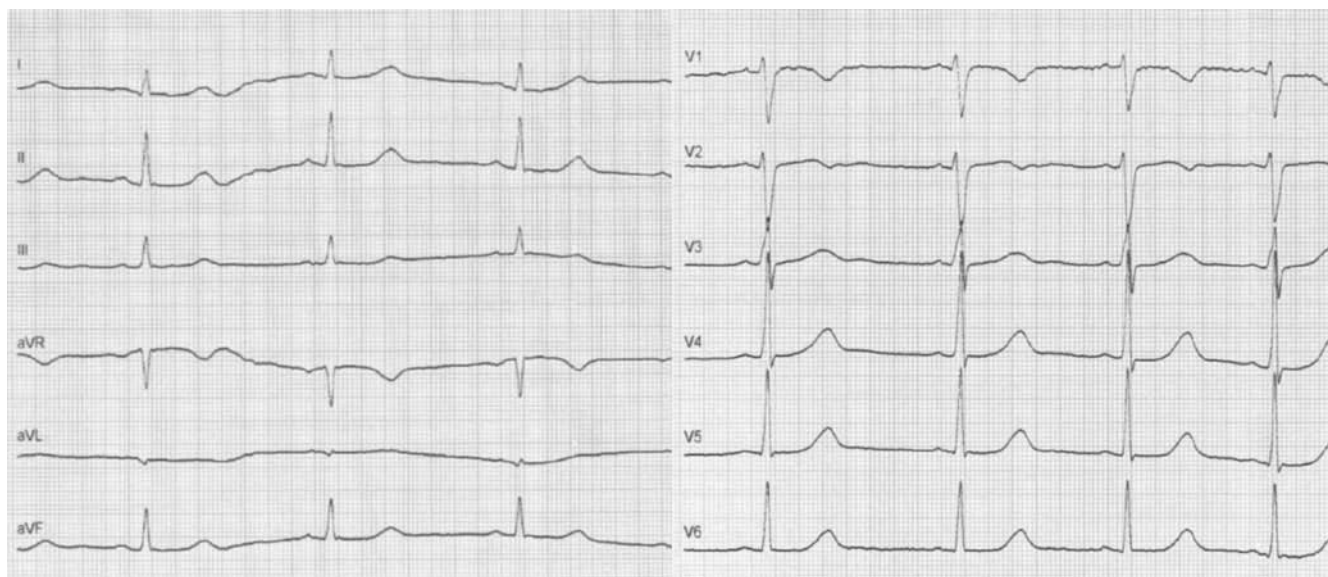


Рис. 5. Электрокардиограмма (ритм синусовый с ЧСС 78 уд/мин)

По данным МРТ головного мозга — восстановление проходимости правой СМА с МР-картиной постишемических кистозно-глиозных изменений в бассейне правой средней мозговой артерий (рис. 6).

За период госпитализации у пациентки отмечалась отчетливая положительная динамика: нормализация уровня тропонина I и снижение NT-proBNP, нормализация сократительной способности миокарда левого желудочка, улучшение региональной сократимости. Наблюдалось улуч-

шение мышечной силы в конечностях и увеличение объема движений, положительная динамика неврологического статуса, лизирование тромба в СМА по данным МРТ головного мозга. Ребенок стал самостоятельно переворачиваться в обе стороны, садиться, вставать и ходить.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога, невролога и профильных специалистов по месту жительства с назначением терапии варфарином, ацетилсалициловой кислотой и омега-3.

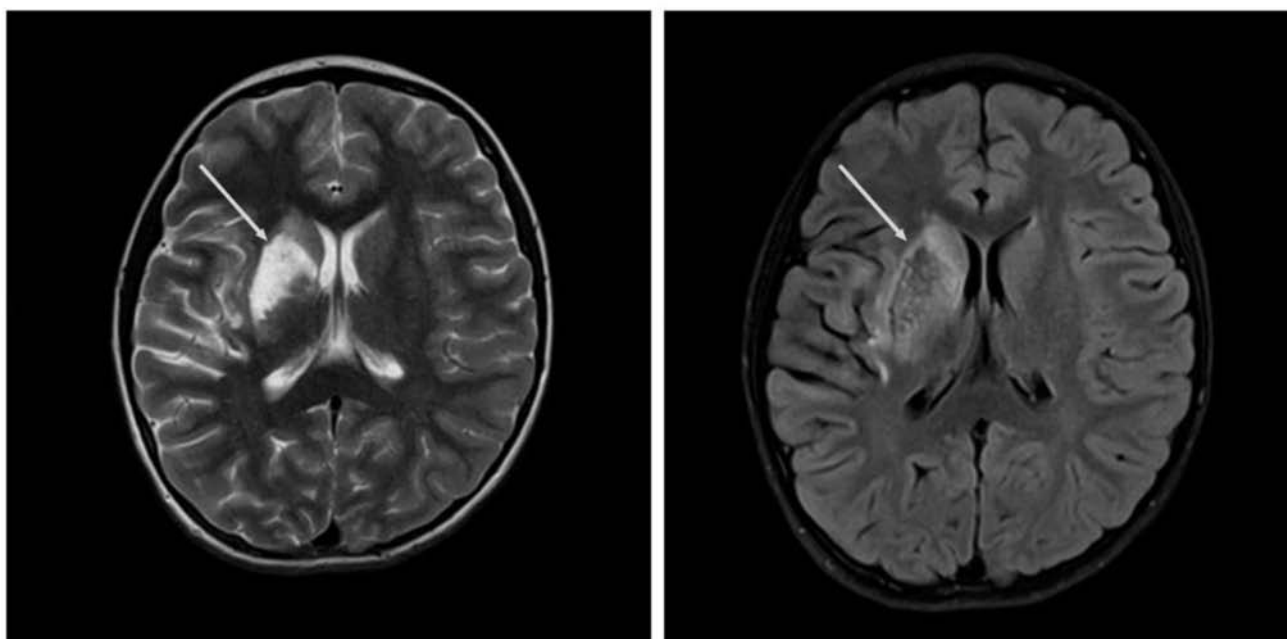


Рис. 6. МРТ головного мозга, стрелками указаны постишемические кистозно-глиозные изменения в бассейне правой средней мозговой артерий

Обсуждение

В настоящее время известно о таких двух отдаленных последствиях COVID-19, как MIS-C и Long-COVID-19 [29]. Несмотря на то, что у детей риск тяжелого течения коронавирусной болезни достаточно низкий, в литературе имеются сведения о том, что два данных состояния могут возникнуть даже при бессимптомном течении вирусной инфекции [30]. Сегодня уже описаны характерные клинические проявления и системные нарушения для MIS-C, а также разработаны диагностические критерии. В то же время описания возможных проявлений коронавирусной инфекции после перенесенного COVID-19, а именно при проявлениях Long-COVID-19 у детей, до сих пор остаются ограниченными [31, 32]. В литературе имеются сведения о мультисистемном поражении при остром течении данного заболевания, однако в периоде после перенесенной вирусной инфекции отсутствуют.

Представленный клинический случай развития мультисистемного поражения у девочки 7 лет после контакта с больной COVID-19 матерью представляет особый интерес в плане неоднозначности трактовки диагноза и возможности обращения внимания медицинского сообщества на развитие системного полиорганного поражения в отдаленный период времени с достаточно характерными для COVID-19 признаками поражения легких при отсутствии выраженных клинических и лабораторных проявлений вирусного процесса в отдаленный после классических проявлений вирусной инфекции период. Следует отметить, что у ребенка раннего школьного возраста отмечалось развитие острого миокардита, ишемического инсульта и тромбоэмболии легочной артерии, для которых не было предпосылок в анамнезе.

Перед специалистами стояла тяжелая задача проведения правильной дифференциальной диагностики развившегося состояния с необходимостью исключить системные аутовоспалительные заболевания, в том числе антифосфолипидный синдром, заболевания крови с нарушением свертывающей системы и патологией тромбоцитарного звена гемостаза, кардиомиопатии, а также возможные другие инфекционные заболевания.

Мультиорганность поражения, сроки развития заболевания, исключение альтернативных диагнозов в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 стали основанием для предположения у данной пациентки острого течения коронавирусной инфекции, мультисистемного воспалительного синдрома или Long-COVID-19.

Однако до сих пор в связи с малоизученностью и схожестью клинических проявлений каждого из этих состояний также возникают трудности в их различии. В таблице представлено сравнение ха-

рактерных для MIS-C критериев и их отсутствия при постановке диагноза у ребенка.

Таблица

Наличие или отсутствие характерных для MIS-C критериев при постановке диагноза у ребенка

Критерии, подтверждающие MIS-C	Критерии, исключающие MIS-C
Контакт с больной COVID-19 матерью	Отсутствие лихорадки
Повышение уровня СРБ, СОЭ, ЛДГ, гипоальбуминемия, лимфоцитопения	Отсутствие воспалительных маркеров (ферритина, прокальцитонина) — не определяли
Поражение ЖКТ	Отсутствие лабораторного подтверждения перенесенного COVID-19
Острый миокардит	Отсутствие сыпи, конъюнктивита
Нарушение свертывающей системы крови (гиперкоагуляция — повышение D-димера)	—
Наличие признаков вирусной пневмонии изменения по типу «матового стекла»	—
Исключение альтернативных диагнозов (другие вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания, тромбофилии)	—
Полногеномное секвенирование ДНК-мутаций не выявлено	

Одним из ограничений нашего клинического случая является тот факт, что пациентка поступила в наш центр только на 17-й день заболевания. Клинико-лабораторная картина не полностью укладывалась в наиболее часто описываемые в литературе сочетания признаков, на основании которых диагностируется данное осложнение [27, 33, 34]. Так, у данной пациентки отсутствовала лихорадка, которая была описана в качестве обязательного критерия MIS-C [15 — 17, 28, 33]. Такая особенность течения MIS-C встречалась и в литературе. Так, по данным Kaushik et al., лихорадка была зарегистрирована у большей части пациентов (31/33), но не в 100% случаев [35]. Также у нашей пациентки отсутствовала гипервоспалительная реакция: лабораторные показатели, такие как СОЭ, СРБ, были повышены незначительно, а прокальцитонин, ферритин не определялись. Однако в других исследованиях данные показатели также повышались избирательно у пациентов с MIS-C (СОЭ — в 69%, прокальцитонин — в 69%, ферритин — в 77%, СРБ — в 98%) [28].

Кроме того, в данном случае отсутствовало доказательство однозначной связи развития мультисистемного поражения с перенесенной инфекцией.

тисистемного воспаления с вирусом SARS-CoV-2, у пациентки имелся только контакт с больной COVID-19 матерью. Однако по результатам обследования детей с MIS-C в отечественной практике положительные ПЦР-тесты были получены только в 44,9% случаев [28].

Тем не менее, несмотря на схожесть клинической симптоматики с MIS-C достоверно говорить о наличии данного состояния у пациентки невозможно. Также такие вышеописанные особенности течения заболевания исключали у пациентки наличие острого инфекционного процесса.

Такое полиорганное поражение после перенесенного инфекционного заболевания могло быть обусловлено и другим атипичным течением инфекции, вызванной SARS-CoV-2, — Long-COVID-19, что связано с персистенцией вируса без возможности его детекции рутинными методами лабораторной диагностики [36]. В настоящее время сроки развития данного состояния после перенесенной коронавирусной инфекции различаются. Так, по ВОЗ появление симптомов ожидается спустя 3 и более месяцев, а согласно данным NICE, сроки появления клинической картины короче — от 4 до 12 недель [36]. В представленном клиническом случае у пациентки клиническая картина отмечалась спустя 4 недели после перенесенной вирусной инфекции в период пандемии COVID-19. Критерии диагностики Long-COVID-19 в настоящее время еще не представлено, что связано с микросимптоматикой у взрослых и невозможностью определить нарушения у детей без развития тяжелых проявлений в последующих периодах наблюдения. Следует отметить, что одним из проявлений Long-COVID-19 у детей могут быть нарушения со стороны сердца, в том числе миокардиты, ТЭЛА, тромбозы [37].

Принимая во внимание вышеизложенное, несмотря на отсутствие лабораторного подтверждения SARS-CoV-2, что в детской практике имеет место в половине случаев, описанные проявления тяжелого мультисистемного поражения могут быть связаны с тяжелым течением Long-COVID-19. Вероятно, последующие исследования и опыт наблюдения за такими пациентами позволят определить группу детей с высоким риском развития такого тяжелого состояния после перенесенного COVID-19, в том числе с бессимптомным течением, в особенности после очевидного контакта с больными вирусной инфекцией родственниками.

В данном случае ребенок был успешно пролечен и выписан в удовлетворительном состоянии. Несмотря на достигнутый положительный результат, девочка нуждается в дальнейшем наблюдении и обследованиях в динамике.

Заключение

Во время пандемии COVID-19 все мировое общество столкнулось с большим числом новых проявлений и симптомов, к одним из которых можно отнести мультисистемный воспалительный синдром, длительное течение COVID-19. Отдаленные патологические состояния, ассоциированные с COVID-19 у детей, привлекают к себе все большее внимание специалистов и диктуют необходимость долгосрочных наблюдений и очень тщательных и крупномасштабных исследований для расширения наших знаний. Сегодня наше понимание о факторах риска, предикторах и причинах развития, вариативности течения и отдаленного прогноза таких состояний находится в стадии изучения.

До настоящего времени сообщалось об относительно благоприятных исходах течения коронавирусной инфекции, которая приводит к смерти в 2% случаев с учетом своевременной диагностики и эффективного лечения. Однако последствия влияния SARS-CoV-2, особенно в отношении развития кардиологических, неврологических и аутоиммунных нарушений, у детей и подростков остаются неизвестными. Следует учитывать, что течение отдаленных патологических последствий COVID-19 может меняться одновременно с появлением новых штаммов вируса SARS-CoV-2. Возможно, в ближайшие годы специалистам придется столкнуться с новыми вариантами течения и последствиями COVID-19 в детской практике.

Очевидно, что сведения о перенесенной инфекции или наличие данных о контакте с больным COVID-19 у ребенка в течение первых нескольких месяцев должны быть поводом для углубленного обследования в условиях стационара с привлечением неврологов, кардиологов, специалистов лучевой диагностики и др. Дети, перенесшие COVID-19, требуют дальнейшего наблюдения с целью выявления тяжелых проявлений Long-COVID-19 в отдаленный период времени. Особого внимания заслуживают пациенты с нетипичной клинической картиной новой коронавирусной инфекции, поскольку отдаленные результаты ее течения до настоящего времени до конца не известны. Данный опыт и знания предстоит накопить в ближайшее время.

Конфликт интересов

Авторы не имеют конфликта интересов.

Литература

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

2. Старшинова, А.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — № 19(2). — С. 42–50.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer KT, Sarah Baca S, Alvarez P, Hong K. et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR*. 2022; 71(31):993–999. DOI: 10.15585/mmwr.mm7131a3.
5. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J*. 2020;133(9):1025–1031. doi:10.1097/CM9.0000000000000744.
6. Yong ShJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021. 53:10, 737–754, DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
7. Malkova A.M., Kudlai D.A., Kudryavtsev I.V., Starshinova A.A., Yablonsky P.K., Shoenfeld Y. Immunogenetic predictors of severe COVID-19. *Vaccines*. 2021; 9(3):211. DOI:10.3390/vaccines9030211.
8. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Pamela B. Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *MedRxiv and bioRxiv*. 2022. doi: 10.1101/2021.12.30.21268495.
9. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, Pannaraj PS. et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *The NEJM*. org. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202826.
10. Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Kudlai D.A., Glushkova A.V., Dovgalyk I. et al. Efficacy of different types of therapy for covid-19: a comprehensive review. *Life*. 2021; 11 (8):753. doi:10.3390/life11080753
11. Мелехина, Е.В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, А.Д. Музыка // Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии. — 2020. — № 15 (2). — С. 7–20.
12. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
13. Козлов, В.А. Клиническая иммунология : практическое пособие для инфекционистов / В.А. Козлов [и др.]. — Красноярск: Поликор, 2021. — 563 с.
14. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019–2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.
15. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases>. Accessed 18 Mar 2022.
16. Centers for Disease Control and Prevention. MIS-C and COVID-19. Available online: <https://www.cdc.gov/mis-c/> (accessed on 15 January 2022).
17. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance> (accessed on 15 January 2022).
18. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19–30. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1.
19. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021 Feb 16;106(5):440–8. doi: 10.1136/archdischild-2020-321385.
20. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021; 38:51–57. doi:10.1016/j.prrv.2020.08.001
21. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marseglia GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882–889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
22. Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, Lai J. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71(2):153–155. doi: 10.1097/MPG.0000000000002809.
23. NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); London, UK: 2020
24. Miller F., Nguyen V., Navaratnam A.M., Shrotri M., Kovar J., Hayward A.C., Fragaszy E., Aldridge R.W., Hardelid P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.05.28.21257602
25. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci*. 2022 Jul 11;18(12):4768–4780. doi: 10.7150/ijbs.75056
26. Boston Children's Hospital Z-Score Calculator: <http://zscore.chboston.org/> (Last access July 2020).
27. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324:259. doi:10.1001/jama.2020.10369
28. Кантемирова, М.Г. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение / М.Г. Кантемирова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (3). — С. 219–229.
29. Stafie CS, Solomon SM, Sufaru IG, Manaila M, Stafie II, Melinte G, Simionescu B, Leustean L. Pathogenic Connections in Post-COVID Conditions: What Do We Know in the Large Unknown? A Narrative Review. *Viruses*. 2022 Jul 30;14(8):1686. doi: 10.3390/v14081686.
30. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, Glushkova A, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens*. 2021 Oct 30;10(11):1408. doi: 10.3390/pathogens10111408.
31. Turner, S., Naidoo, C. A., Usher, T. J., et al. (2022). Increased levels of inflammatory molecules in blood of Long COVID patients point to thrombotic endotheliitis. *medRxiv*. doi:10.1101/2022.10.13.22281055.
32. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021 Jan;191(1):4–17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
33. Wangu Z, Swartz H, Doherty M. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) possibly secondary to CO-

VID-19 mRNA vaccination. *BMJ Case Rep.* 2022;15(3): e247176. doi:10.1136/bcr-2021-247176.

34. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. et al. AEPC COVID-19 Rapid Response Team. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation.* 2021; 143 (1): 21–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.

35. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al (2020) Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study from New York City. *J Pediatr* 2-7. 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.

36. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front Med (Lausanne).* 2021 May 4;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516. PMID: 34017846;

37. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, Thacker D, Webb R, Dickinson K, Bailey LC, Jhaveri R, Christakis DA, Bennett TD, Chen Y, Forrest CB. Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2022 Oct 1;176(10):1000-1009. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2022.2800

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

2. Starshinova A.A., Kushnareva E.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlay D.A. Nowaya koronavirusnaya infekcia: osobennosti klinicheskogo techenia, vosmognosti diagnostiki i profilaktiki infekcii y detei. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2020;19(2):42-50. doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105.

3. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

4. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer KT, Sarah Baca S, Alvarez P, Hong K. et al. Post – COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents — United States, March 1, 2020 – January 31, 2022. *MMWR.* 2022; 71(31):993-999. DOI: 10.15585/mmwr.mm7131a3.

5. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J.* 2020;133(9):1025-1031. doi:10.1097/CM9.0000000000000744.

6. Yong ShJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases.* 2021. 53:10, 737-754, DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.

7. Malkova A.M., Kudlai D.A., Kudryavtsev I.V., Starshinova A.A., Yablonsky P.K., Shoenfeld Y. Immunogenetic predictors of severe COVID-19. *Vaccines.* 2021; 9(3):211. DOI:10.3390/vaccines9030211.

8. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Pamela B. Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. *MedRxiv and bioRxiv.* 2022. doi: 10.1101/2021.12.30.21268495.

9. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, Pannaraj PS. et al. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *The NEJM.* org. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2202826.

10. Starshinova A.A., Malkova A.M., Zinchenko Yu.S., Kudlai D.A., Glushkova A.V., Dovgalyk I. et al. Efficacy of different

types of therapy for COVID-19: a comprehensive review. *Life.* 2021; 11 (8):753. doi:10.3390/life11080753

11. Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical features of the course of COVID-19 in children of different age groups. Literature review by early April 2020. Questions of practical pediatrics. 2020; 15(2): 7–20. doi: 10.20953/1817-7646-20202-7-20.

12. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020; e201346. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.

13. Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Andronova N.V., Anisimova E.N. Klinicheskaya immunologia. *Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachey.* Krasnoyarsk: Polikor, 2021. — 563 p. doi:10.17513/np.438.

14. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.

15. Center for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) 2021. <https://www.cdc.gov/mis-c/cases>. Accessed 18 Mar 2022.

16. Centers for Disease Control and Prevention. MIS-C and COVID-19. Available online: <https://www.cdc.gov/mis-c/> (accessed on 15 January 2022).

17. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance> (accessed on 15 January 2022).

18. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep.* 2022;10(2):19-30. doi: 10.1007/s40124-022-00264-1.

19. Irfan O, Muttalib F, Tang K, Jiang L, Lassi ZS, Bhutta Z. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2021 Feb 16;106(5):440–8. doi: 10.1136/archdis-child-2020-321385.

20. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2021; 38:51-57. doi:10.1016/j.prrv.2020.08.001

21. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, Rovida F, Baldanti F, Marsegli GL. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.

22. Dolinger MT, Person H, Smith R, Jarchin L, Pittman N, Dubinsky MC, Lai J. Pediatric Crohn Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and COVID-19 Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(2):153-155. doi: 10.1097/MPG.0000000000002809.

23. NICE . COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); London, UK: 2020

24. Miller F., Nguyen V., Navaratnam A.M., Shrotri M., Kovar J., Hayward A.C., Fragaszy E., Aldridge R.W., Hardelid P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales. *medRxiv.* 2021 doi: 10.1101/2021.05.28.21257602

25. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022 Jul 11;18(12):4768-4780. doi: 10.7150/ijbs.75056

26. Boston Children's Hospital Z-Score Calculator: <http://zscore.chboston.org/> (Last access July 2020).
27. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. JAMA 2020; 324:259. doi:10.1001/jama.2020.10369
28. Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Kurbanova S.Kh., Glazyrina A.A., Korovina O.A., Rakhalina A.A., Romanova Yu.V., Rtishchev A. Yu., Kharkin A.V., Petraykina E.E. Detskiy multisistemniy vospalitelnyy sindrom, assosirovannyi s novoy koronavirusnoy infekciey (COVID-19): aktualnaya informatsiya i klinicheskoe techenie. Pediatricheskaya farmakologiya. 2020;17(3):219-229. doi.org/10.15690/pf.v17i3.2126.
29. Stafie CS, Solomon SM, Sufaru IG, Manaila M, Stafie II, Melinte G, Simionescu B, Leustean L. Pathogenic Connections in Post-COVID Conditions: What Do We Know in the Large Unknown? A Narrative Review. Viruses. 2022 Jul 30;14(8):1686. doi: 10.3390/v14081686.
30. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, Kudlay D, Zinchenko Y, Glushkova A, Yablonskiy P, Shoenfeld Y. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. Pathogens. 2021 Oct 30;10(11):1408. doi: 10.3390/pathogens10111408.
31. Turner, S., Naidoo, C. A., Usher, T. J., et al. (2022). Increased levels of inflammatory molecules in blood of Long COVID patients point to thrombotic endotheliitis. medRxiv. doi:10.1101/2022.10.13.22281055.
32. Gustine JN, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. Am J Pathol. 2021 Jan;191(1):4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009.
33. Wangu Z, Swartz H, Doherty M. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) possibly secondary to COVID-19 mRNA vaccination. BMJ Case Rep. 2022;15(3): e247176. doi:10.1136/bcr-2021-247176.
34. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J. et al. AEPC COVID-19 Rapid Response Team. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. Circulation. 2021; 143 (1): 21–32. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065.
35. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study from New York City. J Pediatr 2-7. 10.1016/j.jpeds.2020.06.045.
36. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. Front Med (Lausanne). 2021 May 4;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516. PMID: 34017846;
37. Rao S, Lee GM, Razzaghi H, Lorman V, Mejias A, Pajor NM, Thacker D, Webb R, Dickinson K, Bailey LC, Jhaveri R, Christakis DA, Bennett TD, Chen Y, Forrest CB. Clinical Features and Burden of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2022 Oct 1;176(10):1000-1009. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.2800.

Авторский коллектив:

Фетисова Светлана Григорьевна — младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Центра персонализированной медицины, врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: elemax2009@mail.ru

Старшинова Анастасия Ярославовна — студентка педиатрического факультета Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета; e-mail: asya.starshinova@mail.ru

Кофейникова Ольга Александровна — младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Центра персонализированной медицины, врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: kofeolyaa@gmail.com

Старшинова Анна Андреевна — начальник Управления научными исследованиями, профессор кафедры факультетской терапии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: starshinova_aa@almazovcentre.ru

Шеянова Елизавета Сергеевна — лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и геномной терапии Центра персонализированной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: sivushchinaa@yandex.ru

Вершинина Татьяна Леонидовна — заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации детского лечебно-реабилитационного корпуса Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: leontana@rambler.ru

Рыжков Антон Владимирович — заведующий отделением магнитно-резонансной томографии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; e-mail: ryzhkov_av@almazovcentre.ru

Скрипник Алексей Юрьевич — заведующий отделением лучевой диагностики № 3 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н., e-mail: slripnikalexey@mail.ru

Первунина Татьяна Михайловна — директор Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: pervunina_tm@almazovcentre.ru

Васичкина Елена Сергеевна — руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Центра персонализированной медицины, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: vasichkinaelena@mail.ru



ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА НА ФОНЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЁНКА СТАРШЕГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Л.В. Дитковская, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов, Ю.А. Демчук, Е.Ю. Фелькер
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Severe course of diabetic ketoacidosis due to new coronavirus infection in older children (clinical cases)

L.V. Ditkovskaya, Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenisnov, Yu.A. Demchuk, E.Yu. Fel'ker
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Риск тяжелого течения сахарного диабета 1 типа у детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) крайне высок, что связано с большой вероятностью развития внутричерепной гипертензии, отека головного мозга и синдрома полиорганной дисфункции. На примере клинического случая рассмотрены особенности течения диабетического кетоацидоза и мероприятия интенсивной терапии у детей с COVID-19. Отражены основные данные анамнеза и клинико-лабораторного обследования, особое внимание уделено прикладным аспектам терапии. Отмечено, при тяжёлом течении новой коронавирусной инфекции и диабетическом кетоацидозе риск развития церебрального повреждения, острого повреждения почек и тромбоэмболических осложнений достаточно высок, что может потребовать проведения искусственной вентиляции лёгких с целью церебропротекции, заместительной почечной терапии и применения антикоагулянтов.

Новая коронавирусная инфекция является фактором риска тяжёлого течения диабетического кетоацидоза у детей с сахарным диабетом 1 типа, независимо от возраста ребёнка, что требует клинической настороженности с целью своевременного выявления и лечения потенциальных жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, отёк головного мозга, дети, интенсивная терапия, благоприятней исход.

Введение

Диабетический кетоацидоз является одним из наиболее опасных и жизнеугрожающих осложнений сахарного диабета 1 типа у детей, вероятность летального исхода при котором достаточно высока, хотя несомненно, что фатальных случаев при своевременной диагностике и адекватном лечении можно избежать [1, 2].

Распространённость кетоацидоза при сахарном диабете у детей в США за период с 2008 по 2017 г. выросла с 31% до 58% [3–5]. Данные канадских ис-

Abstract

The risk of severe type I diabetes mellitus in children with new coronavirus infection (COVID-19) is extremely high, which is associated with a high risk of intracranial hypertension, cerebral edema and multiple organ dysfunction syndrome. On the example of a clinical case, the features of the course of diabetic ketoacidosis and intensive care measures in children with COVID-19 were considered. The main data of the history and clinical and laboratory examination are reflected, special attention is paid to the applied aspects of therapy, it was noted that with a severe course of a new coronavirus infection and diabetic ketoacidosis, the risk of developing cerebral injury, acute kidney injury and thromboembolic complications is quite high, which may require artificial lung ventilation for the purpose of cerebral protection, renal replacement therapy and the use of anticoagulants.

The new coronavirus infection is a risk factor for the severe course of diabetic ketoacidosis in children with type I diabetes, regardless of the age of the child, which is the basis for clinical alertness in order to timely identify and treat potential life-threatening complications.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus I type, diabetic ketoacidosis, brain oedema, pediatric, intensive care. favorable outcome.

следователей также свидетельствуют об увеличении распространённости с 18,6% до 25,6% [5, 6].

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции вероятность более тяжёлого течения диабетического кетоацидоза у детей достаточно высока, что связано с неспецифичностью клинических проявлений данных заболеваний, отсутствием настороженности как у родителей, так и у работников здравоохранения, а также ограничением ресурсов здравоохранения, что подтверждается рядом исследований из разных стран мира [6–10].

В то же время стоит отметить, что в отечественных клинических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции у детей проблеме лечения сопутствующих заболеваний у данной категории пациентов уделено недостаточно внимания, что создаёт определённые трудности в практической деятельности [11].

Цель исследования — демонстрация особенностей течения, мероприятий интенсивной терапии и исхода тяжёлого диабетического кетоацидоза у девочки-подростка на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Клинический случай

Девочка 15 лет доставлена в ОРИТ клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) из городского стационара с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус идентифицирован (лабораторно от 04.06.2020 г.) Эпид. номер 112879. Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный. Кетоацидоз тяжелой степени. Отек головного мозга от 04.06.2020 г. Полиорганная недостаточность от 05.06.2020 г. (церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная центрального генеза, почечная)».

Из анамнеза болезни известно, что ребенок заболел остро 8 дней назад, отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр, появились высыпания на слизистой оболочке полости рта, отмечены полидипсия, полиурия, снижение веса. Катаральных явлений не было. Осмотрена участковым врачом-педиатром, диагностирована острая респираторная инфекция, стоматит, назначены азитромицин по 500 мг 3 раза в день, циклоферон, гексорал, санация носа. 2 дня назад отмечено резкое ухудшение состояния за счет появления выраженной слабости, одышки, боли в правом подреберье, дважды была рвота, в связи с чем госпитализирована в стационар, где выявлена гипергликемия (28 ммоль/л), госпитализирована в ОРИТ.

При поступлении состояние ребёнка тяжелое. Сознание угнетено до уровня сопора, очаговая и менингеальная симптоматика отсутствуют. Кожа бледно-розовая, отмечается «мраморность» и снижение температуры дистальных отделов конечностей. Слизистые оболочки розовые, сухие. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС = 114 ударов в минуту, АД = 120/80 мм рт. ст. Ритм по кардиомонитору синусовый. Дыхание самостоятельное, глубокое, частое, частота дыхания 38 в минуту, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При аускультации лёгких дыхание жёсткое, равномерно проводится с двух сторон, хрипов нет, SpO₂ = 99%. Со стороны внутренних органов брюшной полости без особенностей.

Начата интенсивная терапия диабетического кетоацидоза, согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям: инфузионная терапия с целью коррекции дегидратации и восполнения дефицита циркулирующей крови, инсулинотерапия в стартовой дозе 0,1 ЕД/кг/ч [12, 13].

В течение первых 12 ч лечения в ОРИТ состояние оставалось без динамики, сохранялись явления кетоацидоза, дегидратации и отека мозга. Имела место тенденция к артериальной гипотензии, А/Д ≈ 100/60 мм рт. ст., сохранялось тахипноэ с уменьшением в динамике. Почасовой темп диуреза составил ≈ 0,6 мл/кг/ч. По данным анализа газового состава и КОС сохранялся декомпенсированный метаболический ацидоз (рН = 6,9; BE = -32 ммоль/л; рСО₂ = 18 мм рт. ст.).

В динамике отмечено ухудшение состояния за счет прогрессирования внутричерепной гипертензии и синдрома полиорганной недостаточности: угнетение сознания до поверхностной комы, брадипноэ со снижением SpO₂ до 85% на фоне дыхания атмосферным воздухом, почасовой темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч. Лабораторно сохранялись признаки декомпенсированного смешанного ацидоза, гиперкапния, в связи с чем начата инвазивная искусственная вентиляция лёгких. На фоне введения тиопентала натрия и 0,005% раствора фентанила отмечено снижение АД до 45/20 мм рт. ст., начата постоянная инфузия адреналина в стартовой дозе 0,1 мкг/кг/минуту, с целью коррекции внутричерепной гипертензии введён 10% раствор натрия хлорида, без эффекта. Анурия. В связи с сохраняющейся артериальной гипотензией доза адреналина в последующем увеличена до 0,3 мкг/кг/мин. Учитывая стойко сохраняющуюся гипергликемию, доза инсулина увеличена до 0,3 ЕД/кг/ч. Несмотря на проводимую терапию, состояние ребёнка оставалось крайне тяжёлым, нестабильным, сохранялся декомпенсированный метаболический ацидоз (рН = 6,9, BE = -24 ммоль/л, рСО₂ = 25 мм рт. ст.), гипергликемия (62 ммоль/л), гипернатриемия (162 ммоль/л).

По результатам полимеразной цепной реакции диагностирована новая коронавирусная инфекция SARS-CoV2, переведена в клинику СПбГПМУ для дальнейшего наблюдения и лечения.

При поступлении в ОРИТ состояние крайне тяжёлое, нестабильное. На фоне постоянной инфузии тиопентала-натрия и 0,005% раствора фентанила сознание угнетено до глубокой комы, атония, арефлексия. Острая очаговая и менингеальная симптоматика отсутствует. Зрачки симметричные, фотореакция сохранена. Выраженных нарушений микроциркуляции нет, время наполнения капилляров 2 с. Гемодинамика нестабильная, поддерживается постоянной инфузией 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,3 мкг/

кг/минуту, на этом фоне ЧСС = 110–120 ударов в минуту; АД = 75/50 – 85/50 мм рт. ст. По ЭКГ-монитору ритм синусовый, пульс на периферических артериях удовлетворительного наполнения и напряжения. При переключении отмечался эпизод синусовой брадикардии со снижением ЧСС до 30 ударов в минуту, купирован введением 0,1% раствора атропина сульфата и 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,5 мг. С целью стабилизации гемодинамики инфузия адреналина заменена на норадреналин в дозе 0,3 мкг/кг/минуту. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме Volume Control Ventilation с FiO₂ = 0,45, Vt = 325 ml, f = 16/минуту; РЕЕР = 3 см H₂O. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится с двух сторон, хрипов нет, SpO₂ = 99–100%. Живот обычной формы и размеров,

напряжен, печень + 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. По желудочному зонду отходит темно-зеленое застойное отделяемое в небольшом количестве. Олигурия, почасовой темп диуреза 0,3–0,5 мл/кг/ч.

По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз тяжелой степени (pH=6,97; pCO₂ = 38 мм рт. ст.; pO₂ = 51 мм рт. ст.; HCO₃ = 8,7 ммоль/л; BE = -23,1 ммоль/л); гипернатриемия (159 ммоль/л); гипокалиемия (1,3 ммоль/л); гипергликемия (27,8 ммоль/л); гиперлактатемия (2,3 ммоль/л); венозная гипоксемия (SvO₂ = 60).

Данные лабораторного обследования при поступлении и на протяжении всего лечения в ОРИТ представлены в таблице.

Таблица

Результаты лабораторных исследований

Показатель	1 05.06.	2 06.06.	3 07.06.	4 08.06.	5 09.06.	6 10.06.	7 11.06.	8 12.06.	9 13.06.	10 14.06.	11 15.06.	12 16.06.	13 17.06.	14 18.06.	15 19.06.
<i>Клинический анализ крови</i>															
Лейкоциты	24,0	17,8	12,2	33,3	23,6	13,8	10,5	12,7	11,3	11,5	10,3	17,1	13,4	11,8	10,3
Эритроциты	4,52	4,63	3,95	3,29	3,11	2,4	1,77	2,7	2,51	2,54	2,82	2,86	2,56	2,73	2,59
Гемоглобин	138	143	118	102	94	72	52	85	75	80	86	83	81	82	81
Тромбоциты	252	161	123	110	65	77	88	160	201	189	233	261	261	236	185
АЛТ, Ед/л	18,4	226,8	74,9		157	55,5	60	66,4	61	60,4	54	56,4	47	39	42
АСТ, Ед/л	27,2	79,7	180,7		184,0	134	128	120,7	78	84,7	58	54,5	38	33	29
Альбумин, г/л	33,0	38,3	30		26	30,9	32	36,2	33,0	34,9		35,0	34	31	31
Белок общий, г/л	47,5	39,4	43		44,9	50	52	52,2	54,0	53,6	58	53,8	55	51	51
Билирубин общий, мкмоль/л	7,2	19,3	13,6		11,9	9,1	6,2	2,4	5,6	8,7	8,7	12,9	10,2	11,3	9,7
Глюкоза, ммоль/л	21,95	22,73	16,7	12,4	10,04	10,54	10,88	2,65	12,45	7,55	9,71	6,43	11,5	17,55	13,63
Креатинин, мкмоль/л	249,5	216,7	177,9		318,7	429,6	0,558	300,0	0,378	330,1	187	110,6	84	65	63
Мочевина, ммоль/л	13,9	12,8	4,1		13,2	23,4	28,7	20,4	23	22,3	16,2	12,6	10,9	7,3	5,9
С-РБ, мг/дл	17,5	33,1	34,6		35	46,7	25	14,5		6,3	5,7	4,3	3,2	2,3	1,8
Амилаза	1040,5	2601,9	2373,9		426,9	341,4	—	361,3	171	381,7	169	299,2	99	89	83
<i>Коагулограмма</i>															
АПТВ	31,3	60,5	177,8	101,8	34	27,1	29,8	34,7	23,6	28,9	24,4	24,1	24,6	24,6	23,3
ПТИ	53,7	13,4	45,7	—	—	—	63,1	84,2	—	98,5	—	—		—	—
МНО	1,42	4,89	1,6	1,8	1,4	1,82	1,46	1,1	1,19	1	1,16	1,82	1,14	1,22	1,06
Фибриноген	2,6	< 0,6	3,04	3,01	3,91	4,32	2,62	2,38	2,26	1,87	2,03	1,88	1,83	1,73	1,62
Д-димер, нг/мл	—	—	—	613	607	901	—	539	645	797	2925	2437	2200	1792	1627
<i>Электролиты</i>															
Кальций	2,12	1,31	0,93	—	0,98	1,95	1,98	1,2	—	0,97	1,81	0,92	0,99	1,8	1,07
Калий	1,7	2,16	5,2	—	5,8	6,0	—	4,3	3,7	2,97	3,1	2,8	3,5	3,9	4,1
Натрий	168,1	167,0	145	—	133	132	—	144	142	140	142	148	143	138	135

Окончание таблицы

Показатель	1 05.06.	2 06.06.	3 07.06.	4 08.06.	5 09.06.	6 10.06.	7 11.06.	8 12.06.	9 13.06.	10 14.06.	11 15.06.	12 16.06.	13 17.06.	14 18.06.	15 19.06.
<i>Газовый состав крови и КЩС</i>															
pH	6,97	7,42	7,40	7,41	7,51	7,47	7,42	7,43	7,44	7,45	7,5	7,46	7,46	7,42	—
pCO ₂ , мм рт. ст.	38	39	40	48	35	38	42	47	47	43	41	45	40	43	—
pO ₂ , мм рт. ст.	51	87	29	23	30	31	38	—	—	—	—	—	—	—	—
HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	8,7	25,3	26	30,4	29,6	27,7	27,2	31,9	31,9	29,9	32,0	32,0	28,4	27,9	—
BE, ммоль/л	-23,1	0,8	0	5,8	6,4	4,0	2,7	7,7	7,7	5,9	8,8	8,2	4,6	3,4	—
Лактат, ммоль/л	2,3	2,6	1,8	1,8	1,5	0,7	0,7	0,6	1,7	3,4	2,3	1,5	2,0	1,07	—
Сатурация, %	60	—	—	—	58	65	73	64	—	—	—	—	—	—	—

В ОРИТ продолжена дотация жидкости в режиме нормогидратации, коррекция нарушений водно-электролитного баланса, гипергликемии и метаболического ацидоза (постоянная инфузия актрапида в дозе 0,1 ЕД/кг/ч; раствора натрия гидрокарбоната). С целью устранения гемодинамических нарушений продолжена постоянная инфузия норадреналина гидротартрата с подбором оптимальной дозы путем титрования. Учитывая наличие клинко-лабораторных признаков инфекции, назначен цефтриаксон в дозе 2 г в сутки. Принимая во внимание отсутствие острой патологической неврологической симптоматики, медикаментозная седация отменена.

В связи с наличием признаков острого почечного повреждения сразу с момента поступления начата экстракорпоральная гемокоррекция (продленная вено-венозная гемодифльтрация).

В динамике состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, относительно стабильным, проводилась плановая комплексная патогенетическая терапия острой церебральной недостаточности и синдрома полиорганной дисфункции.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости поджелудочная железа увеличена в размерах, неоднородная, отмечается небольшое количество выпота в сальниковой сумке, свободная жидкость в малом тазу. Ребенок осмотрен врачом-хирургом, диагностирован панкреатит, назначены аprotинин и сандостатин. С целью коррекции гипокоагуляции проводилась трансфузия одногруппной свежзамороженной плазмы.

На фоне отмены медикаментозной седации отмечалось постепенное восстановление сознания до уровня сопора — глубокого оглушения, в связи с чем ИВЛ прекращена, самостоятельное дыхание через интубационную трубку эффективное.

На 3-е сутки после поступления в ОРИТ ребенок экстубирован, продолжена дотация кислорода

через назальные канюли низкого потока, по данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови компенсирована. Проведение продленной заместительной почечной терапии прекращено в связи с восстановлением самостоятельного диуреза (0,9 мл/кг/ч).

После стабилизации показателей гемодинамики инфузия норадреналина гидротартрата отменена, назначен дофамин в дозе 2 мкг/кг/мин, на этом фоне показатели ЧСС и АД в пределах допустимых значений, отменен на 8-е сутки лечения в ОРИТ.

Спустя 6 ч после экстубации у ребенка возникли генерализованные тонико-клонические судороги с нарушением биомеханики дыхания, десатурацией до 80%, синусовой тахикардией до 160/мин, купированы на фоне внутривенного болюсного введения диазепама в дозе 10 мг.

На 4-е сутки лечения в ОРИТ сохраняется угнетение сознания до уровня сопора, выявлена анизокория, фотореакция сохранена. По экстренным показаниям выполнена компьютерная томография головного мозга, ребенок осмотрен неврологом — диагностирован отек головного мозга, начата терапия острой внутричерепной гипертензии.

В динамике отмечено регрессирование патологической неврологической симптоматики, восстановление сознания до уровня глубокого оглушения.

К 10-м суткам лечения в ОРИТ отмечено восстановление сознания до ясного, однако сохранялись вялость, заторможенность, ребенок осмотрен неврологом, рекомендовано продолжение плановой патогенетической терапии энцефалопатии смешанного генеза (глиатилин, цитофлавин, витамины группы В).

С 9-х суток лечения в ОРИТ в связи с тенденцией к гиперкоагуляции и высокими уровнями D-димера назначен фраксипарин по 0,3 мл 1 раз в сутки, на фоне введения которого отмечена положительная динамика.

С момента поступления в ОРИТ до перевода в профильное отделение проводилось постоянное введение инсулина в дозе 0,1 – 0,05 – 0,02 ЕД/кг/ч под контролем уровня гликемии.

На 14-е сутки ребенок переведен из ОРИТ в профильное отделение, динамика уровня гликемии на фоне подкожного введения инсулина представлена на рисунке 1.

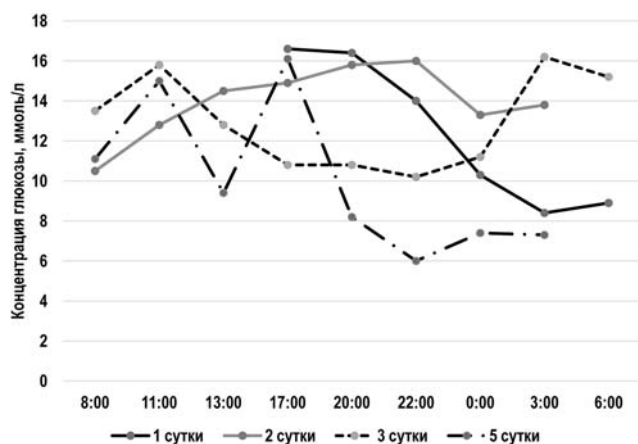


Рис. 1. Динамика уровня гликемии на фоне подкожного введения инсулина

На 18-е сутки после поступления в стационар выписана домой. На момент выписки сознание ясное, контактна, адекватна, острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует. Периодически жалуется на боли в ногах, встаёт и передвигается с поддержкой.

Обсуждение

Отличительной особенностью данного случая явилось крайне тяжёлое течение диабетического кетоацидоза и новой коронавирусной инфекции COVID-19 у девочки-подростка 15 лет, осложнившихся отёком головного мозга, острой церебральной недостаточностью метаболического генеза и синдромом полиорганной дисфункции с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы и почек, что потребовало проведения агрессивной гемодинамической поддержки и заместительной почечной терапии.

Обращает на себя внимание, что заболевание развилось достаточно остро, причем на первый план на момент появления первых признаков заболевания выступали проявления инфекционного процесса (повышение температуры тела, экзантема), хотя и были отмечены такие проявления сахарного диабета, как полидипсия и полиурия, но должного внимания им уделено не было, трактовка отсутствовала, что и послужило причиной поздней диагностики заболевания уже на фоне прогрессирующего кетоацидоза и крайне тяжёлого состояния пациента,

послужившего основанием для обращения в стационар.

Вероятнее всего, в данной ситуации COVID-19 выступил в качестве триггера, послужившего пусковым механизмом для манифестации сахарного диабета 1 типа на фоне повреждения β -клеток поджелудочной железы и вторичного полиорганного повреждения (рис. 2).

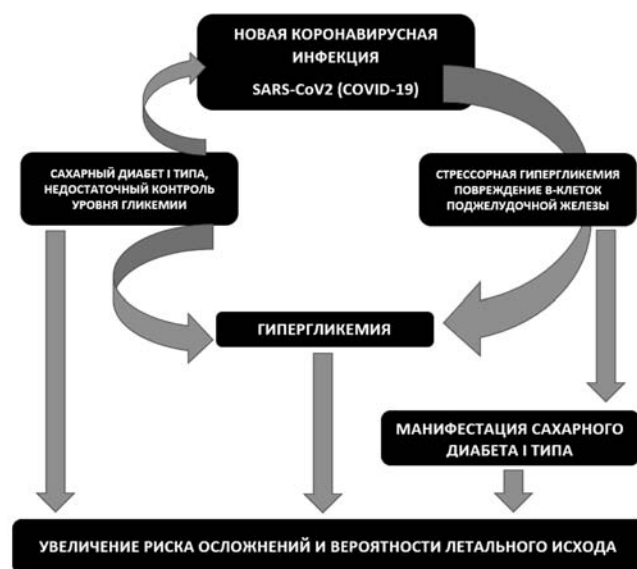


Рис. 2. Ключевые звенья патогенеза диабетического кетоацидоза на фоне течения новой коронавирусной инфекции [8 с изменениями авторов]

Наличие у ребёнка при поступлении в стационар признаков тяжёлой внутричерепной гипертензии, выраженных метаболических нарушений и тяжёлой гипергликемии явилось основанием для интубации трахеи, проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких и осмотической терапии, хотя в большинстве случаев этого удаётся избежать [12].

Особого внимания заслуживает обсуждение показаний для проведения инвазивной искусственной вентиляции лёгких при отеке мозга на фоне диабетического кетоацидоза.

По мнению большинства авторов, ИВЛ абсолютно показана при угнетении сознания до уровня комы и прогрессировании респираторных нарушений на фоне выраженных нарушений кислотно-основного состояния [12, 13]. Это связано с тем, что в ряде случаев стойкий метаболический ацидоз может привести к резкому снижению pH без компенсаторной гипервентиляции, поскольку резервы дыхательной системы уже истощены.

В частности, у пациента с метаболическим ацидозом ($\text{HCO}_3^- = 9$ ммоль/л) при компенсаторном снижении pCO_2 до 20 мм рт. ст. снижение концентрации HCO_3^- до 7 ммоль/л приведёт к резкому падению pH с 7,28 до 7,16 [14].

В данном случае уже на момент поступления в ОРИТ имел место декомпенсированный метаболический ацидоз, прогрессирование которого, несмотря на проводимую терапию, явилось абсолютным показанием для проведения инвазивной ИВЛ.

При подборе параметров ИВЛ у пациентов с клиническими проявлениями отёка головного мозга важно понимать, что напряжение углекислого газа в крови на начальных этапах респираторной поддержки должно приблизительно соответствовать показателям до интубации трахеи, поскольку обеспечение референсных значений может стать причиной прогрессирования внутричерепной гипертензии [15]. Однако чрезмерной гипокапнии (менее 25 мм рт. ст.) следует избегать, поскольку она может привести к вазоспазму и церебральной ишемии (рис. 3) [16, 17].

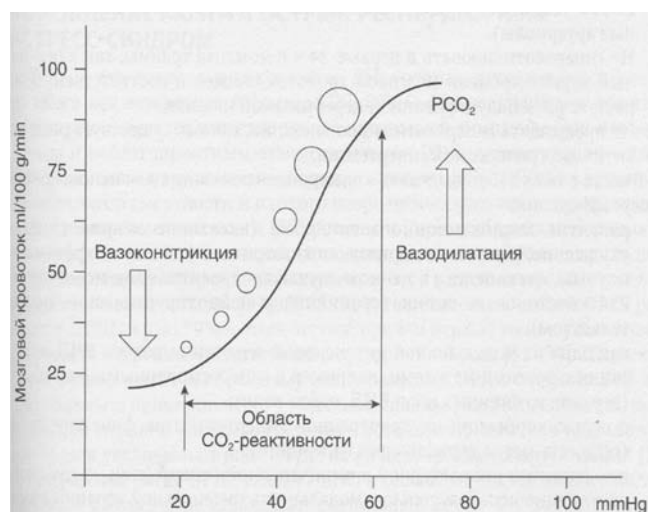


Рис. 3. Влияние напряжения углекислого газа в крови на церебральный кровоток [17]

Мы полагаем, что напряжение углекислого газа в артериальной крови на начальных этапах ИВЛ должно приблизительно составлять 28–35 мм рт. ст.

Декомпенсированный метаболический ацидоз при поступлении ($\text{pH} = 6,97$; $\text{HCO}_3^- = 8,7$ ммоль/л; $\text{BE} = -23,1$ ммоль/л) также стал основанием для назначения раствора натрия гидрокарбоната, хотя в рутинной клинической практике при лечении диабетического кетоацидоза у детей его используют крайне редко в связи с высоким риском побочных эффектов (гиперосмолярное состояние, гипокальциемия) и развития парадоксального внутриклеточного отека, что может послужить причиной прогрессирования внутричерепной гипертензии. Однако в данной ситуации его назначение можно считать обоснованным, поскольку ни один фермент реакций

углеводного и промежуточного обмена не функционирует в условиях ацидоза.

О тяжёлом поражении всех систем органов свидетельствует и наличие выраженных гемодинамических нарушений, потребовавших проведения достаточно длительной катехоламиновой поддержки с применением высоких доз адреномиметиков. Целесообразность применения дофамина в дозе 2 мкг/кг/кг до сих пор остаётся дискуссионной, однако в данном случае оно оказалось эффективным и минимально достаточным, что позволяет говорить об оправданности данной тактики.

Существенным фактором, оказавшим неблагоприятное влияние на течение патологического процесса, явилось развившееся острое повреждение почек смешанного генеза, которое могло быть обусловлено тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции, что потребовало проведения кратковременной заместительной почечной терапии [18].

Одним из проявлений тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции явилась и гиперкоагуляция, которая была выявлена на 9-е сутки лечения пациента в ОРИТ и регрессировала на фоне назначения фракционированного гепарина, своевременное назначение которого позволило избежать тяжёлых тромбоэмболических осложнений.

В данном случае имел место достаточно благоприятный исход, о чем свидетельствует практически полное восстановление всех функций центральной нервной системы, хотя с учётом особенностей течения заболевания риск вторичного тяжёлого церебрального повреждения был крайне высок.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция является фактором риска тяжёлого течения диабетического кетоацидоза у детей с сахарным диабетом 1 типа, независимо от возраста ребёнка, что является основанием для клинической настороженности с целью своевременного выявления и лечения потенциальных жизнеугрожающих осложнений.

Литература

1. Александрович, Ю.С. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.И. Гордеев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 2. — С. 92–99.
2. Пшениснов, К.В. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики) / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // Медицинский алфавит. — 2014. — №11. — С. 32–36.
3. Ho J., Rosolowsky E., Pacaud D., Huang C., Lemay J.A., Brockman N., Rath M., Doulla M. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-557. doi: 10.1111/pedi.13205.

4. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945.
5. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
6. Robinson ME, Li P, Rahme E, Simard M, Larocque I, Nakhla MM. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population based retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2019;7(2):E300-E305.
7. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804.
8. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A. Diabetes study Group of the Italian Society for pediatric E, et al. has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2872.
9. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary Centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020;38:e14417.
10. Boddu S.K., Aurangabadkar G., Kuchay M.S.. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211-2217. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.012.
11. Александрович, Ю.С. Ведение детей с заболеванием, вызванным новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2) / Ю.С. Александрович [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — Т. 17, № 2. — С. 103–118.
12. Wolfsdorf J.L., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; Suppl 27:155-177. doi: 10.1111/pedi.12701.
13. Сахарный диабет 1 типа у детей. Клинические рекомендации. М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», 2021. — 80 с.
14. Metabolic Acidosis Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/242975-treatment>. Ссылка доступна 21.05.2022 г.
15. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):320-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816c7082.
16. Glaser N, Bundros A, Anderson S, Tancredi D, Lo W, Orgain M, O'Donnell M. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):484-93. doi: 10.1111/pedi.12114.
17. Евдокимов, Е.А. Респираторная поддержка пациентов в критическом состоянии: руководство для врачей / Е.А. Евдокимов ; под ред. Е.А. Евдокимова, А.В. Власенко, С.Н. Авдеева — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 448 с.
18. Basalely A., Gurusinge S., Schneider J., Shah S.S., Siegel L.B., Pollack G., Singer P., Castellanos-Reyes L.J., Fishbane S., Jhaveri K.D., Mitchell E., Merchant K., Capone C., Gefen A.M., Steinberg J., Sethna C.B. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021;100(1):138-145. doi: 10.1016/j.kint.2021.02.026.
1. Aleksandrovich, Yu. S. Intensivnaya terapija diabeticheskogo ketoacidoza u detej / Yu.S. Aleksandrovich, K.V. Pshenishnov, V.I. Gordeev // Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii. — 2012. — №2. — С. 92-99.
2. Pshenishnov, K. V., Primenenie rastvorov sukcinata v kompleksnoj intensivnoj terapii diabeticheskogo ketoacidoza u detej (sluchaj iz praktiki) / K.V. Pshenishnov, Ju.S. Aleksandrovich // Medicinskij alfavit. — 2014. — №11. — С. 32–36.
3. Ho J., Rosolowsky E., Pacaud D., Huang C., Lemay J.A., Brockman N., Rath M., Doulla M. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-557. doi: 10.1111/pedi.13205.
4. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-e945.
5. Alonso GT, Coakley A, Pyle L, Manseau K, Thomas S, Rewers A. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Colorado children, 2010-2017. *Diabetes Care*. 2020;43(1):117-121.
6. Robinson ME, Li P, Rahme E, Simard M, Larocque I, Nakhla MM. Increasing prevalence of diabetic ketoacidosis at diabetes diagnosis among children in Quebec: a population-based retrospective cohort study. *CMAJ Open*. 2019;7(2):E300-E305.
7. Kamrath C, Monkemoller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324(8):801-804.
8. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A. Diabetes study Group of the Italian Society for pediatric E, et al. has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43(11):2870-2872.
9. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary Centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020;38:e14417.
10. Boddu S.K., Aurangabadkar G., Kuchay M.S.. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2211-2217. doi: 10.1016/j.dsx.2020.11.012.
11. Aleksandrovich, Ju.S. Vedenie detej s zabolevaniem, vyzvannym novoj koronavirusnoj infekciej (SARS-CoV-2) / Ju.S. Aleksandrovich [i dr.] // Pediatricheskaja farmakologija. — 2020. — Т. 17, №2. — С. 103-118.
12. Wolfsdorf J.L., Glaser N., Agus M., Fritsch M., Hanas R., Rewers A., Sperling M.A., Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; Suppl 27:155-177. doi: 10.1111/pedi.12701.
13. Saharnyj diabet 1 tipa u detej. Klinicheskie rekomendacii. M.: Obshhestvennaja organizacija «Rossijskaja asociacija jendokrinologov», 2021. — 80 s.
14. Metabolic Acidosis Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/242975-treatment>. Ссылка доступна 21.05.2022 г.
15. Levin D.L. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2008;9(3):320-9. doi: 10.1097/PCC.0b013e31816c7082.
16. Glaser N, Bundros A, Anderson S, Tancredi D, Lo W, Orgain M, O'Donnell M. Brain cell swelling during hypocapnia increases with hyperglycemia or ketosis. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):484-93. doi: 10.1111/pedi.12114.
17. Evdokimov, E.A. Respiratornaja podderzhka pacientov v kriticheskom sostojanii: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. E.A. Evdokimova, A.V. Vlasenko, S.N. Avdeeva — M.: GJeOTAR-Media, 2021. — 448 s.
18. Basalely A., Gurusinge S., Schneider J., Shah S.S., Siegel L.B., Pollack G., Singer P., Castellanos-Reyes L.J., Fishbane S., Jhaveri K.D., Mitchell E., Merchant K., Capone C., Gefen A.M., Steinberg J., Sethna C.B. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Kidney Int*. 2021;100(1):138-145. doi: 10.1016/j.kint.2021.02.026.

References

Авторский коллектив:

Дитковская Лилия Викторовна — доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: Lditkovskaya@mail.ru

Александрович Юрий Станиславович — заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Пшениснов Константин Викторович — профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: Psh_k@mail.ru

Демчук Юлия Аркадьевна — врач-эндокринолог эндокринологического отделения клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, e-mail: demv@nwgsm.ru

Фелькер Евгений Юрьевич — заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии клиники, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.В. Гордеева Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; e-mail: felkeru@gmail.com



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И КОКЛЮША У НЕПРИВИТОГО РЕБЕНКА

Ю.Е. Константинова¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, С.М. Харит^{1,2}, Е.И. Бобова¹, М.Я. Иоффе¹

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

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

The clinical case of a combined new coronavirus infection and whooping cough in an unvaccinated child

Yu.E. Konstantinova¹, I.V. Babachenko^{1,2}, S.M. Kharit^{1,2}, E.I. Bobova¹, M.Ya. Ioffe¹

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

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

Резюме

Коклюш остается угрожающей жизни инфекцией, особенно для непривитых детей раннего возраста. В статье описан случай тяжелого и негладкого течения коклюша у непривитой девочки 4 месяцев жизни из семейного очага коклюша и COVID-19. В семье отмечались случаи COVID-19 и коклюша у взрослых, протекавшие под маской легкой респираторной инфекции, не верифицированные до выявления их у ребенка и не потребовавшие госпитализации. Сочетанное течение двух инфекционных заболеваний COVID-19 и коклюша у 4-месячной непривитой девочки способствовало удлинению сроков заболевания коклюшем, длительному выделению РНК SARS-CoV-2, позднему появлению типичных для коклюша гематологических изменений, развитию задержек дыхания и повторной госпитализации пациента с длительной респираторной поддержкой. В условиях пандемии COVID-19 охват плановой вакцинацией существенно снизился, в результате чего дети первых лет жизни стали более уязвимы к вакциноуправляемым инфекциям, что обуславливает риск сочетанных инфекций.

Ключевые слова: коклюш, новая коронавирусная инфекция, обструктивный бронхит, дети, вакцинация.

Abstract

Whooping cough remains a life-threatening infection, especially for unvaccinated young children. The article describes a case of severe and non-smooth course of whooping cough in an unvaccinated girl of 4 months of life from the family hearth of whooping cough and COVID-19. There were cases of COVID-19 and whooping cough in adults in the family, occurring under the mask of a mild respiratory infection, not verified before they were detected in a child and did not require hospitalization. The combined course of two infectious diseases COVID-19 and whooping cough in a 4-month-old unvaccinated girl contributed to the prolongation of the duration of whooping cough, prolonged release of SARS-CoV-2 RNA, the late appearance of hematological changes typical of whooping cough, the development of respiratory delays and re-hospitalization of a patient with prolonged respiratory support. In the context of the COVID-19 pandemic, the coverage of routine vaccination has significantly decreased, as a result of which children of the first years of life have become more vulnerable to vaccine-controlled infections, which causes the risk of combined infections.

Key words: whooping cough, new coronavirus infection, obstructive bronchitis, children, vaccination.

Введение

Пандемия COVID-19 оказала заметное положительное влияние на передачу коклюша, обусловив снижение показателей заболеваемости, но в то же время привела к снижению охвата прививками от данной инфекции во всем мире [1, 2]. Известно, что к группе высокого риска тяжелого и негладкого течения заболевания, приводящего к госпитализации, развитию осложнений и летальному исходу, относятся дети до года, еще не получившие плановой вакцинации [3, 4]. Так как для обеих инфекций (коклюша и COVID-19) характерен одинаковый путь передачи (воздушно-капельный), на фоне противоэпидемических мероприятий, проводимых в отношении новой коронавирусной инфекции в России, заболеваемость коклюшем

детей до 1 года снизилась с 148,9 на 100 тыс. детей в 2019 г. до 5,1 на 100 тыс. детей в 2021 г. [5].

При этом отмечено одновременное снижение показателей вакцинации против коклюша во время пандемии COVID-19. По данным Л.С. Намазовой-Барановой и др. (2021), еще до пандемии (2018–2109 гг.) доля полностью привитых против коклюша составила 60,5% детского населения, а хотя бы одну прививку получили 94,9% детей. С 2020 г. эти показатели снизились [6]. Причинами явились соблюдение самоизоляции, прекращение оказания плановой помощи населению, снижение обращаемости к врачам при нетяжелых респираторных проявлениях вследствие боязни заражения новой коронавирусной инфекцией или госпитализации. В связи с этим накопилась прослойка

детского населения, не иммунного к коклюшу (дети первых трех лет жизни), что на фоне значительного ослабления карантинных мероприятий может привести к резкому подъему заболеваемости коклюшем [7].

Некоторые авторы также обсуждают возможность сочетанной инфекции, вызванной *B. pertussis* и SARS-CoV-2. Клинические симптомы этих двух заболеваний частично совпадают. Более того, коклюш часто ассоциируется с респираторными вирусами, включая сезонный коронавирус. Это приводит к тому, что случаи коклюша хуже диагностируются в период пандемии COVID-19, что заставляет сохранять настороженность в этом отношении [8].

Доказано, что коклюшем, как и новой коронавирусной инфекцией, младенцев чаще заражают родственники из ближайшего окружения — родители или старшие братья и сестры, которые уже утратили иммунитет к коклюшу, полученный в раннем детстве после прививки [7, 9].

В качестве примера представляем клинический случай негладкого течения коклюша у непривитого младенца на фоне COVID-19 из семейного очага инфекции.

Клинический случай

Девочка 4 месяцев жизни заболела в начале февраля 2022 г., когда появилось покашливание при нормальной температуре тела и хорошем самочувствии. Через неделю от начала появления первых симптомов кашель усилился, принял приступообразный характер. Возник эпизод задержки дыхания (со слов родителей, во время приступа кашля ребенок не мог вдохнуть, лицо посинело). Родители вызвали бригаду скорой медицинской помощи (СМП), до приезда которой пытались самостоятельно провести искусственное дыхание. Через несколько секунд девочка выдохнула, и мама провела ей ингаляцию с бронходилататором (ипратропия бромид + фенотерол). Реанимационной бригадой ребенок был доставлен в детскую городскую инфекционную больницу 09.02.22 с диагнозом: «Острый обструктивный бронхит». При поступлении на фоне нормальной температуры тела и сатурации крови кислородом

($SpO_2 = 96\%$) выявлены клинические проявления острого бронхиолита, осложненного дыхательной недостаточностью (ДН) 1 степени (по всем полям легких выслушивались крепитирующие хрипы, при беспокойстве отмечалось незначительное втяжение уступчивых мест грудной клетки). На рентгенограмме органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, легочные корни малоструктурны, в прикорневых зонах усилен легочный рисунок. При обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого из носоглотки выявлены ДНК *Bordetella pertussis* и РНК SARS-CoV-2 (родители и старшая сестра ребенка не были обследованы). Таким образом, у ребенка имела место сочетанная инфекция: коклюш в периоде судорожного кашля и новая коронавирусная инфекция, протекавшая с проявлениями ринофарингита и бронхиолита, осложненного ДН I. В мазках из носа выявлен обильный рост *Staphylococcus aureus*. На респираторные вирусы ребенок не обследован. Наличие бронхиолита, осложненного дыхательной недостаточностью, на фоне новой коронавирусной инфекции, а также коклюша в периоде судорожного кашля у непривитого ребенка первого полугодия жизни явилось причиной его госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где он получал лечение в течение 15 дней.

В таблицах 1 и 2 представлены показатели клинического и биохимического анализов крови в период первой госпитализации больной.

В коагулограмме от 10.02.22 Д-димер — 575 нг/мл, АЧТВ — 30 с, фибриноген — 4 с, ПТИ (протромбиновый индекс) — 88%. Клинический анализ мочи и копрограмма соответствовали возрастной норме.

Обращает на себя внимание, что при наличии приступообразного кашля у девочки отмечались клинические проявления, не характерные для коклюша, в виде ринофарингита и бронхиолита, которые могли быть обусловлены как COVID-19, так и неverified острой респираторной вирусной инфекцией. При поступлении в стационар на первой неделе периода судорожного кашля отсутствовали типичные для коклюша гематологические изменения — лейкоцитоз за счет лимфоцитоза.

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови у девочки А., 4 месяца, в период первой госпитализации

Дата	Er, $\times 10^{12}$	Hb, г/л	Tr, $\times 10^9$	L, $\times 10^9$	П/я, %	С/я, %	Ly, %	Mon %
11.02	4,43	121	450	14,78	3	39	54	4
28.02	4,5	122	404	12,6	1	17	66	10

Er — эритроциты; Hb — гемоглобин; Tr — тромбоциты; L — лейкоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы; Ly — лимфоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 2

Биохимические маркеры у девочки А., 4 месяца, в период первой госпитализации

Дата	С-реактивный белок, мг/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	Общий белок, г/л	Глюкоза
19.02.	23	27	1,3	34	66	73	3,5
28.02	4	—	—	—	53	—	4,9

У девочки имел место лишь незначительный лейкоцитоз при сохранении возрастных особенностей формулы крови. Лишь к выписке, на четвертой неделе от начала заболевания (третьей неделе периода судорожного кашля) при нормализации количества лейкоцитов начал формироваться лимфоцитоз до 66%. Биохимические показатели и коагулограмма не выявляли существенных отклонений от нормы. В начале заболевания отмечалось умеренное повышение С-реактивного белка (СРБ) до 23 г/л, не характерное для коклюша, но обусловленное COVID-19, с быстрой нормализацией до 4 г/л.

Пациентка получала инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами, цефтриаксон парентерально, ингаляции с физиологическим раствором, будесонидом, бутамирата цитрат внутрь с положительной динамикой (приступы кашля стали реже, без эпизодов задержки дыхания). Девочка выписана с улучшением на 19-е сутки госпитализации (26-е сутки коклюша) с выздоровлением от сопутствующих респираторных инфекций. При исследовании объединенных мазков из зева/носа на РНК SARS-CoV-2 положительные результаты были получены от 11.02, 21.02 и 23.02.2022.

Через 3 дня после выписки (29-е сутки болезни) отмечалось ухудшение состояния, приступы кашля — более 10 раз в сутки (провоцировались при смене температуры окружающей среды — при выходе на улицу или возвращении домой), в течение ночи каждый час, с эпизодами задержки дыхания. В очередной эпизод приступа кашля (30-е сутки болезни) родители провели ребенку ингаляции с бронходилататором (ипратропия бромид + фенотерол) и вызвали бригаду скорой медицинской помощи. Девочка госпитализирована в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с направительным диагнозом: «Коклюш».

В ДНКЦИБ был уточнен эпидемиологический анамнез: в конце января 2022 г. в семье заболела мама (кашель без лихорадки, не обследована), хронических заболеваний не имеет. Примерно через 2 недели заболела девочка, а еще через неделю появился кашель у отца (курильщик), сопровождавшийся субфебрильной лихорадкой, впоследствии кашель принял навязчивый характер и сохранялся более 3 недель (лечился симптоматически, не об-

следован). В семье также есть старший ребенок — девочка 9 лет (полностью привита против коклюша в раннем возрасте), оставалась здорова. Таким образом, источником коклюшной инфекции явилась мать. Источник новой коронавирусной инфекции для ребенка также, вероятно, находился в семейном очаге, о чем может свидетельствовать повышение температуры у отца ребенка.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без осложнений; 2-х физиологических родов на сроке 40 недель. Масса тела при рождении 3180 г, длина — 52 см, по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности без особенностей. Физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту, находится на естественном вскармливании. В родильном доме ребенок привит против туберкулеза и вирусного гепатита В, в 3 месяца — против пневмококковой инфекции. До настоящего заболевания ничем не болела, аллергических проявлений не отмечалось.

При повторной госпитализации состояние ребенка было тяжелым за счет синдрома бронхообструкции, осложненного дыхательной недостаточностью 1 степени, на фоне типичного приступообразного кашля (до 18 эпизодов в сутки), продолжительностью до 1 мин, с репризами (до 7 в эпизоде), отхождением вязкой мокроты, покраснением лица, цианозом носогубного треугольника, в течение первых 2 суток отмечены 3 эпизода кратковременной задержки дыхания. У девочки отмечали субфебрильные повышения температуры тела и умеренно выраженные катаральные явления (гиперемия зева, заложенность носа, ринорея).

В связи с тяжестью состояния, негладким течением коклюшной инфекции у ребенка грудного возраста, признаками дыхательной недостаточности, эпизодами задержки дыхания девочка госпитализирована в ОРИТ, где находилась 7 суток. Проведена антибактериальная (азитромицин 10 мг/кг/сутки в 1 прием 5 дней), ингаляционная (ипратропия бромид + фенотерол; раствор натрия хлорида 3% коротким курсом), патогенетическая (увлажненный кислород через лицевую маску, фенобарбитал 5—8 мг/кг/сут в 3 приема внутрь), симптоматическая (бутамирата цитрат внутрь; пробиотики) терапия.

С учетом того, что ухудшение состояния с вторичным усилением судорожного кашля и эпизодами задержки дыхания возникло на 4-й неделе от начала заболевания, было высказано предположение о наслоении сопутствующей вирусной инфекции, которая привела к негладкому течению коклюша у ребенка-реконвалесцента новой коронавирусной инфекции. На это указывали вновь возникшие катаральные явления, субфебрильные подъемы температуры, развившийся синдром бронхообструкции, воспалительные изменения в гемограмме: умеренный лейкоцитоз до $17,3 \times 10^9/\text{л}$, относительный нейтрофилез, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 21 мм/ч, которые нормализовались к моменту выписки (табл. 3). СРБ оставался в пределах нормы, однако отмечалось увеличение других воспалительных маркеров: аспартатамино-трансферазы (АСТ) до 93 ед/л и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 4 раза до 914 ед/л (табл. 4).

Этиологическое обследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазков из ротоглотки на респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, аденовирус, бокавирус, метапневмовирус, парагрипп, коронавирус (сезонный), а также методом иммуноферментного анализа (ИФА) крови на антитела к *Chlamydia* и *Mycoplasma pneumoniae* не выявило возбудителя сопутствующей респираторной инфекции. Мазок из зева/носа на РНК SARS-CoV-2 при поступлении в стационар был отрицательным.

При повторном обследовании методом ПЦР отделяемого из носоглотки были обнаруже-

ны ДНК *Bordetella pertussis*, а также *Bordetella bronchiseptica*.

Bordetella bronchiseptica является грамотрицательной бактерией из рода *Bordetella*. Как правило, поражает дыхательные пути небольших млекопитающих, вызывая у кошек, собак и кроликов «вольерный или питомниковый кашель» за счет развития трахеобронхита, ринита и др. Люди не являются естественными носителями *Bordetella bronchiseptica*, которая в редких случаях при тесном контакте с больным животным вызывает заболевание у человека, по клинике схожее с коклюшем или затяжным бронхитом. В семье у ребенка проживала кошка, однако клинических проявлений заболевания у нее не отмечалось.

Антитела к коклюшу при поступлении методом ИФА не обнаружены, что может быть связано со снижением уровня специфических IgM к 5-й неделе от начала заболевания и неопределяемым еще количеством IgG у непривитого ребенка в периоде вторичного постинфекционного иммунодефицитного состояния, обусловленного коклюшем и перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а также инструментальные обследования сердца, органов брюшной полости патологии не выявили.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, приступы кашля стали редкими, короткими, без цианоза носогубного треугольника, срыгиваний после кашля. Выписана с улучшением

Таблица 3

Показатели клинического анализа крови у девочки А., 4 месяца (в период госпитализации в ДНКЦИБ)

Дата	Er, $\times 10^{12}$	Hb, г/л	Tr, $\times 10^9$	L, $\times 10^9$	Ne, абс.	Ly, абс.	П/я, %	С/я, %	Ly., %	СОЭ, мм/ч
05.03	4,04	112	548	17,3	9,1	7,4	1	49	49	21
10.03	3,84	106	391	8,9	3,3	5,6	0	17	72	20
11.03	3,47	97	413	7,3	1,7	4,8	0	25	69	10
18.03	4,55	131	385	8,8	1,9	6,9	1	21	72	3

Er — эритроциты; Hb — гемоглобин; Tr — тромбоциты; L — лейкоциты; Ne — нейтрофилы; Ly — лимфоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Таблица 4

Биохимические маркеры у девочки А., 4 месяца (в период госпитализации в ДНКЦИБ)

Дата	С-реактивный белок, мг/л (N=0–5)	Креатинин, мкмоль/л (N=15,0–37,0)	Мочевина, ммоль/л (N=2,78–8,07)	АЛТ, ед/л (N=0,0–55,0)	АСТ, ед/л (N=0,0–70,0)	Общий белок, г/л (N=51,0–73,0)	Альбумин, г/л (N=38,0–54,0)	ЛДГ, ед/л (N=135,0–250,0)
05.03	1,0	3,17	8,0	35,5	93,0	76,2	52,0	914,0
11.03	0,7	23,0	1,93	29,0	50,0	61,0	43,8	561,0
18.03	—	21,0	1,94	34,0	63,0	—	—	852,0

на 20-е сутки госпитализации (50-е сутки болезни) в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

В приведенном случае источником инфекции для пациентки явилась мать, которая, вероятно, переносила коклюш в легкой форме (по клинико-анамнестическим и эпидемиологическим данным; не обследована на коклюш ни в одном из стационаров, так как в настоящее время это не предусмотрено тарифами оказания помощи в детском учреждении). Мать не обращалась за медицинской помощью и продолжала уход за ребенком.

Особенностью современной эпидемиологии коклюша является то, что взрослые часто являются источником заболевания для непривитых младенцев. По данным G. Noel et al. (2021), *B. pertussis* выявили у 51% взрослых, дети которых болели коклюшем, при этом 20,8% из них явились источником инфекции для своих детей [10]. Ю.В. Нестерова и др. (2019) показали, что среди контактных лиц в семейных очагах взрослые составляли 59,48%, подростки — 10,35% и школьники — 12,07% [11].

До того момента, пока ребенок не получит 3 дозы вакцины против коклюша, он остается уязвимым к данной инфекции [12]. Поэтому чтобы снизить заболеваемость коклюшем среди непривитых младенцев, приняты две стратегии: вакцинация беременных и/или «кокон»-иммунизация. Для активной трансплацентарной передачи антител будущую мать прививают на сроке с 28-й по 32-ю недели беременности. Эффективность вакцинации составляет до 91%, безопасность доказана многими клиническими исследованиями [13].

Если у беременной имеются противопоказания к вакцинации, следует привить ближайшее окружение будущего младенца (отец, старшие братья и сестры, няня, бабушки и дедушки). Такой подход называется «кокон»-иммунизацией [14].

В настоящее время в России возрастные ревакцинации против коклюша не включены в Национальный календарь профилактических прививок, но они предусмотрены в будущем согласно Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 г. Тактика «кокон»-иммунизации в нашей стране не используется. Вакцинация беременных женщин в плановом порядке не может проводиться в связи с особенностями инструкции к препарату (нет прямого показания к вакцинации беременных), однако в случае неблагоприятной эпидемиологической ситуации показания могут быть расширены. Также зарегистрированная вакцина может быть рекомендована подросткам и взрослым для ревакцинации.

Таким образом, в приведенном клиническом случае предотвратить тяжелое течение коклюша

у непривитого младенца 4 месяцев было возможно несколькими способами: вакцинация матери в третьем триместре беременности, вакцинация ближайшего окружения (отец, старшая сестра), избегание необоснованных медицинских отводов и своевременная вакцинация ребенка (согласно Национальному календарю в 3 месяца жизни), неспецифические меры профилактики (изоляция матери при появлении первых симптомов инфекционного заболевания, проветривание помещения и т.д.).

Заключение

В период пандемии COVID-19 особое внимание привлекают случаи сочетанных с новой коронавирусной инфекцией респираторных заболеваний, которые имеют отчасти сходные клинические проявления, но могут утяжелять друг друга или способствовать негладкому течению обоих заболеваний. В приведенном клиническом наблюдении у непривитого младенца 4 месяцев из семейного очага коклюша и COVID-19 оба инфекционных патогена способствовали негладкому течению заболевания.

COVID-19 на фоне дебюта коклюша протекал в форме острого респираторного заболевания с клиникой ринофарингита и бронхиолита, воспалительная реакция была выражена слабо, отмечали лишь умеренное повышение С-реактивного белка (СРБ) до 23 г/л с быстрой нормализацией, однако в периоде ранней реконвалесценции по новой коронавирусной инфекции у ребенка отмечались повышенные значения ЛДГ, сохраняющиеся в течение всего периода наблюдения (до 50 дней от начала заболевания) при нормальных уровнях СРБ. Показатели коагулограммы не менялись на протяжении всего заболевания, антикоагулянтной терапии ребенок не получал. Повторное исследование мазков на наличие РНК SARS-Cov-2 показало длительное выделение вируса (более 2 недель). Коклюш по клинико-гематологическим признакам соответствовал среднетяжелой форме заболевания, но наличие бронхиолита и повторного эпизода бронхита с бронхообструктивным синдромом и развитием дыхательной недостаточности, а также описанные медицинскими работниками и родителями эпизоды нарушения ритма дыхания обуславливали тяжелое состояние ребенка, требовавшее нахождения в ОРИТ и респираторной поддержки, и не позволяли исключить тяжелую форму коклюша. Наличие тромбоцитоза у больных коклюшем первого года жизни также является характерным, чаще при развитии тяжелой степени тяжести заболевания [3]. Несмотря на отрицательные результаты этиологической диагностики респираторных вирусных и атипичных бактериальных инфекций, которые также могли обусловить субфебрильные подъемы тем-

ператугры, повторное развитие бронхообструкции и повышение отдельных биохимических маркеров воспаления, нельзя исключить роль респираторных вирусов, например, респираторно-синцитиального, в развитии поражения бронхов, что также обусловило негладкое течение коклюша у непривитого ребенка первого полугодия жизни. Необходимы дальнейшие наблюдения для оценки взаимодействия *B. pertussis* и *SARS-CoV-2*, их влияния друг на друга, уточнения факторов риска тяжелого течения сочетанной инфекции.

Литература

1. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England. *BMC Public Health*. 2022 Jan;22(405):1-9.
2. Falkenstein-Hagander K, Appelqvist E, Cavefors A, et al. Waning infant pertussis during COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood*. 2022 Dec;107(3): e19-e19.
3. Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп / И.В. Бабаченко, Ю.В. Нестерова, Н.В. Скрипченко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 98 — 104.
4. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / В.В. Краснов [и др.] // Детские инфекции. — 2018. — Т. 17, № 1. — С. 12 — 17.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. — 340 с.
6. Намазова-Баранова, Л.С. Привитость и охват иммунизацией в соответствии с национальным календарем профилактических прививок детского населения: одномоментное многоцентровое исследование / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2021. — Т. 18, № 2. — С. 110 — 117.
7. Poireau J, Guillot S, Belghiti F, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(2):265-73.
8. Renzi, Samuele, et al. «Is Bordetella pertussis co-infecting SARS-CoV-2 patients?». *Brazilian Journal of Anesthesiology* 71 (2021): 92-93.
9. Domenech de Cellès M, Magpantay FMG, Kind AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016 Jan;1822(283): 20152309.
10. Noel G, Lotfi MN, Mirshahvalad S, et al. Hospital-based prospective study of pertussis in infants and close contacts in Tehran, Iran. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Jun;1(21):1-11.
11. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контак-

ных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17 — 24.

12. Tiwari TSP, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):990-9.

13. Howe AS, Pointon L, Gauld N, et al. Pertussis and influenza immunisation coverage of pregnant women in New Zealand. *Vaccine*. 2020 Oct; 38(43):6766-76.

14. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, et al. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: a case-control study. *Vaccine*. 2018 Apr;36(15):2012-9.

References

1. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England. *BMC Public Health*. 2022 Jan;22(405):1-9.
2. Falkenstein-Hagander K, Appelqvist E, Cavefors A, et al. Waning infant pertussis during COVID-19 pandemic. *Archives of Disease in Childhood*. 2022 Dec;107(3): e19-e19.
3. Babachenko I. V. Zhurnal im. GN Speranskogo. 2020; 99(6): 98-104 (in Russian).
4. Krasnov V. V. Detskie infekcii. 2018; 17(1): 12-17 (in Russian).
5. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2022. 340 p.
6. Namazova-Baranova L. S. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2021; 18(2): 110-117 (in Russian).
7. Poireau J, Guillot S, Belghiti F, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Feb;22(2):265-73.
8. Renzi, Samuele, et al. «Is Bordetella pertussis co-infecting SARS-CoV-2 patients?». *Brazilian Journal of Anesthesiology* 71 (2021): 92-93.
9. Domenech de Cellès M, Magpantay FMG, Kind AA, et al. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016 Jan;1822(283): 20152309.
10. Noel G, Lotfi MN, Mirshahvalad S, et al. Hospital-based prospective study of pertussis in infants and close contacts in Tehran, Iran. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Jun;1(21):1-11.
11. Nesterova, Ju.V. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(1):17-24 (in Russian).
12. Tiwari TSP, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015 Jun;135(6):990-9.
13. Howe AS, Pointon L, Gauld N, et al. Pertussis and influenza immunisation coverage of pregnant women in New Zealand. *Vaccine*. 2020 Oct; 38(43):6766-76.
14. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, et al. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: a case-control study. *Vaccine*. 2018 Apr;36(15):2012-9.

Авторский коллектив:

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

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующая 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, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии 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

Бобова Елена Ивановна — заведующая дифференциально-диагностическим отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812) 346-31-42, e-mail: bobova@inbox.ru

Иоффе Михаил Яковлевич — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-33-10.



ХРОНИКА

15 октября 2022 г. отметила юбилей доктор медицинских наук профессор **Мубарахон Джаилиловна Ахмедова**. Она родилась в 1947 г. в городе Андижан. После окончания средней школы в 1965 г. поступила на санитарно-гигиенический факультет Ташкентского государственного медицинского института, который окончила с отличием в 1971 г. В течение 2 лет работала на Ташкентской областной санитарно-эпидемиологической станции в должности врача-бактериолога.

В 1973 г. она была приглашена на работу в Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан (НИИЭМИЗ МЗ РУз), в стенах которого прошла все ступени роста от младшего научного сотрудника до директора (2000 — 2012 гг.). В 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию (о сибирской язве), а в 1994 г. — докторскую диссертацию (о вирусном гепатите В у беременных). В 1997 г. М.Д. Ахмедовой было присвоено ученое звание профессора.

Одновременно с работой в НИИЭМИЗ МЗ РУз с 1985 г. М.Д. Ахмедова начала педагогическую деятельность в Ташкентском медицинском институте и возглавила там кафедру инфекционных и детских инфекционных болезней. На сегодняшний день работает профессором кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии.

Ею опубликовано более 500 научных работ, 60 методических руководств и пособий, 2 рационализаторских предложения, 2 учебника и 4 монографии по инфекционным болезням. Является неоднократным участником международных конференций с докладами и сопредседателем данных конференций.

Под руководством профессора М.Д. Ахмедовой защищены 3 докторских и 34 кандидатских диссертаций. На сегодняшний день является научным консультантом по 2 докторским диссертациям. Её ученики участвуют в международных грантах, являются активными участниками международных конференций по линии WHO и CDC.

На протяжении многих лет она является членом редакционного совета «Журнала инфектологии», с 2006 г. — академиком Академии медико-технических наук Российской Федерации. С 2005 по 2013 г. была председателем Научного общества инфекционистов Республики Узбекистан. В 2009 г. её наградили медалью «Отличник здравоохранения Республики Узбекистан».



Мубарахон Джаилиловна является выдающимся ученым, педагогом и врачом, посвятившим свою жизнь изучению инфекционных болезней и борьбе с ними. Долгие годы она возглавляла эту борьбу, по праву считаясь лидером инфекционистов Центральной Азии. Среди коллег, ученых и практиков профессор М.Д. Ахмедова пользуется непререкаемым авторитетом и уважением. Она создала школу врачей-инфекционистов, являющихся в настоящее время опорой инфекционной службы Республики Узбекистан. Профессор М.Д. Ахмедова — один из основателей Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (с 2008 г.), постоянно входит в состав его Президиума, во многом способствует использованию научно-практического потенциала Общества для улучшения оказания медицинской помощи инфекционным больным в Республике Узбекистан.

Мубарахон Джаилиловна много достигла и в науке врачевать, и в науке учить, и в науке воспитывать прекрасных детей, внуков и правнуков. Но самым большим её достижением является способность быть открытой для добрых человеческих деяний, которые несут людям счастье и радость.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет профессора Мубарахон Джаилиловну Ахмедову с юбилеем, желает здоровья, счастья и творческого долголетия.

10–11 октября 2022 г. состоялся XIII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».

Благодаря успехам в борьбе с новой коронавирусной инфекцией и отменой ограничений Конгресс был проведен в очном формате, собрав на своей площадке для общения и личного обмена опытом и мнениями специалистов широкого круга врачебных специальностей (педиатрия, инфекционные болезни, бактериология и вирусология, эпидемиология, аллергология и иммунология, микробиология, неврология, терапия и многие др.). Однако отказаться от новых технологий и подходов к организации мероприятий, выработанных во время пандемии и способствующих привлечению еще большей аудитории специалистов из разных отдаленных уголков России и зарубежья, кажется, невозможно уже и при проведении очного мероприятия. Поэтому организационный комитет Конгресса принял решение организовать трансляцию прямого эфира пленарного заседания, позволив подключиться к просмотру Конгресса в качестве зрителей на интерактивной платформе <http://childinf.ru> специалистам из 96 городов не только России, но и других стран русскоговорящего мира. Благодаря этому современные специалисты как амбулаторно-поликлинического, так и стационарного звена смогли прослушать выступления ведущих российских экспертов в области инфекционных болезней у детей, эпидемиологии и микробиологии. Тем не менее, очный формат Конгресса впервые со времен пандемии стал для сообщества настоящим праздником, подарив радость личной встречи, обмена опытом и расширил возможности научной дискуссии как в рамках заседаний, так и в кулуарах.

Организаторами Конгресса выступили: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Федеральное медико-биологическое агентство; Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга; Детский научно-клинический центр инфекционных болезней; Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области; Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»; Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции»; Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций».

Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» состоялся уже в тринадцатый раз. Традиционно основной целью Конгресса является вклад в непрерывную подготовку высококвалифицированных врачебных кадров, развитие профессиональных сообществ, обмен опытом, методиками, технологиями, интеграция специалистов различных направлений для оказания качественной и высокоэффективной специализированной помощи детям в регионах.

В рамках Конгресса состоялась Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Участники школы смогли освоить необходимые современные диагностические алгоритмы, научились анализировать информативность и значимость инновационных методов в области профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у детей с позиции междисциплинарного взаимодействия; усовершенствовали навыки анализа научных данных и ведения дискуссий на профессиональные темы, получили рекомендации по применению полученных знаний по использованию инновационных подходов к профилактике, диагностике и лечению инфекционных болезней, что, в свою очередь, повысит качество оказания медицинской помощи.



XIII Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» прошел на высоком содержательном уровне и достиг поставленных целей. Каждый участник, будь то начинающий врач или признанный авторитет, имел возможность почерпнуть достаточно материала для удовлетворения своих профессиональных потребностей.



Научная программа Конгресса была рассчитана на 2 дня. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Санкт-Петербурга, Москвы, Новосибирска, Казани, Красноярска, Иркутска, Чебоксар, Кемерово, Смоленска, Ростова-на-Дону, Минска и Ташкента.

Всего в рамках научных заседаний прозвучало 116 докладов, состоялся 21 семинар, 12 симпозиумов, 2 специальных лекции, постерная сессия.

Конгресс был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМО) Минздрава России (sovetnmo.ru) с присвоением 12 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно).

Специализации: аллергология и иммунология, бактериология, вирусология, инфекционные болезни, неврология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, педиатрия, эпидемиология.

В открытии приняли участие: **Юрий Владимирович Лобзин** — академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения России по инфекционным болезням у детей, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (Санкт-Петербург); **Александр Николаевич Усков** — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург); **Николай Иванович Брико** — заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана и заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист-эпидемиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва); **Александр Васильевич Горелов** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, председатель правления Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва); **Сергей Владимирович Сидоренко** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела медицинской

микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург).

С пленарными докладами выступили:

- Лобзин Юрий Владимирович «Новое в диагностике и лечении инфекционных болезней у детей».
- Горелов Александр Васильевич «Нерешенные вопросы новой коронавирусной инфекции».
- Сидоренко Сергей Владимирович «Микробиологические угрозы современности».

Научная программа первого дня включала пленарное заседание и работу Школы врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней».

Семинаром «Современная вакцинопрофилактика на страже здоровья детей» руководили Юрий Владимирович Лобзин и Николай Иванович Брико. В его рамках выступили:

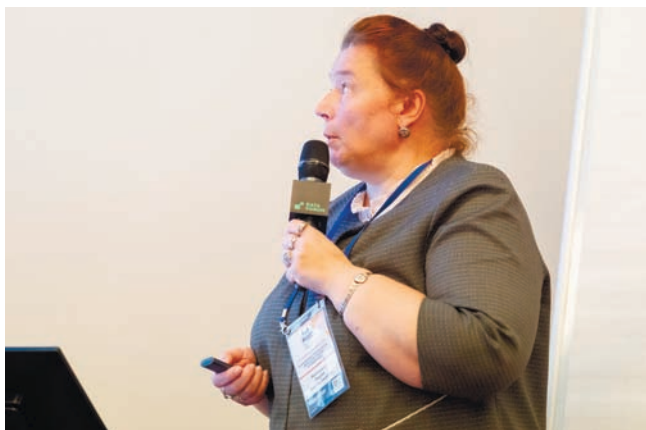
— Сусанна Михайловна Харит (доктор медицинских наук, профессор, главный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующая НИО профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней) с докладом «Последние изменения подходов к вакцинопрофилактике в нормативно-методических документах»;

— Ирина Владимировна Бабаченко (доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней) с докладом «Влияние перенесенной коклюшной инфекции на здоровье ребенка: что мы можем предотвратить с помощью вакцинации»;

— Алла Ароновна Вильниц (кандидат медицинских наук, врач-невролог, отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней) с докладом «ГФМИ: уния профилактики стоит фунта лечения».

Председатель секции академик Николай Иванович Брико прочел лекцию «Повышение информированности населения об инфекционных рисках как основа формирования приверженности к вакцинопрофилактике».





В рамках программы первого дня Конгресса особый интерес вызвали доклады Бехтеревой М.К. «Острые кишечные инфекции моно- и сочетанной этиологии у детей» и Грешняковой В. А. «Эволюция ведения детей с ХГС: от наблюдения к лечению».

Живой отклик участников Конгресса получили доклады Бабаченко И.В. «Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей: проблемы и решения» и Горелик Ю. В. «Иммунопрофилактика РСВ в условиях перинатального центра».

Также в первый день Конгресса состоялось представление постерных докладов участниками постерной сессии. Комиссия во главе с доцентом В.М. Волжаниным выбрала трех призеров, которые были объявлены уже во второй день, во время церемонии закрытия. Ими стали:

— Бединская Виктория Владимировна и коллектив авторов Степаненко Л.А., Симонова Е.В., Злобин В.И. (Иркутск, Россия) «Подходы к подбору бактериофагов на основе анализа структур CRISPR-CAS систем в геномах антибиотикорезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*».

— Калинин Роман Сергеевич и Голева Ольга Владимировна «Филогенетический анализ хромосомно-интегрированного бетагерпесвируса 6А, выявленного в Санкт-Петербурге».

— Сужаева Людмила Валерьевна и Войтенкова Елена Владимировна «Изменение чувствительности *Escherichia coli* к антимикробным препаратам в период пандемии COVID-19».



Во второй день Конгресса продолжила работу Школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней».

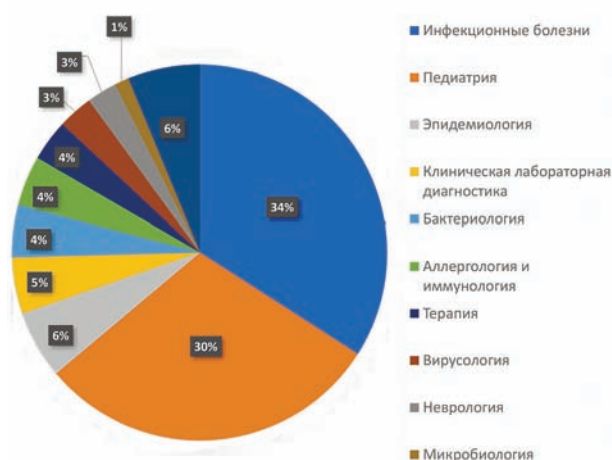
Программа второго дня включала семинары: «COVID-19», «Острые респираторные заболевания», «ОРВИ и аллергия: лабораторная диагностика парвовирусной инфекции», «Туберкулез и коморбидная патология в детской практике», «Острые кишечные инфекции», «Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция», «Герпетическая инфекция», «Вакцинопрофилактика», а также симпозиумы «Врожденные инфекции» и «Дифференциальная диагностика нейроинфекций у детей» под руководством Н.В. Скрипченко — доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней.



В рамках Конгресса состоялось открытое заседание профильных комиссий главного внештатного специалиста Минздрава России и ФМБА России по инфекционным болезням у детей. На заседании была обсуждена необходимость разработки клинических рекомендаций по лечению энцефалитов у детей, призванных повысить эффективность лечения, и принято решение ходатайствовать перед Минздравом России об отзыве с сайта Минздрава России клинических рекомендаций по ОРВИ у детей, подготовленных Союзом педиатров России, как не отвечающих потребностям современной клинической практики.



Специальности



Затем состоялась торжественная церемония закрытия Конгресса, на которой были озвучены предварительные итоги проведенного Конгресса и имена призеров постерной сессии.

В Конгрессе приняло очное участие в первый день 312 слушателей, во второй день — 207 слушателей из 51 города России, Белоруссии, Узбекистана.

Онлайн-трансляцию пленарного заседания посмотрел 541 человек из 96 городов России, Армении, Белоруссии, Казахстана, Молдовы, Узбекистана.

Большую часть аудитории Конгресса составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни», однако междисциплинарный подход к формированию научной программы Конгресса позволил также привлечь специалистов смежных специализаций: бактериология, вирусология, клиническая лабораторная диагностика, неврология, педиатрия, терапия, эпидемиология и др.



Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

5–6 декабря 2022 г. в Санкт-Петербурге состоялась **Всероссийская ежегодная научно-практическая конференция «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций»** при поддержке Главного военно-медицинского управления МО РФ, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, Ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и петербургской общественной организации «Человек и его здоровье». В конференции приняли участие главные специалисты Министерства здравоохранения, Министерства обороны Российской Федерации, профессорско-преподавательский состав медицинских вузов, врачи медицинских учреждений Санкт-Петербурга, Ленинградской области и других регионов РФ, количество участников составило более 500 человек.

На открытии пленарного заседания выступил заместитель начальника Военно-медицинской академии по клинической работе генерал-майор медицинской службы Б.Н. Котив, подчеркнувший актуальность проблемы инфекционной заболеваемости для Вооруженных сил Российской Федерации. Первый заместитель председателя комитета по здравоохранению А.М. Сарана отметил значимость проблемы госпитальных инфекций. Президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней академик РАН Ю.В. Лобзин отметил, что в 2022 г. первой в России кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии исполнилось 126 лет и что необходимость создания такой кафедры появилась именно в Военно-медицинской академии, так как война и инфекция неразделимы.

Начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии, главный ин-

фекционист МО РФ, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН К.В. Жданов выступил с докладом «Биологические угрозы в XXI веке» и представил актуальную информацию по биотерроризму и биологической войне, а также принципам организации противодействия биологической угрозе. Профессор, доктор медицинских наук Д.А. Гусев представил результаты работы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в период пандемии COVID-19. Профессор, доктор медицинских наук К.В. Козлов посвятил свой доклад современным аспектам терапии HBV-инфекции. Также на пленарном заседании рассматривались вопросы эпидемиологии инфекционных заболеваний, диагностики и лечения актуальных паразитарных инвазий.

В рамках конференции состоялись 7 симпозиумов, на которых обсуждались современные аспекты диагностики, терапии и вакцинопрофилактики актуальных и социально-значимых инфекций. В ходе симпозиумов особое внимание было уделено актуальности, доказательной базе этиотропной терапии респираторных вирусных инфекций, рассмотрены проблемные вопросы диагностики и терапии острых кишечных инфекций, кори, вирусных гепатитов, малярии, ВИЧ-инфекции.

Конференция получила одобрение Комиссии по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования установленным требованиям Координационного совета по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения РФ. В сборник материалов конференции вошли 30 статей и более 40 тезисов, издание индексируется в РИНЦ.

Подготовил г.м.н. К.В. Козлов

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ ЗА 2022 ГОД

ТОМ 14, № 1, 2022

Обзор

- Харит С.М., Фригман И.В.
Вакцины на основе м-РНК для профилактики коронавирусной инфекции 5
- Джапаридзе Л.А., Солдатова О.А.
Формирование микробиоты детей: ее роль в общем метаболизме 20
- Рюмин А.М., Собчак Д.М., Отмахова И.А., Сабурова О.А.
Неврологические проявления реактивации вируса опоясывающего герпеса 31
- 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 реконвалесцентов для лечения COVID-19 54
- 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 62
- Колосова Е.А., Шапрова О.Н., Никулина Ю.А., Шаньшин Д.В., Несмеянова В.С., Меркульева Ю.А., Бельская С.В., Исаева А.А., Щербаков Д.Н., Ельчанинова С.А., Никонорова М.А.
Антитела к рецепторсвязывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2: связь с возрастом, пневмонией, длительностью периода после COVID-19 71
- 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 практике 80
- 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.А., Крылов А.В., Готов О.С.
Диагностические маркеры бета-герпес-вирусной инфекции А и В типов у детей с респираторными заболеваниями 89
- Платонова Т.А., Скляр М.С., Голубкова А.А., Семенов 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 97
- Белопольская М.А., Гареева А.И., Аврутин В.Ю., Дмитриев А.В., Гусев Д.А.
Анализ риска инфицирования новорожденных в зависимости от течения COVID-19 у матери 106
- Холодов А.А., Брюхачева Е.О., Лузина Н.В., Отгушкина Л.Ю., Захарова Ю.В., Пьянзова Т.В.
Факторы риска микробиологической неэффективности комплексной пробиотической терапии в отношении облигатной микрофлоры кишечника больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя 112

- Денисенко В.Б., Симованьян Э.М.
Факторы, влияющие на скорость развития иммуносупрессии у детей с ВИЧ-инфекцией 119
- Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Витковский Ю.А.
Полиморфизм промотора гена интерлейкина-2 (Т330G) и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии при гриппе А(Н3N2) 126
- 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.
Чувствительность к антибиотикам сальмонелл-доминирующих сероваров, выделенных в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2004 – 2018 гг. из различных источников 132

История

- Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Волжанин В.М.
95 лет на страже здоровья детей (к 95-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней) 141

Клинический случай

- Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Насыров Р.А., Резник В.А., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Баннова С.Л., Красногорская О.Л., Панейх М.Б., Федотова Е.П., Кондратьев Г.В., Субботина М.Д., Шакмаева М.А.
Клинический случай COVID-19 у ребенка с апластической анемией 146

Хроника 153

Правила для авторов 157

ТОМ 14, № 2, 2022

Передовая статья

- Бронштейн А.М., Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Бург А.Б.
От примитивной медицины джунглей — к современной тропической медицине: история прогресса и современные проблемы в борьбе с тропическими болезнями 5

Обзор

- Харит С.М., Фригман И.В.
Эффективность и безопасность вакцин для профилактики новой коронавирусной инфекции на основе аденовирусных векторов 14
- Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б.
Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий 27
- Бабаченко И.В., Орлова Е.Д., Лобзин Ю.В.
Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синциальной вирусной инфекции 39
- Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Скрипченко Н.В.
Персонализированная терапия бактериофагами заболеваний органов пищеварения 47
- Тян Н.С., Голева О.В., Бабаченко И.В.
Клинико-этиологические аспекты бета-герпес-вирусной инфекции человека б: обзор литературы 55

Власенко А.И., Портник О.А., Бисага Г.Н., Топузова М.П.,
Малько В.А., Исабекова П.Ш., Скрипченко Н.В., Алексеева Т.М.
Взаимосвязь между вирусом SARS-CoV-2
и аутоиммунными неврологическими заболеваниями..... 65

Оригинальное исследование

Харламова Т.В., Вознесенский С.А., Ермак Т.Н.,
Кожевникова Г.М., Климкова П.В.
Инфекционные эндокардиты у ВИЧ-инфицированных
больных отделения интенсивной терапии 73

Рогозина Н.В., Васильев В.В., Безверхая Н.С.,
Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Романова Е.С.
Цитомегаловирусная инфекция у иммунокомпетентных
беременных: клинические проявления и тактика ведения 80

Дунаева Н.В., Улитина Ю.И., Колпащикова Е.Ю.,
Романова С.Ю., Гусев Д.А.
Анализ смертности и риска наступления летального исхода
у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией
с внепечёночными проявлениями 87

Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Баракина Е.В., Жеребцова А.А.,
Гусарова Н.С., Хабарова Ю.С., Булыгина В.В., Шахрай Д.Е.,
Жиглова А.В., Цветкова Е.А.
Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного
наблюдения 96

Хохлова З.А., Гилева Р.А., Серега Т.В., Жилина Н.М.,
Келлер А.А., Карпова В.Н.
Клинические аспекты диареи в пандемический
период COVID-19 107

Хостелиги С.Н., Зайцев В.А., Вартанян С.А.,
Никитин Н.А., Евтух Г.Н., Гилялов М.Н., Портнов Г.В.,
Зубарева А.А., Баранова И.Б., Богомолова Т.С., Авдеенко Ю.А.,
Шадривова О.В., Десятник Е.А., Шагилеева Е.В., Борзова Ю.В.,
Криволапов Ю.А., Васильева Н.В., Климко Н.Н.
Мукормикоз у больных COVID-19 в России: результаты
проспективного многоцентрового исследования 116

Полкова М.И., Филатова Е.Н., Соболева Е.А., Брызгалова Д.А.,
Кулова Е.А., Сахарнов Н.А., Уткин О.В.
Диагностическое значение количественного определения
ДНК вируса Эпштейна — Барр в лейкоцитах крови
у детей при инфекционном мононуклеозе 128

Старикова Е.Г., Воронкова О.В., Шубина Н.И., Стариков Ю.В.
Особенности реализации апоптоза CD4+ лимфоцитов
у детей, больных криптоспориозом 139

Сайдалиев С.С., Касимова Р.И., Мирзаев У.Х., Мусабаев Э.И.
Клинико-лабораторные особенности течения Крым-Конго
геморрагической лихорадки в Узбекистане 146

История

Ляшенко Ю.И.
Состояние сердечно-сосудистой системы при брюшном тифе
(опыт ведущего инфекциониста ограниченного контингента
советских войск в Афганистане)..... 154

Клинический случай

Грешнякова В.А., Бехтерева М.К., Горячева А.Г.,
Карев В.Е., Комарова А.М., Конев А.И., Лобзин Ю.В., Усков А.Н.,
Скрипченко Н.В., Середняков К.В.
Случай тяжелого течения острого гепатита неясной этиологии,
потребовавшего трансплантации печени,
у ребенка с аденовирусной инфекцией 162

Хроника 172

Правила для авторов 179

ТОМ 14, № 3, 2022

Вступительное слово

главного врача Клинической инфекционной больницы
им. С.П. Боткина Д. Гусева..... 5

История

Котлярова С.И.
Клиническая инфекционная больница
им. С.П. Боткина: 140 лет служения людям..... 6

Передовая статья

Гусев Д.А., Федуняк И.П., Васильева Ю.А.,
Климковецкий К.И., Романова Е.С.
Опыт работы Клинической инфекционной больницы им.
С.П. Боткина в условиях пандемии новой коронавирусной
инфекции 21

Обзор

Мусатов В.Б.
Препараты прямого противовирусного действия
и блокирующие моноклональные антитела как основа
этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции..... 25

Оригинальное исследование

Капацина В.А., Вашукова М.А., Гусев Д.А.
Патогенетическая терапия у пациентов с COVID-19 30

Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Холин А.В., Сталевская А.В.,
Гордеева С.А., Раздьяконова И.В.
Заболеваемость острыми кишечными инфекциями
в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19..... 37

Несвит Е.М., Мегведев К.В., Ерофеев А.А., Протченков М.А.
Развитие спонтанных межмышечных кровотечений
у пациентов с новой коронавирусной инфекцией
в инфекционном стационаре 45

Мегведев К.В., Борта К.Е., Протченков М.А., Валюх Е.И.
Особенности развития и клинического течения
пневмоторакса у больных новой коронавирусной
инфекцией..... 50

Григорьева Т.Д., Белополюская М.А.
Проблемы ПЦР-диагностики COVID-19..... 55

Павленко Ю.А.
Течение COVID-19 у новорожденных..... 61

Сучков В.Н., Клиценко О.А., Уртаева К.К., Авдошина Д.Д.
Анализ влияния различных факторов риска
на краткосрочные и отделенные исходы пациентов
с COVID-19 на программном гемодиализе 66

Дондурей Е.А., Конгратьев В.А., Исанкина Л.Н., Каика Н.Ю.,
Гайст Ю.А., Есиков В.В., Косенко И.М., Казиахмедов В.А.,
Пшенисников К.В., Забиров О.В., Дворак С.И., Иванова Л.В.,
Осипова О.О., Афанасьева О.И., Лиознов Д.А.

Бремя новой коронавирусной инфекции в детском
многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга
2020 — 2021 гг. 80

Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю.,
Барам Д.В., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Комиссаров А.Б.,
Лиознов Д.А.

Клинико-патологический анализ летальных исходов
в зависимости от генотипа коронавируса SARS-CoV-2 96

Дискуссионная статья

Орлова В.А., Михайлова И.И., Цинзерлинг В.А.
Инфекции и шизофрения 105

Клинический случай

- Аксенова Т.Е., Александрова Ю.А., Авдошина Д.Д., Ткачев С.Н.,
Медведев К.В.
Клинический случай острого описторхоза
в эндоскопической практике 112

- Правила для авторов 116

ТОМ 14, № 4, 2022

Передаваемая статья

- Гусев Д.А., Котлярова С.И.
Воплощение научного и клинического наследия
С.П. Боткина в становлении и развитии первой
в России инфекционной больницы (к 190-летию Сергея
Петровича Боткина) 5

Обзор

- Малахова Ж.Л., Перминова Л.А., Кашуба Э.А.,
Колокольцева Е.Н., Тарасов А.В.
Герпес-вирусы 6 и 7 типа: взгляд педиатра 14
Глазнова Т.В., Шилова Е.Р.
Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой
коронавирусной инфекции COVID-19 26

Оригинальное исследование

- Егорова Е.С., Климкин А.В., Вильниц А.А., Скрипченко Н.В.,
Войтенков В.Б., Васильева Ю.П., Бегова М.А.
Клиника и диагностика энцефалопатии
критических состояний у детей с инфекционными
заболеваниями 38
Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Карев В.Е., Пименов Д.А.,
Шарилова Е.В., Орлова Е.Д., Тянь Н.С.
Клинико-этиологическая характеристика пневмонии у детей с
неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний 51
Горбачёв В.В., Дмитриченко Т.И., Семёнов В.М., Егоров С.К.
Аспекты реактивации цитомегаловируса у пациентов,
находящихся в критическом состоянии 61
Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Буланьков Ю.И., Некрасов В.Н.,
Решетова А.В., Портнягина Е.В., Аксенов С.В., Воронкова О.В.,
Мотлохова Е.А., Ильянова И.Н.
Прогностическая значимость общеклинического анализа
крови для ранней диагностики микст-инфекции
безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза
и клещевого энцефалита 69
Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.
Роль полиморфизма генов некоторых молекул иммунного
ответа в развитии острого вирус-индуцированного
бронхита 77
Саранская Я.Е., Киселева Л.М., Сачек А.А.
Коморбидность и мультиморбидность у пациентов
с хроническим гепатитом С 88
Урунова Д.М., Ахмеджанова З.И.
Оценка индекса коморбидности у ВИЧ-инфицированных
пациентов до начала АРТ 94

Эпидемиология

- Аглиуллина С.Т., Еремеева Ж.Г., Минуллин И.К., Наумова А.Я.,
Сабаева Ф.Н., Фазулзянова И.М.
Эпидемиологическая характеристика папилломавирусной
инфекции аногенитальной локализации в Республике
Татарстан 102

Клинический случай

- Красавцев Е.Л., Майсеенко В.И., Козел О.А., Кучун Е.А.
Случай сочетанного течения лептоспироза и COVID-19 109
Булатова А.Х., Хаертынов Х.С., Игрисов И.Г., Гильфанов Н.М.,
Кузнецов А.С.
Клинический случай течения норвежской чесотки
у пациента с ВИЧ-инфекцией 114
Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Генинова Д.Г.,
Карпова Л.Н., Филиппова Л.А., Караганова К.И.,
Карпова Л.С.
Врожденная цитомегаловирусная инфекция: особенности
клинического течения и катмнез по данным собственного
наблюдения 118
Илиева К., Карнаухова Е.Ю., Побегалова О.Е., Лиознов Д.А.
Клинические случаи пневмоцистной пневмонии
у больных ВИЧ-инфекцией на фоне COVID-19 126
Хроника 132

- Правила для авторов 141

ТОМ 14, № 5, 2022

Оригинальное исследование

- Маркелов В.В., Рогачева Ю.А., Попова М.О., Волкова А.Г.,
Николаев И.Ю., Пинегина О.Н., Спиридонова А.А.,
Игнатъева С.М., Богомолова Т.С., Голощапов О.В., Власова Ю.Ю.,
Морозова Е.В., Власовская М.Д., Бондаренко С.Н., Климко Н.Н.,
Кулагин А.Д.
Инвазивный аспергиллез, обусловленный *Aspergillus*
non-fumigatus, у взрослых пациентов после аллогенной
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 5
Касьяненко К.В., Козлов К.В., Жганов К.В., Лапикиев И.И.,
Беликов В.В.
Прогноз степени тяжести течения SARS-CoV-2-инфекции
у лиц молодого возраста с применением методов
искусственного интеллекта 14
Мазус А.И., Цыганова Е.В., Жиленкова А.С., Глухоедова Н.В.,
Гейне М.Д., Аникина Ю.А., Пархоменко Ю.Г., Мозгалёва Н.В.,
Ведяпин П.А., Тишкевич О.А.
Иммунологические аспекты и особенности когорты умерших
пациентов с коинфекцией ВИЧ/COVID-19 26
Стома И.О., Корсак Е.С., Воропаев Е.В., Осипкина О.В.,
Ковалев А.А., Тумаш О.Л., Редько Д.Д.
Эффективность вакцинации против COVID-19
в организованном коллективе: результаты проспективного
исследования 35
Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е., Горчакова О.В.,
Сабадаш Н.В., Лиознов Д.А.
Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции
и инфекции вируса герпеса человека типа 6 на течение
раннего периода после трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток у онкогематологических пациентов 41
Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В.,
Плотникова Ю.К., Рычкова Л.В.
Вирусологическая неэффективность антиретровирусной
терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у
детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией 51
Гусев Д.А., Жганов К.В., Козлов К.В., Виноградова Т.Н.,
Копоть М.Ю., Сукачев В.С., Жабров С.С., Кижло С.Н.,
Романова С.Ю., Мусатов В.Б., Тюренкова Н.В.,
Власова Ю.А., Колпащикова Е.Ю., Федоров П.Н.,
Минин П.В., Корнеева Т.С.
Эффективность и безопасность пангенотипной
противовирусной терапии хронического гепатита С

в реальной клинической практике: данные наблюдений в трех
клинических центрах Санкт-Петербурга..... 60

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Харит С.М., Рычкова С.В., Лобзин Ю.В.
Эффективность затрат на вакцинацию пентавалентной
вакциной против ротавирусной инфекции в Российской
Федерации 69

Клинический случай

Чухно С.Д., Булыгин М.А., Улюкин И.М., Буланьков Ю.И.,
Шахманов Д.М., Лавренчук Д.В.
Сложности дифференциальной диагностики полиневропатии,
развившейся после вакцинации
«Гам-КОВИД-Вак», на фоне сочетанной инфекционной
патологии (клинический случай) 78

Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Тагжиева Н.У., Анваров Ж.А.,
Эралиев У.Э., Хусанов А.М., Назиров Ш.А.
Клинический случай сочетанного течения COVID-19
и тропической малярии 85

Фетисова С.Г., Старшинова А.Я., Кофейникова О.А.,
Старшинова А.А., Шеянова Е.С., Вершинина Т.Л., Рыжков А.В.,
Скрипник А.Ю., Первунина Т.М., Васичкина Е.С.
Особенности диагностики полиорганных нарушений,
ассоциированных с COVID-19, у ребёнка младшего школьного
возраста..... 90

Дитковская Л.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В.,
Демчук Ю.А., Фелькер Е.Ю.
Тяжёлое течение диабетического кетоацидоза на фоне новой
коронавирусной инфекции у ребёнка старшего возраста
(клинический случай) 101

Константинова Ю.Е., Бабаченко И.В., Харит С.М.,
Бобова Е.И., Иоффе М.Я.
Клинический случай сочетанной новой коронавирусной
инфекции и коклюша у непривитого ребенка 109

Хроника 116

Перечень статей за 2022 год 122

Правила для авторов 129

VOLUME 14, № 1, 2022

Review

Kharit S.M., Fridman I.V.
mRNA-based vaccines for the prevention of coronavirus
infection 5

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 reactivation... 31

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 54

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 infections 62

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-19 71

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 practice 80

Goleva O.V., Babachenko I.V., Sharipova E.V., Murina E.A.,
Eismont Yu.A., Kalinin R.S., Chukhlov 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 diseases 89

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..... 97

Belopolskaya M.A., Gareeva A.I., Avrutin V.Yu., Dmitriev A.V.,
Gusev D.A.
Risk of COVID-19 in newborns depending on the infection course
in the mother..... 106

Kholodov A.A., Bryukhacheva E.O., Luzina N.V., Odukhina L.Yu.,
Zakharova Yu.V., Pianzova T.V.
Risk factors of microbiological ineffectiveness of complex
probiotic therapy against obligate intestinal microflora
in patients with multidrug-resistant tuberculosis 112

Denisenko V.B., Simovanyan E.M.
Factors affecting the rate of immunosuppression development
in children with HIV infection..... 119

Chuprova G.A., Emel'yanova A.N., Emel'yanov A.S., Vitkovskii Yu.A.
Interleukin-2 gene promoter polymorphism (T330G) and lymphocyte platelet adhesion in influenza A (H3N2)..... 126

Zabrovskaia 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.
Antimicrobial susceptibility of dominant Salmonella serovars, isolated in North-West federal district in 2004 – 2018 from different sources 132

History

Skripchenko N.V., Uskov A.N., Volzhanin V.M.
95 years of protecting and improving the health of children (devoted to the 95th anniversary of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases) 141

Clinical Case

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.
Clinical case of COVID-19 course in a child with aplastic anemia..... 146

Chronicle..... 153

Instruction to autor 157

VOLUME 14, № 2, 2022

Editorial

Bronstein A.M., Lobzin Yu.V., Kozlov S.S., Birg A.B.
From primitive jungle medicine to tropical medicine: history of progress and current challenges in the tropical disease control 5

Review

Kharit S.M., Fridman I.V.
Efficacy and safety of vector vaccines for the prevention of new coronavirus infection 14

Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kireeva E.B.
Obesity and COVID-19: insights from two pandemics..... 27

Babachenko I.V., Orlova E.D., Lobzin Yu.V.
Impact of the COVID-19 pandemic on the seasonality of respiratory syncytial viral infection..... 39

Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Skripchenko N.V.
Personalized therapy with bacteriophages of digestive diseases . 47

Tian N.S., Goleva O.V., Babachenko I.V.
Clinical and etiological aspects of human Betaherpesvirus infection 6: a review 55

Vlasenko A.I., Portik O.A., Bisaga G.N., Topuzova M.P., Malko V.A., Isabekova P.Sh., Skripchenko N.V., Alekseeva T.M.
Relationship between SARS-COV-2 and autoimmune neurological diseases 65

Original Research

Kharlamova T.V., Voznesenskiy S.L., Ermak T.N., Kozhevnikova G.M., Klimkova P.V.
Infectious endocarditis in HIV-infected intensive care unit patients 73

Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Bezverhaja N.S., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Romanova E.S.
Cytomegalovirus infection in immunocompetent pregnant women: clinical manifestations and management tactics 80

Dunaeva N.V., Ulitina Yu.I., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu., Gusev D.A.
Analysis of mortality and risk of death in HCV- and HCV/HIV-infected patients with extrahepatic manifestations..... 87

Chernova T.M., Timchenko V.N., Barakina E.V., Zherebtsova A.A., Gusarova N.S., Khabarova Yu.S., Bulygina V.V., Shakhrai D.E., Zhiglova A.V., Tsvetkova E.A.
Outcome of COVID-19 in children: results of a 12-month follow-up..... 96

Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Sereda T.V., Zhilina N.M., Keller A.A., Karpova V.N.
Clinical aspects of diarrhea during the pandemic of COVID-19 107

Khostelidi S.N., Zaytsev V.A., Vartanyan S.A., Nikitin N.A., Evtukh G.N., Gilalov M.N., Portnov G.V., Zubareva A.A., Baranova I.B., Bogomolova T.S., Avdeenko Yu.L., Shadrivova O.V., Desyatik E.A., Shagdileeva E.V., Borzova Yu.V., Krivolapov Yu.A., Vasilyeva N.V., Klimko N.N.
Mucormycosis in patients with COVID-19 in Russia: the results of a prospective multi-center study 116

Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A., Kulova E.A., Sakharov N.A., Utkin O.V.
Diagnostic value of Epstein – Barr virus DNA quantification in blood leukocytes in children with infectious mononucleosis..... 128

Starikova E.G., Voronkova O.V., Shubina N.I., Starikov Yu.V.
Features of CD4 + lymphocytes apoptosis in children with cryptosporidiosis 139

Saydaliev S.S., Kasimova R.I., Mirzaev U.Kh., Musabaev E.I.
Clinical and laboratory features of the course of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in Uzbekistan 146

History

Ljashenko Yu.I.
The state of the cardiovascular system in typhoid fever (Experience of a leading infectious disease specialist of a limited contingent of Soviet troops in Afghanistan) 154

Clinical Case

Greshnyakova V.A., Bekhtereva M.K., Goryacheva L.G., Karev V.E., Komarova A.M., Konev A.I., Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Skripchenko N.V., Serednyakov K.V.
A case of severe acute hepatitis of unknown etiology requiring liver transplantation in a child with adenovirus infection 162

Chronicle..... 172

Instruction to autor 179

VOLUME 14, № 3, 2022

Opening speech chief physician's of the Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkina D. Guseva 5

History

- Kotlyarova S.I.*
Clinical Infectious Diseases Hospital named
after S.P. Botkin: 140 years of service to people 6

Editorial

- Gusev D.A., Feduniak I.P., Vasilyeva Yu.A., Klimkovetsky K.I.,
Romanova E.S.*
Experience of the Clinical Infectious Diseases Hospital named
after S.P. Botkin in the pandemic of a new coronavirus infection 21

Review

- Musatov V.B.*
Direct antiviral drugs and blocking monoclonal antibodies as the
basis of etiologic therapy of a novel coronavirus infection..... 25

Original Research

- Kapatsina V.A., Vashukova M.A., Gusev D.A.*
Pathogenetic therapy in patients with COVID-19 30
- Potapova T.V., Ermolenko K.D., Kholin A.V., Stalevskaya A.V.,
Gordeeva S.A., Razdyakonova I.V.*
Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during
COVID-19 pandemic 37
- Nesvit E.M., Medvedev K.V., Erofeev A.A., Protchenkov M.A.*
The development of spontaneous intermuscular bleeding
in patients with a new coronavirus infection in an infectious
disease hospital 45
- Medvedev K.V., Borta K.E., Protchenkov M.A., Valyukh E.I.*
Features of the development and clinical course
of pneumothorax in patients with a new coronavirus infection.... 50
- Grigorieva T.D., Belopolskaya M.A.*
Problems of PCR diagnostics OF COVID-19..... 55
- Pavlenko Yu.A.*
The course of COVID-19 in newborns..... 61
- Suchkov V.N., Klitsenko O.A., Urtaeva K.K., Avdoshina D.D.*
Analysis of the impact of various risk factors on short-term and
long-term outcomes in patients with COVID-19
on maintenance hemodialysis..... 66
- Dondurei E.A., Kondratev V.A., Isankina L.N., Kaika N.Yu.,
Gaist Yu.A., Yesikov V.V., Kosenko I.M., Kaziakhmedov V.A.,
Pshenishnov K.V., Zabiroya O.V., Dvorak S.I., Ivanova L.V.,
Osipova O.O., Afanasyeva O.I., Lioznov D.A.*
The burden of a new coronavirus infection in a Children's
multidisciplinary hospital in St. Petersburg
2020 – 2021..... 80
- Vashukova M.A., Zinserling V.A., Semenova N.Yu., Baram D.V.,
Fadeev A.V., Komissarova K.S., Komissarov A.B., Lioznov D.A.*
Clinical and pathological analysis of deaths from different
SARS-CoV-2 coronavirus genotypes..... 96

Discussion article

- Orlova V.A., Mikhailova I.I., Zinserling V.A.*
Infections and schizophrenia 105

Clinical Case

- Aksenova T.E., Aleksandrova Yu.A., Avdoshina D.D., Tkachev S.N.,
Medvedev K.V.*
Clinical case of acute opsthorchiasis in endoscopy 112

- Instruction to autor** 116

VOLUME 14, № 4, 2022

Editorial

- Gusev D.A., Kotlyarova S.I.*
The embodiment of S.P. Botkin's scientific and clinical heritage
in the formation and development
of the first infectious diseases hospital in Russia
(to the 190th anniversary of the S.P. Botkin)..... 5

Review

- Malakhova Zh.L., Perminova L.A., Kashuba E.A., Kolokoltseva E.N.,
Tarasov A.V.*
Herpesviruses, and, types: the view of a pediatrician 14
- Glazanova T.V., Shilova E.R.*
Immune system disturbances after a new coronavirus infection
COVID-19 26

Original Research

- Egorova E.S., Klimkin A.V., Vilnits A.A., Skripchenko N.V.,
Voitenkov V.B., Vasilyeva Yu.P., Bedova M.A.*
Clinic and diagnosis of encephalopathy of critical conditions
in children with infectious diseases..... 38
- Kozyrev E.A., Babachenko I.V., Karev V.E., Pimenov D.A.,
Sharipova E.V., Orlova E.D., Tian N.S.*
Clinical and etiological characteristics of pneumonia
in children with a poor outcome of infectious diseases 51
- Gorbachev V.V., Dmitrachenko T.I., Semenov V.M., Egorov S.K.*
Aspects of cytomegalovirus reactivation in critically ill patients . 61
- Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N.,
Reshetova A.V., Portnyagina E.V., Aksyonov S.V., Voronkova O.V.,
Motlokhova E.A., Ilyanova I.N.*
Predictive value of complete blood count for early diagnosis
of mixed infection of the non-erythema migrans form of Lyme
borreliosis and tick-borne encephalitis..... 69
- Bochkareva L.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M.*
The role of gene polymorphism of some immune
response molecules in the development of acute virus-induced
bronchiolitis 77
- Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M., Sachek A.A.*
Comorbidity and multimorbidity in patients
with chronic hepatitis C..... 88
- Urunova D.M., Akhmedzhanova Z.I.*
Assessment of the comorbidity index in HIV-infected patients
before ART 94

Epidemiology

- Agliullina S.T., Ereemeeva Zh.G., Minullin I.K., Naumova A.Ya.,
Sabaeva F.N., Fazulzyanova I.M.*
Epidemiological characteristics of papillomavirus infection
of anogenital localization in Tatarstan republic 102

Clinical case

- Krasavtsev E.L., Maiseenko V.I., Kozel O.A., Kuchun E.A.*
A case of combined course of leptospirosis and coronavirus
infection COVID-19 109
- Bulatova A.Kh., Khaertynov Kh.S., Idrisov I.G., Gilfanov N.M.,
Kuznetsov A.S.*
Clinical case of Norwegian scabies in a patient
with HIV infection..... 114

Antsiferova E.V., Taranushenko T.E., Geninova D.G., Karpova L.N., Filippova L.A., Karaganova K.I., Karpova L.S.
Congenital cytomegalovirus infection: features of the clinical course and catamnesis according to own observations 118

Ilieva K., Karnaukhova E.Yu., Pobegalova O.E., Lioznov D.A.
Clinical cases of pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection and underlying COVID-19..... 126

Chronicle..... 132

Instruction to autor 141

VOLUME 14, № 5, 2022

Original Research

Markelov V.V., Rogacheva Yu.A., Popova M.O., Volkova A.G., Nikolaev I.Yu., Pinegina O.N., Spididonova A.A., Ignatieva S.M., Bogomolova T.S., Goloshchapov O.V., Vlasova Yu.Yu., Morozova E.V., Vladovskaya M.D., Bondarenko S.N., Klimko N.N., Kulagin A.D.
Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus non-fumigatus* in adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation 5

Kas'janenko K.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Lapikov I.I., Belikov V.V.
SARS-CoV-2 severity prediction in young adults using artificial intelligence 14

Mazus A.I., Tsyganova E.V., Zhilenkova A.S., Glukhoedova N.V., Geyne M.D., Anikina Yu.A., Parkhomenko Yu.G., Mozgaleva N.V., Vedyapin P.A., Tishkevich O.A.
Immunological aspects of the lethal HIV/COVID-19 coinfecting cohort 26

Stoma I.O., Korsak E.S., Voropaev E.V., Osipkina O.V., Kovalev A.A., Tumash O.L., Redko D.D.
Efficacy of COVID-19 vaccination in organized group: results of a prospective study 35

Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Sabadash N.V., Lioznov D.A.
An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies .. 41

Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Belskikh A.V., Plotnikova Yu.K., Rychkova L.V.
Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV . 51

Gusev D.A., Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Vinogradova T.N., Kopot' M.Yu., Sukachev V.S., Zhabrov S.S., Kizhlo S.N., Romanova S.Yu., Musatov V.B., Tyurenkova N.V., Vlasova Yu.A., Kolpashchikova E.Yu., Fedorov P.N., Minin P.V., Korneeva T.S.
Real-world effectiveness and safety of pan-genotypic antiviral therapy for chronic HCV-infection: data from three clinical centers in St. Petersburg. 60

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Kharit S.M., Rychkova S.V., Lobzin Yu.V.
Cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in the Russian Federation..... 69

Clinical case

Chukhno S.D., Bulygin M.A., Ulyukin I.M., Bulan'kov Yu. I., Shakhmanov D.M., Lavrenchuk D.V.
Difficulties of differential diagnosis of polyneuropathy developed after Gam-COVID-Vac vaccination on the background of combined infectious pathology (clinical case)..... 78

Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Tadjieva N.U., Anvarov J.A., Eraliev U.E., Husanov A.M., Nazirov Sh.A.
A clinical case of coinfection of COVID-19 and tropical malaria . 85

Fetisova S.G., Starshinova A.Ya., Kofeynikova O.A., Starshinova A.A., Sheyanova E.S., Vershinina T.L., Ryzhkov A.V., Skripnik A.Yu., Pervunina T.M., Vasichkina E.S.
Diagnostic features of multiple organic system disorders associated with COVID-19 in a child of primary school age 90

Ditkovskaya L.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Demchuk Yu.A., Fel'ker E.Yu.
Severe course of diabetic ketoacidosis due to new coronavirus infection in older children (clinical cases) 101

Konstantinova Yu.E., Babachenko I.V., Kharit S.M., Bobova E.I., Ioffe M.Ya.
The clinical case of a combined new coronavirus infection and whooping cough in an unvaccinated child..... 109

Chronicle..... 116

List of Papers, 2022 122

Instruction to autor 129

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 представляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных в другие редакции. При обнаружении дублирования статей в нескольких изданиях они будут ретрагироваться (отзываться) решением редакционной коллегии.

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 12, 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 по электронной почте: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» <http://jofin.elpub.ru/> в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направляющего письма высылаются по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (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 авторы 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 транслитеровать 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 (аннотация) 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 исследования», «Результаты исследования», «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.

9. 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. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (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.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральном и периферическом 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: гематозенцефалический 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 абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — 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; c2003. 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-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. 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 транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishechnykh 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 bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).