

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 15 №1, 2023

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 15, №1, 2023

**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. профессор Кузин А.А.

к.м.н. Левадовский 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 Мусабаяев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностранный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

**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 Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. professor 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 GoogleScholar

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

- Стома И.О.*  
Вакцинация как стратегия преодоления  
антимикробной резистентности: свежий взгляд  
на известную проблему.....5
- Ефремова Н.А., Грешнякова В.А., Горячева Л.Г.*  
Современные представления о патогенетических  
механизмах фиброза печени .....16

### Оригинальное исследование

- Козырев Е.А., Григорьев С.Г., Бабаченко И.В.,  
Орлов А.В., Мартенс Э.А., Никитина Е.В.,  
Александрова Е.В., Марченко Н.В., Новокшионов Д.Ю.,  
Орлова Е.Д.*  
Дифференциальная диагностика вирусной  
и бактериальной внебольничной пневмонии у детей  
с использованием логистической регрессионной  
модели.....25
- Попкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А.,  
Филатова Е.Н., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А.*  
Клинико-лабораторная характеристика  
инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом  
Эпштейна – Барр 1-го типа, у госпитализированных  
детей .....36
- Жанибеков Ж.Ж., Чухляев П.В., Хавкина Д.А.,  
Ахмедова М.Д., Руженцова Т.А.*  
Значение амбулаторной этиотропной терапии  
у пациентов, госпитализированных с COVID-19 .....48
- Сарыглар А.А., Донгак С.О., Иброхимова А.Д.,  
Новак К.Е., Эсауленко Е.В.*  
Клинико-эпидемиологическая характеристика  
хронического гепатита С в Республике Тыва .....55
- Потапова Т.В., Ермоленко К.Д., Юшина Е.Ю.,  
Холин А.В., Раздьяконова И.В., Власов Н.Н.*  
Дифиллоботриоз: вопросы диагностики, терапии,  
профилактики.....61
- Нагибина М.В., Бессараб Т.П., Венгеров Ю.Я.,  
Мазус А.И., Тишкевич О.А., Смирнова Т.Ю.,  
Свистунова Т.С., Тугланова Б.М.*  
Листерийный менингоэнцефалит  
как оппортунистическое заболевание  
при ВИЧ-инфекции .....68
- Оленькова О.М., Ковтун О.П., Лагерева Ю.Г.,  
Бейкин Я.Б.*  
Динамика изменения иммунологических  
показателей у взрослых с COVID-19 .....78
- Панько Е.С., Жаворонок С.В., Соловчук А.М.,  
Панько С.С., Панько С.В.*  
Предикторы длительности стационарного лечения  
острой фазы инфекционного процесса, вызванного  
COVID-19 .....86

## CONTENTS

### Review

- Stoma I.O.*  
Vaccination as a strategy to overcome antimicrobial  
resistance: a fresh look on a well-known problem .....5
- Efremova N.A., Greshnyakova V.A., Goryacheva L.G.*  
Modern concepts on pathogenetic mechanisms of liver  
fibrosis .....16

### Original Research

- Kozyrev E.A., Grigor'ev S.G., Babachenko I.V.,  
Orlov A.V., Martens E.A., Nikitina E.V.,  
Aleksandrova E.V., Marchenko N.V., Novokshonov D.Yu.,  
Orlova E.D.*  
Differential diagnosis of viral and bacterial  
community-acquired pneumonia in children using logistic  
regression.....25
- Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A.,  
Filatova E.N., Bryzgalova D.A., Sakharnov N.A.*  
The clinical and laboratory characteristics of infectious  
mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus type 1  
in hospitalized children .....36
- Zhanibekov Zh.Zh., Chukhliaev P.V., Khavkina D.A.,  
Akhmedova M.D., Ruzhentsova T.A.*  
The importance of outpatient etiotropic therapy in patients  
hospitalized with COVID-19 .....48
- Saryglar A.A., Dongak S.O., Ibrohimova A.D.,  
Novak K.E., Esaulenko E.V.*  
Clinical and epidemiological characteristic of chronic  
hepatitis C in the republic of Tyva.....55
- Potapova T.V., Ermolenko K.D., Yushina E.Yu.,  
Kholin A.V., Razdiakonova I.V., Vlasov N.N.*  
Diphyllobothriasis: diagnosis, treatment, prophylaxis .....61
- Nagibina M.V., Bessarab T.P., Vengerov Yu.Ya.,  
Mazus A.I., Tishkevich O.A., Smirnova T.Yu.,  
Svistunova T.S., Tuglanova B.M.*  
Listeriosis meningoencephalitis as an opportunistic  
disease in HIV infection.....68
- Olenkova O.M., Kovtun O.P., Lagereva Yu.G.,  
Beikin Ya.B.*  
Dynamics of changes in immunological parameters  
in adults with COVID-19 .....78
- Pan'ko E.S., Zhavoronok S.V., Solovchuk A.M.,  
Pan'ko S.S., Pan'ko S.V.*  
Predictors of length of hospital stay in patients  
with acute COVID-19.....86

<i>Скирда Т.А., Борисова О.Ю., Борисова А.Б., Комбарова С.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Петрова М.С., Кафарская Л.И.</i>	
Определение противокклюшных антител у школьников с длительным кашлем .....	93
<i>Галимова С.Ш., Мочалов К.С., Абдрахманова Н.И., Коблев А.Р., Куфтерина А.Д., Галимов К.Ш., Богрова Е.С., Галимова Э.Ф.</i>	
Цитокиновый профиль пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью ...	101

#### **Эпидемиология**

<i>Хоанг В.Т., Кузин А.А., Зобов А.Е., Зобова А.А.</i>	
Особенности системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в Социалистической Республике Вьетнам .....	108

#### **Клинический случай**

<i>Свистунов В.В., Макарова А.Е., Цинзерлинг В.А.</i>	
Случай успешного лечения диссеминированного пневмоцистоза с поражением легких и тонкой кишки у ВИЧ-инфицированного пациента.....	115

<i>Пшеничная Н.Ю., Гопаца Г.В., Сергеева Т.В.</i>	
Редкие клинические формы хронического бруцеллеза .....	121

<i>Никишов О.Н., Кузин А.А., Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Мальцев О.В., Козлов К.В., Антоничев Е.А., Никишов С.Н., Сигидаев А.С.</i>	
Атипичное течение парвовирусной В19 инфекции при сочетанном инфицировании (клиническое наблюдение) .....	126

<i>Рубис Л.В., Екимова О.В.</i>	
Редкие клинические случаи туляремии .....	134

<b>Хроника</b> .....	139
----------------------	-----

<b>Правила для авторов</b> .....	145
----------------------------------	-----

<i>Skirda T.A., Borisova O.Yu., Borisova A.B., Kombarova S.Yu., Pimenova A.S., Gadua N.T., Chagina I.A., Petrova M.S., Kafarskaya L.I.</i>	
Determination of anti-pertussis antibodies in schoolchildren with long-term cough .....	93
<i>Galimova S.Sh., Mochalov K.S., Abdrakhmanova N.I., Koblev A.R., Kufterina A.D., Galimov K.Sh., Bodrova E.S., Galimova E.F.</i>	
Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever complicated with acute renal failure.....	101

#### **Epidemiology**

<i>Hoang V.T., Kuzin A.A., Zobov A.E., Zobova A.A.</i>	
Features of the system of epidemiological surveillance of infectious diseases in the Socialist Republic of Vietnam .....	108

#### **Clinical Case**

<i>Svistunov V.V., Makarova A.E., Zinserling V.A.</i>	
Case of successful treatment of disseminated pneumocystosis with lesions of lungs and small intestine in an HIV-infected patient.....	115

<i>Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V., Sergeeva T.V.</i>	
Rare clinical forms of chronic brucellosis .....	121

<i>Nikishov O.N., Kuzin A.A., Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Maltsev O.V., Kozlov K.V., Antonichev E.A., Nikishov S.N., Sigidaev A.S.</i>	
Atypical course of parvovirus B19 infection with combined infection (clinical observation) .....	126

<i>Rubis L.V., Ekimova O.V.</i>	
Rare clinical cases of tularemia.....	134

<b>Chronicle</b> .....	139
------------------------	-----

<b>Instruction to autor</b> .....	145
-----------------------------------	-----



# ВАКЦИНАЦИЯ КАК СТРАТЕГИЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ: СВЕЖИЙ ВЗГЛЯД НА ИЗВЕСТНУЮ ПРОБЛЕМУ

И.О. Стома

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Vaccination as a strategy to overcome antimicrobial resistance: a fresh look on a well-known problem

I.O. Stoma

Gomel state medical university, Gomel, Belarus

## Резюме

Вопрос антимикробной резистентности продолжает оставаться на первой странице повестки мировых проблем. Система факторов, влияющих на рост резистентности бактерий к антибиотикам, формируется на основе нескольких направлений (медицина, ветеринария, сельское хозяйство и окружающая среда). Соответственно, и решение проблемы антимикробной резистентности требует понимания концепции единого здоровья (One Health approach). Вакцинация как важнейший инструмент борьбы с антимикробной резистентностью подробно рассмотрена в настоящем обзоре. Представлены вакцин-индуцированные прямые и косвенные механизмы преодоления антимикробной резистентности, а также обозначены современная доказательная база и перспективы расширения применения вакцин в контексте данной проблемы.

Более массовая вакцинация как против известных бактериальных патогенов (пневмококк, гемофильная инфекция типа b, брюшной тиф), так и против вирусных инфекций (грипп, ротавирусная инфекция) позволит снизить бремя резистентных к антибиотикам инфекций и таким образом сохранить эффективные опции для лечения и спасения человеческих жизней.

**Ключевые слова:** вакцинация, антимикробная резистентность, пневмококк, грипп, антибиотики.

## Введение

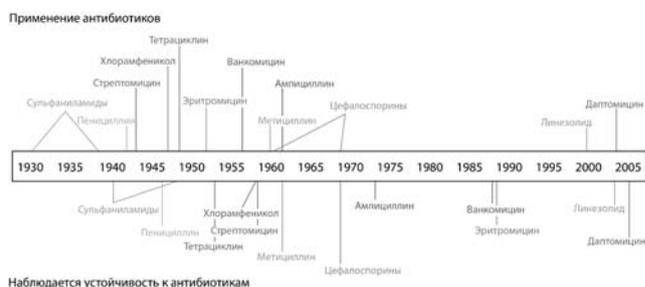
Еще в 1945 г. Александр Флеминг вскоре после открытия им пенициллина спрогнозировал, что бактерии будут мутировать и вырабатывать механизмы устойчивости к антибиотикам. 1940–1980-е гг. известны как «золотая эра антибиотиков», в том числе потому, что именно тогда было разработано множество новых препаратов данного назначения. Резистентность микроорганизмов к некоторым классам антибиотиков (например,  $\beta$ -лактамам) была зарегистрирована относительно быстро, а впоследствии всё больше и больше антимикробных лекарственных средств теряло свою прежнюю эффективность (рис. 1).

## Abstract

The issue of antimicrobial resistance continues to be on the first page of the global agenda. The system of factors influencing the growth of antibiotic resistance in bacteria comes from various fields (medicine, veterinary medicine, agriculture and the environment), what requires a One Health approach. Vaccination as one of the most important tools against antimicrobial resistance is considered in detail in this review. Vaccine-induced direct and indirect mechanisms for overcoming antimicrobial resistance are presented, as well as the current evidence base and perspectives for expanding the use of vaccines in the context of this problem.

Increased vaccination against both known bacterial pathogens (*Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* type b, typhoid fever) and viral infections (influenza, rotavirus) would reduce the burden of antibiotic-resistant infections, and thus preserve effective options for treatment and saving lives.

**Key words:** vaccination, antimicrobial resistance, pneumococcus, influenza, antibiotics.



**Рис. 1.** Хронология разработки новых антибиотиков (сверху) и выявления резистентных к ним микроорганизмов, адаптировано из А.Е. Clatworthy et al.

Итак, с 1990-х гг. число новых антибиотиков продолжает ощутимо снижаться, что приводит к меньшему количеству терапевтических альтернатив для борьбы с инфекционными болезнями [2]. Из-за нехватки методов быстрой диагностики и недостаточных знаний на практике антибиотики и их комбинации часто используются необоснованно, без понимания целевого микроорганизма для их воздействия.

Что немаловажно, потребность в более высоких дозах антибиотиков для лечения инфекций, вызванных резистентными возбудителями, как правило, ведёт к повышению частоты нежелательных явлений (побочных эффектов), ограничивая профиль безопасного применения антимикробных лекарственных средств.

Что касается необоснованного назначения антибиотиков, то, к примеру, треть назначений антибиотиков на амбулаторном этапе в США приходится на вирусные инфекции, против которых они по определению являются неэффективными и бесполезными [3]. Неадекватные режимы дозирования антибиотиков также могут быть ключевым фактором роста антимикробной резистентности [4]. Немаловажным фактором роста резистентности является и то, что в отдельных странах мира антибиотики по-прежнему продаются без рецепта врача, их применение не регулируется или регулируется лишь частично.

Сегодня антимикробная резистентность входит в число 10 основных угроз для глобального здравоохранения [5]. Что касается вакцин против бактериальных возбудителей, то на сегодняшний день всего 61 препарат находится в различных стадиях испытаний. Наибольшее количество новых вакцин-кандидатов было разработано против *S. pneumoniae*, *M. tuberculosis* и *Shigella flexneri* (рис. 2).



**Рис. 2.** Новые вакцины против бактериальных патогенов в клинических испытаниях; данные на 2016 г. [6]

### Как вакцинация противодействует антимикробной резистентности?

Научно обоснованная профилактика заболеваний с помощью вакцинации была начата ещё 200 лет назад в Европе врачом Эдвардом Дженнером (вакцина против натуральной оспы была внедрена в 1798 г.). Неспецифические эффекты вакцин (гетерологичные или нецелевые) – это эффекты, выходящие за рамки специфических защитных эффектов против целевых заболеваний. Неспецифические эффекты могут быть очень полезными, повышая защиту от других инфекций или даже неинфекционных заболеваний [7].

Механизмы действия вакцин в отношении антимикробной резистентности можно классифицировать следующим образом.

#### Механизм № 1. Препотвращение инфекционных заболеваний и снижение циркуляции возбудителей в популяции

В то время как антимикробная резистентность является предсказуемым результатом массового использования антибиотиков, резистентность к вакцинам является чрезвычайно редким явлением [8]. Этому есть несколько причин. Одна из причин состоит в том, что вакцинация ограничивает способность возбудителя «закрепиться» в организме хозяина, обеспечивая иммунитет ещё до момента встречи и инфицирования возбудителем. Ориентируясь на профилактику, а не на лечение, вакцины способны предотвратить развитие заболеваний сразу после контакта с возбудителем, тем самым снижая вероятность того, что отдельные бактерии будут мутировать и станут резистентными к антибиотикам. Таким образом, снижается вероятность того, что эти гены резистентности будут и далее передаваться другим бактериям. Вакцинация против инфекций, распространяющихся в человеческой популяции, при достижении высокого уровня охвата обеспечивает косвенную (коллективную) защиту, т. е. коллективный или популяционный иммунитет. При этом снижается риск инфекций в группах риска, в том числе среди непривитых (включая новорожденных) и лиц с иммуносупрессией (пациенты с хроническими заболеваниями, медикаментозной иммуносупрессией, пожилые люди) [9].

#### Механизм № 2. Сохранение и защита микробиоты человека как фактора колонизационной резистентности

Было неоднократно доказано, что многие антибиотики повреждают нормальную микробиоту человека при их использовании, что ассоциируется с ростом резистентности к антибиотикам среди отдельных бактерий [10]. Повреждающие

эффекты антибиотиков на кишечную микробиоту включают уменьшение биоразнообразия, повышение восприимчивости к патогенным возбудителям, усиление процессов селекции резистентных микроорганизмов, а также потерю нормальных резидентных микроорганизмов. Эти резидентные микроорганизмы обеспечивают естественную устойчивость к колонизации и инфекции патогенными микроорганизмами, конкурируя с ними за пространство и питательные вещества), влияя на ряд функций (например, на регуляцию физиологических процессов) [11]. Высокое количество и плотность бактерий в микробиоте кишечника обеспечивают хорошие условия для горизонтального переноса генов резистентности между бактериями. В настоящее время уже является доказанным, что микробиота кишечника как взрослых, так и детей считается важным резервуаром для генов антимикробной резистентности [12–14]. Что немаловажно, микробиом человека включает огромное количество генетического материала: так, кодирующая способность генов микробиоты превышает таковую суммарно у всех генов самого хозяина, т.е. человека [15].

Большинство вакцин обычно индуцируют иммунный ответ, направленный на несколько мишеней (несколько эпитопов одного антигена или несколько антигенов). По этой причине бактерии должны были бы претерпеть множественные мутации, чтобы избежать иммунного ответа, индуцированного вакцинацией. Действительно резистентность к антибиотикам является распространенным явлением и может возникать относительно быстро у некоторых патогенов (в течение нескольких лет или даже месяцев использования). Напротив, большинство вакцин продолжают обеспечивать защиту даже после очень длительного использования, в том числе многих десятилетий [16].

#### *Механизм № 3. Снижение объёмов использования антибиотиков в популяции*

Предотвращая возникновение и распространение бактериальных инфекций среди населения, вакцинация снижает использование антибиотиков, которые применялись бы для лечения этих инфекций. Тем самым вакцинация косвенно снижает риск распространения антимикробной резистентности [4]. Так, пневмококк (*S. pneumoniae*) с более чем 90 известными серотипами является этиологической причиной жизнеугрожающих пневмоний и таких инвазивных пневмококковых инфекций, как менингиты и сепсис. Пневмококк также вызывает менее тяжелые, но гораздо более распространенные инфекции, такие как гнойный средний отит и синуситы.

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) – как ПКВ7, так и ПКВ13, – доказательно снижали распространенность пенициллин-резистентных пневмококков в составе штаммов, вызывающих инвазивные инфекции, а также назофарингеальное носительство [17]. Интересно, что снижение антибиотикорезистентности пневмококков на фоне внедрения вакцинации во Франции регистрировалось и в отношении ряда антибиотиков. По данным французской сети по изучению пневмококков [18], регистрация резистентных пневмококков, выделенных из среднего уха детей с гнойными отитами, значительно снизилась в период с 2001 по 2011 г. В основном это было достигнуто за счет снижения распространенности изолятов, принадлежащих к серотипам в составе ПКВ7, большинство из которых как раз и были устойчивыми к антибиотикам. Внедрение вакцинации ПКВ7, а позже и ПКВ13 было ассоциировано с существенным изменением эпидемиологической картины пневмококковых гнойных отитов во Франции.

Гнойный средний отит находится среди наиболее частых причин назначения антибиотиков [19]. В одном из исследований в результате внедрения вакцинации ПКВ7 количество назначений антибиотиков сократилось на 35 на 100 вакцинированных детей в возрасте до 3,5 лет, что на уровне такой страны, как США, формирует потенциальное снижение назначений антибиотиков на 1,4 млн в год [20, 21].

Ожидается, что за счет снижения числа пневмоний и гнойных средних отитов по итогам вакцинации общее использование антибиотиков в популяции уменьшится, что закономерно снизит уровень антимикробной резистентности. Мета-анализ, включающий 19 исследований, является свидетельством в пользу того, что пневмококковая вакцинация играет важную роль в борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам [22].

Явным примером эффекта внедрения ПКВ13 в популяцию является опыт США, где уже в течение первых 3 лет после начала массовой пневмококковой вакцинации было отмечено достоверное снижение резистентности пневмококков к азитромицину, цефалоспорином, тетрациклином и пеницилинам (рис. 3) [4, 23].

#### *Механизм № 4. Препотвращение появления и распространения резистентных штаммов*

Эффекты вакцинации не ограничиваются лишь действием на чувствительные штаммы возбудителей. В частности, часть серотипов пневмококка, входящих в состав вакцин ПКВ7 и ПКВ13, характеризуется повышенной частотой антимикробной резистентности. Так, внедрение вакцинации ПКВ7

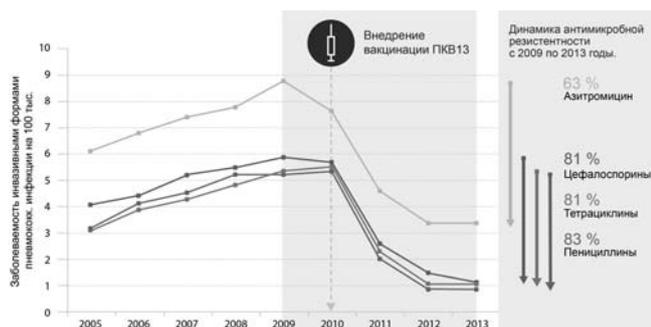


Рис. 3. Динамика антимикробной резистентности инвазивных штаммов пневмококков в США на фоне внедрения вакцинации ПКВ13, адаптировано из [4, 23]

позволило снизить распространенность инвазивных пенициллин-резистентных пневмококковых инфекций на 64% у детей в возрасте до 5 лет и на 45% у лиц старше 65 лет по данным эпидемиологического исследования в США [24]. Вакцинация ПКВ в Южной Африке позволила снизить число пневмококковых инфекций, устойчивых к пенициллину и цефтриаксону, а также инфекций, вызванных штаммами пневмококка с множественной лекарственной устойчивостью [25].

Другим примером данного механизма является гемофильная инфекция типа b (*Haemophilus influenzae* типа b, или ХИБ). Эти бактерии отвечают за тяжелые, жизнеугрожающие инфекционные заболевания у детей (пневмонии, бактериальные менингиты, сепсис, эпиглоттит) [26]. По различным данным, антибиотикорезистентные штаммы гемофильной палочки, продуцирующие β-лактамазу, являются широко распространенными (в среднем 16,6%), однако с выраженными региональными различиями: от 1,8% в Италии до 65% в Южной Корее [27]. В динамике начиная с 1970-х гг. резистентность гемофильной палочки к β-лактамам нарастает [4], а вакцинация снижает распространение резистентных штаммов. В частности, в США распространенность продуцирующих β-лактамазы штаммов гемофильной палочки неуклонно снижалась после введения вакцинации против ХИБ [28]. Позже в связи с массовым внедрением конъюгированных ХИБ-вакцин (в том числе комбинированных) в отдельных регионах мира практически полностью перестала регистрироваться ХИБ-инфекция [4]. Так, после внедрения массовой вакцинации детей против ХИБ случаи инвазивных ХИБ-инфекций в Канаде снизились на 99% у детей в возрасте до 5 лет и на 97% в целом у всего населения страны [29].

#### Механизм № 5. Предотвращение необоснованного назначения антибиотиков

На сегодняшний день получили известность и были широко изучены 2 практических примера,

когда вакцинация позволила снизить количество случаев необоснованного, т. е. ненужного назначения антибиотиков.

Первым из них является брюшной тиф. Во многих частях Азии брюшной тиф, вызванный *Salmonella enterica* сероварианта *typhi*, является эндемичной инфекцией. В случае отсутствия адекватного лечения летальность при брюшном тифе достигает 25%. Ежегодно в мире регистрируется от 12 до 20 млн случаев заболевания этой инфекцией; при этом более 150 тыс. из них заканчивается смертью заболевшего [30]. Диагностическая чувствительность существующих тестов на возбудителя брюшного тифа является весьма ограниченной, а микробиологический посев крови часто оказывается экономически недоступным во многих странах с низким и средним уровнем дохода. Чтобы избежать тяжелых осложнений и смерти от брюшного тифа, на практике антибиотики часто назначаются эмпирически, даже при малейшем подозрении на брюшной тиф. При этом в некоторых регионах мира антибиотики по-прежнему продаются без рецепта врача. Статистические данные показали, что истинная заболеваемость брюшным тифом (подтвержденные случаи) оказывается значительно ниже, чем случаи назначения антибиотиков при подозрении на брюшной тиф. На каждый истинный подтвержденный случай брюшного тифа приходится от 3 до 25 пациентов с подозрением на эту инфекцию, что ежегодно приводит к 50 млн эпизодов дополнительных назначений антибиотиков. В целом это чрезмерное и (или) нерациональное использование антибиотиков оказывает селективный прессинг на бактериальные популяции, что способствует росту и распространению антимикробной резистентности. Действительно случаи подозреваемого брюшного тифа считаются одним из основных факторов, стимулирующих повышенный расход антибиотиков в Южной Азии. С появлением новых конъюгированных брюшнотифозных вакцин, эффективных у детей в возрасте от 6 месяцев, сформировалась тенденция к значительному сокращению случаев брюшного тифа в ряде регионов мира, и, что немаловажно, в этих регионах поменялась практика эмпирического назначения антибиотиков.

Вторым примером является грипп. Именно это инфекционное заболевание часто связывается с необоснованным назначением антибиотиков при наличии симптомов поражения верхних дыхательных путей. В канадском исследовании сравнивалась частота применения рецептурных антибиотиков в провинции Онтарио, где с 2000 г. была внедрена бесплатная всеобщая вакцинация против гриппа для представителей всех возрастов (от 6 месяцев). При этом в других провинциях Канады против гриппа были вакцинированы только члены

групп высокого риска. После введения общедоступной и бесплатной вакцинации против гриппа в провинции Онтарио было отмечено сокращение случаев назначений антибиотиков на 64%, что составило 144 тыс. назначений антибиотиков в год (чего не было замечено в других провинциях этой страны). Исследование также показало, что вакцинация против гриппа на треть снижала количество случаев гнойных отитов, при которых также назначаются антибиотики [31]. Другое исследование среди детей до 15 лет в США (*Tennessee Medicaid*) продемонстрировало, что ежегодно в связи с заболеванием гриппом детям необоснованно назначалось от 3 до 9 курсов антибиотиков. Интересно отметить, что в зимний сезон в районе 10–30% избыточного необоснованного назначения антибиотиков связывалось именно с заболеванием гриппом [32]. Таким образом, вакцинация против гриппа способна оказать серьезное влияние в противодействии антимикробной резистентности.

*Механизм № 6. Предотвращение вирусных инфекций, для которых свойственны бактериальные осложнения*

Немаловажно, что многие вирусные инфекции осложняются бактериальными инфекционными процессами. Так, в одном из исследований в Швеции было показано, что 35% госпитализированных взрослых пациентов с внебольничной пневмонией в действительности имели смешанные вирусно-бактериальные инфекции, большинство из которых вызывались респираторными вирусами в сочетании с *S. pneumoniae* [34]. В другом исследовании в Великобритании с помощью молекулярно-генетических методов вирусы были обнаружены у 30% взрослых, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии; при этом 82% из них также были инфицированы бактериями (как правило, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*). Стало известно, что вакцинация способна снизить потребление антибиотиков и противовирусных препаратов для терапии ко-инфекции или супер-инфекции путём предотвращения возникновения первичной инфекции. Так, пациенты с гриппом имеют предрасположенность к вторичным бактериальным инфекциям (в том числе гнойным средним отитам) [31]. В одном из систематических обзоров было установлено, что в 65% случаев лабораторно подтвержденного гриппа у взрослых развиваются вторичные бактериальные инфекционные осложнения, наиболее распространенными из которых являются инфекции, вызванные *S. pneumoniae* и *S. aureus*. При этом в 28–35% случаев эти бактериальные осложнения могут иметь тяжелое течение, приводя к повышенному риску летального исхода [35, 36].

**«Классические вакциноуправляемые инфекции и антимикробная резистентность»**

Коклюш является одной из так называемых «классических» вакциноуправляемых инфекций. Ранее у возбудителя коклюша, *Bordetella pertussis*, крайне редко регистрировалась резистентность к антибиотикам. В настоящее время, по некоторым данным, регистрируется резистентность *B. pertussis* у лиц, не защищенных или недостаточно защищенных с помощью вакцинации [37]. Так, в китайских исследованиях были выявлены высокие уровни устойчивости возбудителя коклюша к эритромицину, вплоть до 91,9% клинически значимых изолятов *B. pertussis* [38, 39]. Стало известно, что бесклеточные (ацеллюлярные) коклюшные вакцины обеспечивают несколько менее продолжительную защиту, чем цельноклеточные вакцины или естественная инфекция. Следовательно, с возрастом становится необходимой бустерная вакцинация против коклюша, так как по мере снижения иммунитета с возрастом у молодых взрослых и пожилых людей они могут стать новым резервуаром данной инфекции [40]. Таким образом, потенциальные вспышки коклюша в связи с низким уровнем вакцинации среди детей или нарастанием случаев коклюша среди взрослых обеспечат условия для циркуляции резистентных штаммов *B. pertussis*.

**Будущее вакцинации в контексте противодействия антимикробной резистентности**

*Повышение охвата серотипов возбудителей при вакцинации*

Имеющийся к настоящему времени опыт вакцинации показал, что в будущем конъюгированные вакцины против пневмококковой инфекции могут быть улучшены с точки зрения охватов серотипов пневмококка, и это оказывается важным, в том числе и для снижения антимикробной резистентности. Как известно, серотипы, содержащиеся в конъюгированных вакцинах, позволяют защитить от соответствующих им инфекций, однако невакцинные серотипы занимают все более значимое относительное место в эпидемиологии инфекции (хотя общий уровень заболеваемости становится существенно ниже после внедрения вакцинации) [41]. Селективный прессинг антибиотиков продолжает стимулировать рост резистентности в тех случаях, когда вакцинация охватывает лишь часть циркулирующих в обществе патогенных серотипов пневмококка. Высокий эффект колонизации невакцинными серотипами пневмококка на уровне популяции также может иметь немаловажный эффект в отношении поддержания антимикробной резистентности [42]. Новые,

более эффективные вакцины с максимально широким охватом серотипов возбудителя позволят ограничить масштаб этой проблемы.

#### Комбинации «вакцина – антибиотик»

В условиях высокого уровня распространенности резистентных возбудителей и интенсивного использования антибиотиков лишь массовой вакцинации оказывается недостаточно для предотвращения роста антимикробной резистентности [43]. В частности, эпидемиологическая модель на основе заболеваемости пневмококковым менингитом продемонстрировала, что только снижение потребления антибиотиков позволит улучшить результаты вакцинации как фактора противодействия антимикробной резистентности [43].

Новая возможность для комбинированного подхода с использованием антибиотиков и вакцин в противодействии антимикробной резистентности, предложенная в 2012 г., рассматривает создание вакцины узкого спектра для воздействия на наиболее резистентные штаммы, тем самым стимулируя их замену на чувствительные штаммы возбудителей [44]. Впоследствии с ними можно было бы успешно справиться при помощи антибиотиков. Возможным приложением такого подхода могут быть вакцины против *S. aureus*, направленные против отдельных генотипов метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) в сочетании с терапией чувствительных генотипов, что в конечном итоге позволит уменьшить количество вспышек MRSA в стационарах. В других исследованиях *in vitro* изучалось использование моноклональных антител совместно с антибиотиками, направленных против резистентных возбудителей; были показаны некоторые многообещающие результаты: в частности, вакцин-индуцированные антитела потенциально можно использовать аналогичным образом [3].

#### Ускоренная разработка и регистрация новых вакцин

Положительные изменения в государственном регулировании научных разработок будут способствовать ускоренной регистрации новых, критически необходимых для человечества вакцин [45]. Более массовое использование вакцин также может быть внедрено за счет принятия государственными регуляторами доказательств из «реальной клинической практики применения» в дополнение к доказательствам, полученным в ходе рандомизированных клинических испытаний вакцин [46].

Ряд прототипов вакцин (кандидатных вакцин), которые в настоящее время находятся в стадии клинических исследований, смогут в перспективе снизить антимикробную резистентность пу-

тем непосредственного воздействия на микроорганизмы, а также на практику использования антибиотиков и на ситуацию с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи, включая инфекции области хирургического вмешательства и мочевыводящих путей. К таким кандидатным препаратам относятся вакцины против *Clostridioides difficile*, стрептококков группы В, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, карбапенем-резистентным *E. coli* и респираторно-синцитиальному вирусу [4, 6]. В 2017 г. ВОЗ опубликовала список приоритетов в разработке новых антибиотиков для борьбы с резистентными патогенами, среди которых присутствуют и представители семейства *Enterobacteriaceae*, в частности, *K. pneumoniae*, вызывающая тяжелые и смертельно опасные заболевания даже у здоровых людей. Первая в своем роде вакцина, нацеленная на гипервирулентные штаммы *K. pneumoniae*, использующая новую технологию биоконъюгации, находится в стадии доклинических исследований [47]. Гликоконъюгированная вакцина против инфекций, вызванных *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*, также находится на стадии доклинических исследований, и на данный момент результаты являются многообещающими для использования у человека. Состав первой вакцины включает 4 основных поверхностных полисахарида *K. pneumoniae*, конъюгированных с белком-носителем для усиления иммунного ответа [48]. Белки-флагеллины *P. aeruginosa* были выбраны в качестве белков-носителей для создания последней вакцины, направленной против инфекции, вызванной *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Данный подход к расширению охвата современных вакцин и против других актуальных (нозокомиальных) патогенов на сегодняшний день применялся только в одной зарегистрированной вакцине, а именно – в одной из пневмококковых конъюгированных вакцин, в которой в качестве носителя используется D-белок от нетипируемой гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae*). Концепция интересна тем, что белок-носитель, помимо усиления иммунного ответа на конъюгированные полисахариды, может и сам являться фактором, индуцирующим иммунный ответ. Так, в отношении D-белка как носителя было показано, что он и сам имеет эффект в снижении риска гнойных средних отитов, вызываемых *H. influenzae* [49].

Среди новых вакцин, разрабатываемых против бактериальных патогенов, стоит также отметить пероральные рекомбинантные вакцины против *Helicobacter pylori* [50,51], капсульную конъюгированную и ДНК-белковую «прайм-буст» вакцины против *Campylobacter jejuni* [52]. *In silico* был разработан перспективный прототип вакцины против *Enterobacter cloacae* [53]. Данные разработки обладают потенциальным эффектом для противо-

действия антимикробной резистентности у целевых патогенов.

### Моделирование эффекта вакцинации

В одном из недавних исследований, опубликованном в «Nature», было выполнено математическое моделирование эффекта 2 вакцин в отношении случаев назначений антибиотиков. Фактическое применение ПКВ на мировом уровне предотвращает около 23,8 млн инфекций, требующих назначения антибиотиков. Более массовое (универсальное) внедрение ПКВ позволит дополнительно предотвратить еще 21,7 млн случаев применения антибиотиков. В свою очередь, фактическое использование вакцин против ротавирусной инфекции предотвращает 13,7 млн случаев назначения антибиотиков; в ситуации универсального охвата вакцинацией это позволит предотвратить еще 18,3 млн случаев назначения антибиотиков [54].

Что касается брюшного тифа, то, по данным математического моделирования, плановая вакцинация конъюгированной брюшнотифозной вакциной в 9 месяцев (совместно с догоняющей вакцинацией до 15 лет), в 73 странах при поддержке GAVI (Глобального альянса по вакцинам и иммунизации) позволит предотвратить 342 тыс. смертей от резистентных форм возбудителя брюшного тифа в течение 10 лет [55].

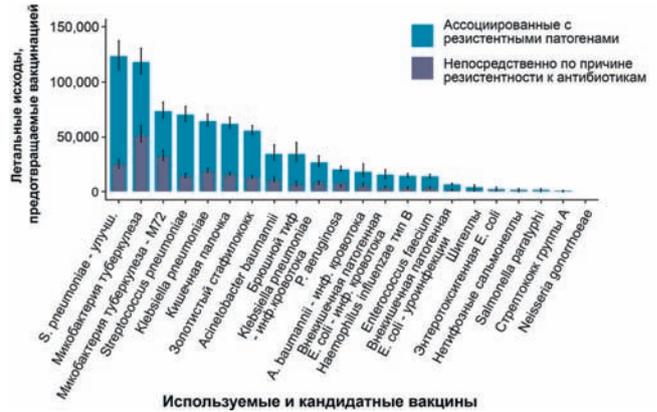
Немаловажным эффектом расширения вакцинации против малярии, по данным актуального моделирования, является снижение случаев смерти от резистентных к лечению форм инфекции на 300 тыс. только в Африке за 2021 – 2030 гг. [56]

В целом, если суммировать размер эффектов предотвращения случаев резистентных бактериальных инфекций по итогам вакцинации, то в лидерах по эффективности остается пневмококковая вакцинация и вакцинация против туберкулеза (рис. 4). В частности, по данным моделирования в отношении 15 бактериальных патогенов (с учетом эффективности пневмококковой вакцины против инфекций НДП около 50%, а против инфекций других локализаций – около 70%), только в 2019 г. пневмококковая вакцинация позволила избежать в среднем 123 526 (111 386 – 137 246) смертей, ассоциированных с резистентностью возбудителя [57].

### Заключение

Итак, и вакцины, и антибиотики оказали огромное положительное влияние на здоровье человека, и фактически эти два вмешательства ощутимо повысили продолжительность жизни человека в XX в.

Некоторые из ключевых факторов, которые привели к повышению резистентности микроорганизмов к антибиотикам, включают чрезмерное и неадекватное их использование у людей, животных



**Рис. 4.** Математическое моделирование эффекта вакцин в аспекте предотвращения смертей, связанных с резистентностью возбудителей к антибиотикам, по данным [57]. По вертикальной оси представлено количество летальных исходов, предотвращаемых вакцинацией. Светло-голубым цветом обозначены летальные исходы при инфекциях, вызванных резистентными возбудителями. Серым цветом обозначены летальные исходы, произошедшие непосредственно по причине антимикробной резистентности возбудителя. По горизонтальной оси представлены доступные и кандидатные вакцины для противодействия резистентным возбудителям

и в сельском хозяйстве (неадекватное дозирование, необоснованное назначение). С уменьшением арсенала эффективных антибиотиков остается лишь несколько лекарственных опций для борьбы с резистентными патогенами. Данное снижение выбора эффективных антибиотиков совпало с ускорением развития вакцинологии, а именно разработки новых вакцин. В то время как вакцины все же не предназначены для замены антибиотиков, они могут способствовать снижению антимикробной резистентности, предотвращая возникновение и распространение бактериальных инфекций, а также сокращая необоснованные назначения препаратов. Важнейшим направлением является исследование, разработка и регистрация новых вакцин для профилактики болезней человека и животных, а также борьбы с резистентными инфекциями, что должно оставаться в центре внимания государственных и негосударственных организаций по всему миру.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Clatworthy A.E., Pierson E., Hung D.T. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy // Nat Chem Biol. 2007. Vol. 3, N9. P. 541 – 548.
2. Baker S.J., Payne D.J., Rappuoli R., et al. Technologies to address antimicrobial resistance // Proc Natl Acad Sci U S A. 2018. Vol. 115, N51. P. 12887 – 12995.

3. Lipsitch M., Siber G.R. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? // *mBio*. 2016. Vol. 7, N3. P. e00428-e00436.
4. Jansen K.U., Knirsch C., Anderson A.S. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. // *Nat Med*. 2018. Vol. 24, N1. P.10 – 19.
5. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. Доступно по: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Ссылка активна на 15 октября 2022.
6. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. Доступно по: <http://www.vaccineeuropa.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Ссылка активна на 29 октября 2022.
7. Стома, И.О. Общая вакцинология: учеб.- практическое пособие / И.О. Стома // Минск: Профессиональные издания. – 2022. – 235 с.
8. Kennedy D.A, Read A.F. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance // *Proc Natl Acad Sci*. 2018. Vol. 115, N51. P. 12878 – 12886.
9. Mallory M.L., Lindesmith L.C., Baric R.S. Vaccination-induced herd immunity: Successes and challenges // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N1. P. 64 – 66.
10. Bloom D.E., Black S., Salisbury D., et al. Antimicrobial resistance and the role of vaccines // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. Vol. 115, N51. P. 12868 – 12871.
11. Стома, И.О. Микробиом в медицине : руководство для врачей / И.О. Стома. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
12. Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota // *Dig Dis Basel Switz*. 2016. Vol. 34, N3. P. 260 – 268.
13. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation // *Genome Med*. 2016. Vol. 8. P. 39.
14. Francino M.P. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances // *Front Microbiol*. 2016. Vol. 6. P. 1543.
15. Стома, И.О. Микробиом человека: монография / И.О. Стома, И.А. Карпов. – Минск: Доктор Дизайн, 2018. – 122 с.
16. Kennedy D.A., Read A.F. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? // *Proc R Soc B Biol Sci*. 2017. Vol. 284, N1851: 20162562.
17. Cohen R., Biscardi S., Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014 // *Hum Vaccines Immunother*. 2016. Vol. 12, N2. P. 277 – 284.
18. Kempf M., Varon E., Lepoutre A., et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network // *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015. Vol. 21, N1. P. 35 – 42.
19. Zhou F., Shefer A., Kong Y., Nuorti J.P. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004 // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N2. P. 253 – 260.
20. Fireman B., Black S.B., Shinefield H.R., et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media // *Pediatr Infect Dis J*. 2003. Vol. 22, N1. P. 10 – 16.
21. Ginsburg A.S., Klugman K.P. Vaccination to reduce antimicrobial resistance // *Lancet Glob Health*. 2017. Vol. 5, N12. P. e1176 – e1177.
22. Wang L.M., Cravo Oliveira Hashiguchi T., Cecchini M. Impact of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Vaccine Res*. 2021. Vol. 10, N2. P. 81 – 92.
23. Tomczyk S., Lynfield R., Schaffner W., et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016. Vol. 62, N9. P. 1119 – 1125.
24. Hampton L.M, Farley M.M, Schaffner W., et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines // *J Infect Dis*. 2012. Vol. 205, N3. P. 401 – 411.
25. Rappuoli R., Bloom D.E., Black S. Deploy vaccines to fight superbugs // *Nature*. 2017. Vol. 552, N7684. P.165 – 167.
26. Peltola H., Aavitsland P., Hansen K.G., et al. Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type b Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia // *J Infect Dis*. 1999. Vol. 179, N1. P. 223 – 229.
27. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections // *J Antimicrob Chemother*. 2002. Vol. 50, Suppl S1. P. 49 – 59.
28. Jorgensen J.H, Doern G.V, Maher L.A, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. // *Antimicrob Agents Chemother*. ноябрь 1990. Vol. 34, N11. P. 2075 – 2080.
29. Buchy P., Ascioğlu S., Buisson Y., et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance // *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020. Vol. 90. P. 188 – 196.
30. Andrews J.R., Baker S., Marks F. Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance // *Lancet Infect Dis*. 2019. Vol. 19, N1. P. e26 – e30.
31. Kwong J.C., Maaten S., Upshur R.E.G., et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009. Vol. 49, N5. P. 750 – 756.
32. Neuzil K.M., Mellen B.G., Wright P.F., et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children // *N Engl J Med*. 2000. Vol. 342, N4. P. 225 – 231.
33. Buckley B.S, Henschke N., Bergman H., et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019. Vol. 25, N10. P. 1213 – 1225.
34. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods // *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010. Vol. 50, N2. P. 202 – 209.
35. Kash J.C, Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis // *Am J Pathol*. 2015. Vol. 185, N6. P. 1528 – 1536.
36. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis // *Influenza Other Respir Viruses*. 2016. Vol. 10, N5. P. 394 – 403.
37. Yang Y., Yao K., Ma X., et al. Variation in *Bordetella pertussis* Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014). Hozbor DF, ed. // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, N9. P. e0138941.
38. Liu X, Wang Z, Zhang J, Li F, Luan Y, Li H, et al. Pertussis Outbreak in a Primary School in China: Infection and Transmission of the Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, N6. P. e145 – e148.
39. Fu P., Wang C., Tian H., et al. *Bordetella pertussis* Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China,

- 2016-2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance // *Pediatr Infect Dis J*. 2019. Vol. 38, N4. P. 370–376.
40. Chen Z., He Q. Immune persistence after pertussis vaccination // *Hum Vaccines Immunother*. 2017. Vol. 13, N4. P. 744–756.
41. Van Effelterre T., Moore M.R., Fierens F, et al. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination // *Vaccine*. 2010. Vol. 28, N21. P. 3650–3660.
42. Mitchell P.K., Lipsitch M., Hanage W.P. Carriage burden, multiple colonization and antibiotic pressure promote emergence of resistant vaccine escape pneumococci // *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2015. Vol. 370, N1670: 20140342.
43. Temime L., Boëlle P.Y, Valleron A.J., et al. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection // *Epidemiol Infect*. 2005. Vol. 133, N3. P. 493–501.
44. Tekle Y.I., Nielsen K.M, Liu J, et al. Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N12. P. e50688.
45. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses // *Nat Med*. 2004. Vol. 10, 12 Suppl. P. S122-129.
46. Sherman R.E., Anderson S.A., Dal Pan G.J., et al. Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N23. P. 2293–2297.
47. Feldman M.F, Mayer Bridwell A.E., Scott N.E., et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019. Vol. 116, N37. P.18655–18663.
48. Hegerle N., Choi M., Sinclair J., et al. Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N9. P. e0203143.
49. Bröker M., Berti F., Schneider J., et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, N25. P. 3286–3294.
50. Ghasemi A, Mohammad N, Mautner J., et al. Immunization with a recombinant fusion protein protects mice against *Helicobacter pylori* infection // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, N34. P. 5124–5132.
51. Zeng M, Mao XH, Li JX., et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. // *Lancet Lond Engl*. 2015. Vol. 386, N 10002. P. 1457–1464.
52. Riddle MS, Guerry P. Status of vaccine research and development for *Campylobacter jejuni*. // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, N26. P. 2903–2906.
53. Naveed M, Jabeen K, Naz R., et al. Regulation of Host Immune Response against Enterobacter cloacae Proteins via Computational mRNA Vaccine Design through Transcriptional Modification. // *Microorganisms*. 2022. Vol. 10, N8. P.1621.
54. Lewnard J.A., Lo N.C., Arinaminpathy N., et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries // *Nature*. 2020. Vol. 581, N7806. P. 94–99.
55. Birger R., Antillón M., Bilcke J., et al. Estimating the effect of vaccination on antimicrobial-resistant typhoid fever in 73 countries supported by Gavi: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis*. 2022. Vol. 22, N5. P. 679–691.
56. Hamilton A., Haghpanah F., Hasso-Agopsowicz M., et al. Malaria Vaccine Impact on Drug-Susceptible and Resistant Cases and Deaths: A Modeling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4231231>. Ссылка активна на 19 ноябрь 2022 г.
57. Kim C., Holm M., Frost I., et al. Global and Regional Burden of Attributable and Associated Bacterial Antimicrobial Resistance Avertable by Vaccination: Modelling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4105587>. Ссылка активна на 19 ноябрь 2022 г.

## References

1. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol*. 2007;3(9):541-8. doi: 10.1038/nchembio.2007.24
2. Baker SJ, Payne DJ, Rappuoli R, et al. Technologies to address antimicrobial resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12887-12895. doi: 10.1073/pnas.1717160115
3. Lipsitch M, Siber GR. How Can Vaccines Contribute to Solving the Antimicrobial Resistance Problem? *mBio*. 2016;7(3):e00428-16. doi: 10.1128/mBio.00428-16
4. Jansen K, Knirsch C, Anderson A. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med*. 2018;24,10-9. doi: 10.1038/nm.4465
5. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Accessed: 15 Okt 2022.
6. The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance (AMR) [Internet]. Available at: <http://www.vaccine-seurope.eu/wp-content/uploads/2016/11/VE-policy-paper-on-the-role-of-vaccines-in-reducing-AMR-2016-FIN.pdf>. Accessed: 28 Okt 2022.
7. Stoma I.O. Obshchaya vakcinologiya: ucheb.- prakticheskoe posobie / I.O. Stoma // Minsk: Professional'nye izdaniya. – 2022. – 235 s. (In Russ).
8. Kennedy DA, Read AF. Why the evolution of vaccine resistance is less of a concern than the evolution of drug resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12878-12886. doi: 10.1073/pnas.1717159115
9. Mallory ML, Lindesmith LC, Baric RS. Vaccination-induced herd immunity: Successes and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):64-6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.007
10. Bloom DE, Black S, Salisbury D, et al. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(51):12868-71. doi: 10.1073/pnas.1717157115
11. Stoma IO. *Mikrobiom v meditsine: rukovodstvo dlya vrachey*. Moskva: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).
12. Lange K, Buerger M, Stallmach A, et al. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(3):260-8. doi: 10.1159/000443360
13. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8:39. doi: 10.1186/s13073-016-0294-z
14. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2016;6:1543. doi: 10.3389/fmicb.2015.01543
15. Stoma I.O. *Mikrobiom cheloveka: monografiya* / I.O. Stoma, I.A. Karpov. – Minsk: Doktor Dizajn, 2018. – 122 s. (In Russ).
16. Kennedy DA, Read AF. Why does drug resistance readily evolve but vaccine resistance does not? *Proc R Soc B Biol Sci*. 2017;284(1851):20162562. doi: 10.1098/rspb.2016.2562
17. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(2):277-84. doi: 10.1080/21645515.2015.1116654
18. Kempf M, Varon E, Lepoutre A, et al. Decline in antibiotic resistance and changes in the serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with acute

- otitis media; a 2001-2011 survey by the French Pneumococcal Network. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):35-42. doi: 10.1016/j.cmi.2014.08.009
19. Zhou F, Shefer A, Kong Y, et al. Trends in acute otitis media-related health care utilization by privately insured young children in the United States, 1997-2004. *Pediatrics.* 2008;121(2):253-60. doi: 10.1542/peds.2007-0619
  20. Fireman B, Black SB, Shinefield HR, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(1):10-6.
  21. Ginsburg AS, Klugman KP. Vaccination to reduce antimicrobial resistance. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1176-7. doi:10.1016/S2214-109X(17)30364-9
  22. Wang LM, Cravo Oliveira Hashiguchi T, Cecchini M. Impact of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Vaccine Res.* 2021;10(2):81-92. doi: 10.7774/cevr.2021.10.2.81
  23. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1119-25. doi: 10.1093/cid/ciw067
  24. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2012;205(3):401-11. doi: 10.1093/cid/ciw067
  25. Rappuoli R, Bloom DE, Black S. Deploy vaccines to fight superbugs. *Nature.* 2017;552(7684):165-7. doi: 10.1038/d41586-017-08323-0
  26. Peltola H, Aavitsland P, Hansen KG, et al. Perspective: A Five-Country Analysis of the Impact of Four Different *Haemophilus influenzae* Type b Conjugates and Vaccination Strategies in Scandinavia. *J Infect Dis.* 1999;179(1):223-9. doi: 10.1086/314535
  27. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50 Suppl S1:49-59. doi: 10.1093/jac/dkf810
  28. Jorgensen JH, Doern GV, Maher LA, et al. Antimicrobial resistance among respiratory isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 1990;34(11):2075-80. doi: 10.1128/AAC.34.11.2075
  29. Buchy P, Ascioğlu S, Buisson Y, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. *Int J Infect Dis.* 2020;90:188-96. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.005
  30. Andrews JR, Baker S, Marks F, et al. Typhoid conjugate vaccines: a new tool in the fight against antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):e26-30. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30350-5
  31. Kwong JC, Maaten S, Upshur REG, et al. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. *Clin Infect Dis.* 2009;49(5):750-6. doi: 10.1086/605087
  32. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med.* 2000;342(4):225-31. doi: 10.1056/NEJM200001273420401
  33. Buckley BS, Henschke N, Bergman H, et al. Impact of vaccination on antibiotic usage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(10):1213-25. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.030
  34. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):202-9. doi: 10.1086/648678.
  35. Kash JC, Taubenberger JK. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1528-36. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.08.030
  36. Klein EY, Monteforte B, Gupta A, et al. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016;10(5):394-403. doi: 10.1111/irv.12398
  37. Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014). *PLoS One.* 2015;10(9):e0138941. doi: 10.1371/journal.pone.0138941
  38. Liu X, Wang Z, Zhang J, et al. Pertussis Outbreak in a Primary School in China: Infection and Transmission of the Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(6):e145-8. doi: 10.1097/INF.0000000000001814
  39. Fu P, Wang C, Tian H, et al. *Bordetella pertussis* Infection in Infants and Young Children in Shanghai, China, 2016-2017: Clinical Features, Genotype Variations of Antigenic Genes and Macrolides Resistance. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(4):370-6. doi: 10.1097/INF.0000000000002160
  40. Chen Z, He Q. Immune persistence after pertussis vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(4):744-56. doi: 10.1080/21645515.2016.1259780
  41. Van Effelterre T, Moore MR, Fierens F, et al. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine.* 2010;28(21):3650-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.030
  42. Mitchell PK, Lipsitch M, Hanage WP. Carriage burden, multiple colonization and antibiotic pressure promote emergence of resistant vaccine escape pneumococci. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015;370(1670):20140342. doi: 10.1098/rstb.2014.0342
  43. Temime L, Boëlle PY, Valleron AJ, et al. Penicillin-resistant pneumococcal meningitis: high antibiotic exposure impedes new vaccine protection. *Epidemiol Infect.* 2005;133(3):493-501. doi: 10.1017/s0950268804003565.
  44. Tekle YI, Nielsen KM, Liu J, et al. Controlling antimicrobial resistance through targeted, vaccine-induced replacement of strains. *PLoS One.* 2012;7(12):e50688. doi: 10.1371/journal.pone.0050688
  45. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(12 Suppl):S122-9. doi: 10.1038/nm1145
  46. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence-What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-7. doi: 10.1056/NEJMsb1609216
  47. Feldman MF, Mayer Bridwell AE, Scott NE, et al. A promising bioconjugate vaccine against hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(37):18655-63. doi: 10.1073/pnas.1907833116
  48. Hegerle N, Choi M, Sinclair J, et al. Development of a broad spectrum glycoconjugate vaccine to prevent wound and disseminated infections with *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS One.* 2018;13(9):e0203143. doi: 10.1371/journal.pone.0203143
  49. Bröker M, Berti F, Schneider J, et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a "neglected valency" – Potential and limitations. *Vaccine.* 2017;35(25):3286-94. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.078
  50. Ghasemi A, Mohammad N, Mautner J, et al. Immunization with a recombinant fusion protein protects mice against *Helicobacter pylori* infection. *Vaccine.* 2018;36(34):5124–32. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.033
  51. Zeng M, Mao XH, Li JX, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-con-

trolled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386(10002):1457–64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5

52. Riddle MS, Guerry P. Status of vaccine research and development for *Campylobacter jejuni*. *Vaccine.* 2016;34(26):2903–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.080

53. Naveed M, Jabeen K, Naz R, et al. Regulation of Host Immune Response against *Enterobacter cloacae* Proteins via Computational mRNA Vaccine Design through Transcriptional Modification. *Microorganisms.* 2022;10(8):1621. doi: 10.3390/microorganisms10081621

54. Lewnard JA, Lo NC, Arinaminpathy N, et al. Childhood vaccines and antibiotic use in low- and middle-income countries // *Nature.* 2020;581(7806):94–99. doi: 10.1038/s41586-020-2238-4

55. Birger R, Antillón M, Bilcke J, et al. Estimating the effect of vaccination on antimicrobial-resistant typhoid fever in 73 countries supported by Gavi: a mathematical modelling study // *Lancet Infect Dis.* 2022;22(5):679–691. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00627-7

56. Hamilton A, Haghpanah F, Hasso-Agopsowicz M, et al. Malaria Vaccine Impact on Drug-Susceptible and Resistant Cases and Deaths: A Modeling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4231231>. Ссылка активна на 19 ноября 2022 г.

57. Kim C, Holm M, Frost I, et al. Global and Regional Burden of Attributable and Associated Bacterial Antimicrobial Resistance Avertable by Vaccination: Modelling Study [Internet]. Rochester, NY; 2022. Доступно по: <https://papers.ssrn.com/abstract=4105587>. Ссылка активна на 19 ноября 2022 г.

---

*Автор:*

*Стома Игорь Олегович* – ректор, профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: [rektor@gsmu.by](mailto:rektor@gsmu.by)



## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Н.А. Ефремова, В.А. Грешнякова, Л.Г. Горячева

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

### Modern concepts on pathogenetic mechanisms of liver fibrosis

N.A. Efremova, V.A. Greshnyakova, L.G. Goryacheva

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

#### Резюме

В данном обзоре представлено обобщение современных данных о патогенетических механизмах фиброза при хронических заболеваниях печени. Контролируемое воспаление и трансдифференцировка звездчатых клеток печени в миофибробласты являются ключевым элементом фиброгенеза, однако требуется дальнейшее изучение роли каждой из популяций макрофагов. Инициации и прогрессированию фиброза печени способствует сложное взаимодействие различных типов клеток печени, опосредованное цитокинами, факторами роста, микроРНК. Свой вклад в патогенез фиброза вносят повторяющиеся циклы апоптоза и регенерации гепатоцитов. Современные экспериментальные работы доказали роль мезенхимальных стволовых клеток в регенерации печени путем ингибирования экспрессии проапоптотического гена BAX. Инволюцию фиброза печени связывают с моноцитами прореставрационного фенотипа LY6C<sup>low</sup>. На моделях *in vivo* доказан регресс фиброза и утилизация депо экстрацеллюлярного матрикса путем ингибирования mi-RNA-221-3p гепатоцитов.

**Ключевые слова:** фиброз печени, патогенез фиброза печени, звездчатые клетки, миофибробласты, мезенхимальные стволовые клетки, цитокины, микро-РНК, регенерация печени, регресс фиброза печени.

#### Введение

Хронические заболевания печени (ХЗП) — серьезная медико-социальная проблема. Обусловлено это грозными осложнениями, в первую очередь — формированием фиброза печени (ФП) с возможностью прогрессирования его в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Цирроз печени в настоящее время является 11-й по частоте причиной смерти в мире [3]. Среди причин, приводящих к ХЗП у детей, ведущее место занимают вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, неалкогольная жировая болезнь печени и болезни обмена. Патогенетические аспекты фиброгенеза при различных ХЗП, в целом, имеют сходные моменты. Они включают в себя избыточное отложение компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) активированными звездчаты-

#### Abstract

This review summarizes current data on the pathogenetic mechanisms of fibrosis in chronic liver diseases. Controlled inflammation and transdifferentiation of hepatic stellate cells into myofibroblasts is a key element of fibrogenesis, however, further study of the role of each of the macrophage populations is required. The initiation and progression of liver fibrosis is promoted by a complex interaction of different types of liver cells, mediated by cytokines, growth factors, miRNAs. Repeated cycles of apoptosis and regeneration of hepatocytes contribute to the pathogenesis of fibrosis. Modern experimental work has proven the role of mesenchymal stem cells in liver regeneration by inhibiting the expression of the proapoptotic BAX gene. The involution of liver fibrosis is associated with monocytes of the prorestorative phenotype LY6C<sup>low</sup>. On *in vivo* models, regression of fibrosis and utilization of the extracellular matrix depot by inhibition of mi-RNA-221-3p of hepatocytes have been proven.

**Key words:** liver fibrosis, pathogenesis of liver fibrosis, stellate cells, myofibroblasts, mesenchymal stem cells, cytokines, miRNA, regeneration of liver fibrosis, regression of liver fibrosis.

ми клетками (ЗК) с подавлением его деградации, апоптоз гепатоцитов, воспаление и ангиогенез. При кратковременном повреждении этот процесс уравновешивается противодействием антифиброзных механизмов, приводящих к инактивации или апоптозу миофибробластов и лизису соединительной ткани. Напротив, при хронической патологии дисбаланс профиброгенных и антифиброгенных механизмов вызывает стойкую активацию миофибробластов, регулируемую непаренхиматозными клетками печени, в том числе клетками Купфера (КК), что приводит к избыточной продукции ЭЦМ [4].

Действие повреждающего агента приводит к гибели гепатоцитов и инфильтрации иммунных клеток, которые активируют трансдифференцировку ЗК в миофибробласты, продуцирующие

коллаген [5]. Апоптоз гепатоцитов и высвобождение молекулярных паттернов (DAMP — danger-associated molecular patterns), связанных с повреждением гепатоцитов, не только напрямую активируют ЗК, но и вызывают рекрутинг и активацию лимфоцитов и макрофагов, которые способствуют трансдифференцировке ЗК и активации миофибробластов, продуцируя провоспалительные и профиброгенные цитокины. Вместе с тем, некоторые субпопуляции макрофагов участвуют в разрешении фиброза за счет экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMP) [6]. Взаимодействие клеточных популяций реализуется посредством различных сигнальных путей. В качестве ключевых сигнальных путей, связанных с активацией ЗК и прогрессированием ФП, были предложены трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ), фактор роста тромбоцитов (PDGF) и путь инфламасома (NLRP3)-caspase1 [7].

В статье приведены данные о роли различных клеточных популяций в формировании фиброза печени, механизмы регуляции межклеточных взаимоотношений посредством цитокинов, ростовых факторов и сигнальных путей. Отдельно в данной статье рассмотрены патогенетические аспекты активации и де-дифференцировки миофибробластов как потенциальной мишени для понимания клеточно-молекулярных механизмов инволюции фиброза с целью создания новых лекарственных препаратов.

### **Роль клеточных популяций печени в развитии фиброза**

**Гепатоциты.** В результате гибели гепатоцитов происходит выделение молекул DAMP, сигналы от которых воспринимаются ЗК, КК и в связи с этим имеют важную роль в развитии фиброза и воспаления. Семейство DAMPs включает различные белковые структуры, наиболее изученным из которых является HMGB1 (high morbidity group box-1) [8]. Кроме того, последний может секретироваться стрессовыми клетками и способствовать иммунному ответу и воспалению, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (TLR) 4 и 9 [9, 10]. В последние годы доказана роль HMGB1 в непосредственной активации ЗК [11], а также в рекрутинге (миграции) нейтрофилов к очагу повреждения в печени [12].

Одним из факторов развития хронического воспаления в печени, формирования окислительного стресса и фиброза является перегрузка гепатоцитов липидами. При этом токсичность липидов реализуется посредством накопления промежуточных продуктов синтеза триглицеридов (свободных жирных кислоты и их производных), свободного холестерина и сложных липидов (лизофосфатидилхолина). Это индуцирует окислительный

стресс и апоптоз [13, 14]. Накопление FAS, одного из самых сильных индукторов апоптоза в гепатоцитах, опосредовано через рецептор TRAIL-R2, связанный с фактором некроза опухоли (TNF) [15]. Кроме того, накопление токсичных липидов влияет не только на гепатоциты, но и на клетки окружения — непаренхиматозные клетки. Накопление FAS в звездчатых клетках и клетках Купфера запускает активацию пути TLR4, что приводит к активации пути c-Jun N-терминальной киназы (JNK) и пути NF- $\kappa$ B. Также отложение FAS стимулирует секрецию провоспалительных и хемоаттрактантных цитокинов [16], провоцируя прогрессирование фиброза печени.

**Макрофаги печени.** Макрофаги представляют самую большую популяцию непаренхиматозных клеток в печени и играют центральную роль в воспалении и фиброзе. Печеночные макрофаги представлены резидентными клетками Купфера и макрофагами, происходящими из моноцитов и костного мозга.

**Клетки Купфера (КК).** Важная роль в фиброгенезе принадлежит резидентным макрофагам, иначе называемым клетками Купфера. Паракринное влияние КК на гепатоциты может осуществляться не только прямым путем — через выделяемые ими медиаторы, но и опосредованно — через клетки окружения. Наиболее изученная схема такой регуляции «КК — ЗК — гепатоцит». В ответ на повреждение гепатоцитов КК синтезируют цитокины и факторы роста (IL 6, IL 13, TNF- $\alpha$ , PDGF, TGF- $\beta$ 1), индуцирующие миофибробластную трансформацию звездчатых клеток Ито [17]. Доказана способность КК индуцировать экспрессию рецепторов PDGF на клетках Ито, тем самым увеличивая их пролиферацию. Митогенами и хемоаттрактантами для ЗК также являются TNF- $\alpha$ , IL-1 и MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein-1), которые продуцируются активированными клетками Купфера.

Вместе с тем, описаны различные фенотипы макрофагов:

- классически активированные макрофаги (M1) с профиброгенной активностью;
- иммунорегуляторные макрофаги (M2), экспрессирующие противовоспалительные медиаторы (IL-4,10)
- регулирующие макрофаги, характеризующиеся продукцией MMP (например, MMP9, MMP12, MMP1), которые участвуют в деградации матрикса и разрешении фиброза [18, 19].

Кроме того, выделяют промежуточные субпопуляции, экспрессирующие оба маркера дифференцировки M1 и M2 под воздействием стимулов микроокружения, которые вносят свой вклад в различные фазы фиброза. Так, истощение макрофагов на ранней стадии повреждения ведет

к уменьшению воспаления и продукции ЭЦМ, в то время как снижение числа макрофагов во время восстановления приводит к неэффективной деградации ЭЦМ [20].

Рекрутирование в печень макрофагов, происходящих из моноцитов, а также активация ЗК контролируется *CC motif chemokine Receptor 2* (CCR2) и его лигандом CCL2/MCP-1, который, в свою очередь, секретируется КК и является весомым фактором развития фиброза [21]. Взаимная стимуляция воспалительных клеток и ЗК приводит к усилению выраженности и пролонгированию профиброгенного состояния печени, а также секреции ЭЦМ, который, в свою очередь, служит субстратом для миграции и удержания лейкоцитов [22].

### **Звездчатые клетки и клетки-предшественники миофибробластов**

**Звездчатые клетки Ито.** Активация и трансдифференцировка звездчатых клеток Ито со смешанной их фенотипа на миофибробласты происходит под воздействием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), воздействующих на промотор гена, кодирующего коллаген I типа. Поддерживают активность ЗК активные формы кислорода (АФК) и оксид азота, синтезируемые клетками Купфера и нейтрофилами [23]. Кроме того, паракринная регуляция на ЗК обеспечивается секрецией непаренхиматозных клеточных популяций цитокинов, хемокинов, факторов роста [24]. TGF- $\beta$  и PDGF являются двумя основными цитокинами, способствующими активации и пролиферации ЗК [25].

На первой стадии активации ЗК Ито (*инициации*), фиброгенез может завершиться в результате образования противовоспалительных цитокинов и сокращения пула ЗК путем апоптоза [26]. При продолжающейся пара- и аутокринной стимуляции поддерживается активированный фенотип ЗК Ито, способных синтезировать компоненты ЭЦМ (включая коллагены типов I, III и IV, фибронектин, ламинин и протеогликаны) и провоспалительные медиаторы, что соответствует второй стадии активации ЗК, — *пролонгации* [27].

В активированном состоянии ЗК утрачивают свойственную им функцию синтеза и накопления ретинола, происходит изменение состава клеточных органелл в виде увеличения комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети, что является показателем синтеза белка. Также увеличивается уровень экспрессии альфа-гладкомышечного актина ( $\alpha$ -SMA) ICAM-1 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (TIMP1) [28].

Об увеличении популяции звездчатых клеток, способных к пролиферации и хемотаксису, при различного рода повреждениях печени можно судить по активности митогенных факторов и хемо-

аттрактантов (эндотелин-1, FGF — фактор роста фибробластов, IGF — инсулиноподобный фактор роста, PDGF, MCP-1, RANTES (CCL5)) [29].

Избыточное накопление белков ЭЦМ (коллагены I, III, IV типа, фибронектин, ламинин) происходит в результате снижения секреции и активности матриксных металлопротеиназ и усиления продукции их тканевых ингибиторов, а также дисбаланса между ними. ЗК Ито синтезируют 4 вида MMP, активация которых происходит под действием IL-1 $\rho$ . Особое значение придается MMP 9 типа, обладающей активностью против коллагена IV типа, входящего в состав базальной мембраны.

**Источники миофибробластов.** Происхождение миофибробластов активно изучается. Идентифицировано несколько источников миофибробластов печени: резидентные клетки печени, ЗК и порталные фибробласты, а также клетки, происходящие из костного мозга: фиброциты и мезенхимальные стволовые клетки (МСК).

Ранее приводились данные о возможности трансформации гепатоцитов и холангиоцитов в миофибробласты путем эпителиально-мезенхимального перехода [24]. Публикации последних лет опровергают трансдифференцировку эпителиальных клеток в фиброгенные [30–32]. Напротив, способность ЗК к мезенхимально-эпителиальной трансформации позволяет рассматривать их как ключевое звено в развитии ФП, а также как главную мишень терапии [33].

Потенциальным источником миофибробластов могут быть порталные фибробласты. Располагаясь вдоль эпителия мелких желчных протоков, они способны активироваться, синтезировать компоненты ЭЦМ, тем самым приводя к индукции билиарного фиброза [34].

Доказанным источником миофибробластов могут служить фиброциты, происходящие из костного мозга, однако их вклад в популяцию миофибробластов невелик. Помимо коллагена I типа, фибронектина и виментина, фиброциты экспрессируют и секретируют факторы роста и хемокины (трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$  и MCP1), которые способствуют отложению ЭЦМ.

Мезенхимальные стволовые (стромальные) клетки (МСК) мигрируют в поврежденную область печени в ответ на взаимодействие CXCR-4 рецептора на их поверхности с фактором роста стромальных клеток (SDF-1). Направленной миграции также способствуют АФК в гепатоцитах через активацию сигнальных путей ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) и JNK1/2 [35, 36].

Митогенное влияние МСК на гепатоциты реализуется посредством продукции HGF (фактор роста гепатоцитов, TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , IL 6. Также есть данные о влиянии EFG (эпидермального фактора роста) и HGF, выделяемых МСК на дифференци-

ровку родоначальных стволовых клеток печени в гепатоциты и холангиоциты, внося тем самым вклад в регенерацию печени [37, 38].

Сложная регуляторная функция МСК включает влияние на фиброгенные клетки. Так, МСК способны подавлять активацию ЗК путем ингибирования экспрессии ими рецепторов TGF- $\beta$  и предотвращать пролиферацию уже активированных ЗК, блокируя их в фазе G0/G1 клеточного цикла посредством синтеза IL 10, HGF, TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 3 [39–40]. Фибролитическая активность МСК опосредована как за счет регуляции продукции MMP и TIMP, так и за счет собственного синтеза [41]. Данные исследований подтверждают участие МСК в стимуляции ангиогенеза в печени путем экспрессии ангиогенных факторов – VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и ангиотензина-1. Действие секреторных продуктов МСК – микровезикул и эндосом, содержащих белки и микро-РНК, на процесс регенерации печени в полной мере сопоставимо с таковым самих мезенхимальных клеток [42]. Исследования на модели лекарственно-индуцированного фиброза печени показали положительный противовоспалительный и антифибротический эффект от введения внеклеточных везикул МСК, заключающийся в повышении уровня противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- $\beta$ 1), коллагеназ (MMP), экспрессии Bcl-2, который является регулятором апоптоза, а также снижение содержания каспаз и экспрессии BAX и генов, кодирующих провоспалительные цитокины (IL 2, TNF- $\alpha$ ) и TIMP [43].

Несмотря на то, что МСК обладают фиброгенным потенциалом, в ряде клинических испытаний доказана их роль в регенерации печени. Так, в экспериментах *in vivo* показан протективный эффект секреторных продуктов МСК на гепатоциты, связанный со снижением уровня микро РНК (mi-RNA 143), приводящий к ингибированию экспрессии проапоптотического гена BAX [44, 45].

### Регенерация печени

Уникальной особенностью печени является ее способность к практически полному восстановлению после повреждения. Классическая хирургическая модель частичной гепатэктомии (резекции ее 2/3), изученная еще в 1931 г. Higgins и Anderson на лабораторных крысах, используется в наши дни как система воспроизведения механизмов регенерации печени. Восстановление первоначальной массы печени спустя 1–2 недели происходит за счет компенсаторной гиперплазии оставшейся ткани [46]. В результате частичной резекции печени происходит гемодинамическая перегрузка, изменение клеточных популяций в виде снижения числа клеток Купфера, а также нарушения их функции [28].

При этом процесс регенерации представляет собой сложный механизм, включающий миграцию, пролиферацию, дифференцировку клеток и ангиогенез. Условно его можно подразделить на 3 этапа: инициации (прайминга), пролиферации и терминации (ингибирования). Фаза инициации в экспериментальной модели частичной резекции длится до 12 ч и запускается выработкой макрофагами TNF- $\alpha$  и IL-6. Данные цитокины способствуют переходу гепатоцитов из состояния покоя (G0) в клеточный цикл (G1). Образование АФК под действием TNF- $\alpha$ , а также активация IL-6 фактора транскрипции STAT3 стимулирует факторы транскрипции, пролиферацию гепатоцитов и ингибирование их апоптоза [47, 48]. Важная роль на этапе инициации отводится IGF, приводящему к миграции и клеточной адгезии. На этапе пролиферации, продолжающемся до 4 суток, гепатоциты синтезируют ДНК (S1), завершают клеточный цикл и повторно выступают в фазу G0. Особую роль в фазу пролиферации занимает ген ингибирования апоптоза Bcl-X1, способствующий увеличению м-РНК, а также факторы роста, потенциально стимулирующие синтез ДНК в гепатоцитах: HGF, TGF- $\alpha$ , IGF, VEGF [49]. Уменьшение про-ростовых и мито-ингибирующих сигналов характеризуют фазу терминации, которая занимает оставшуюся часть восстановительного процесса регенерации с 4-х суток и далее. Морфологически она завершается восстановлением массы и гомеостаза печени [50].

В здоровой печени человека подавляющее большинство гепатоцитов (до 80% и выше) находятся в состоянии покоя [51]. При *остром* повреждении печени, а также при частичной гепатэктомии источниками регенерационного потенциала являются паренхиматозные клетки: гепатоциты и билиарные эпителиальные клетки (холангиоциты) [52]. Согласно проведенным исследованиям по идентификации пула пролиферирующих гепатоцитов, клетки, способные к длительному самообновлению, характеризуются высоким уровнем теломеразной обратной транскриптазы (TERT) или AXIN2 (негативный регулятор сигнального пути Wnt) [53]. Самообновление холангиоцитов опосредовано TET1 (translocation methylcytosine dioxygenase 1) и активацией YAP, запускаемой желчными кислотами.

При *хроническом* повреждении печени различной этиологии большое количество гепатоцитов становится апоптотическими, утрачивая при этом свою регенераторную способность. Таким образом, механизм клеточной пролиферации не в состоянии обеспечить восстановление поврежденной ткани [54].

Перипортальные гепатоциты, экспрессирующие билиарный маркер SOX9+, способствуют регенерации печени в данных обстоятельствах.

Одним из гистопатологических признаков во время хронического повреждения печени является дуктулярная (протоковая) реакция, обусловленная YAP, Notch, FGF7 и другими факторами и заключающаяся в экспансии бипотенциальных клеток билиарного происхождения, которые могут дифференцироваться как в гепатоциты, так и в холангиоциты [55]. Опосредованная YAP активация билиарного маркера SOX9+ в перипортальных гибридных гепатоцитах может способствовать дифференцировке гепатоцитов в холангиоциты. Дифференцировка билиарных клеток в гепатоциты обеспечивается через путь Wnt.

В отличие от острого повреждения, когда макрофаги преимущественно прореставрационно-го фенотипа уничтожают клеточный дебрис, при хроническом поражении происходит изменение соотношения популяций макрофагов в сторону провоспалительных, что, в свою очередь, приводит к активации звездчатых клеток и отложению ЭЦМ. Таким образом, хроническое повреждение печени характеризуется старением гепатоцитов, воспалением и фиброзом.

### Регресс фиброза печени

Помимо устранения повреждающего фактора, для обратного развития фиброза печени требуется ряд условий, таких как: дезактивация миофибробластов или их элиминация, утилизация избыточного ЭЦМ и формирование благоприятного клеточного окружения.

Дезактивация миофибробластов возможна путем старения и апоптоза. Кроме того, приводятся данные о возможной де-дифференцировке активированных ЗК в покоящиеся. В апоптоз активированных ЗК вовлечены несколько механизмов: активация путей, опосредованных рецептором смерти (FAS или TRAIL), caspase 3 и 8, активация проапоптотических белков (p53 и BAX) и NK и NKT-клеток. Однако ЗК способны к экспрессии антиапоптотических генов Bcl-XL и Bfl-1 путем активации транскрипционного фактора NF-κB, что, в свою очередь, формирует резистентность миофибробластов к апоптозу [29]. NK-клетки способны к дезактивации ЗК путем RAE-1 (retinol acid early inducible 1 gene) и TNF-зависимого апоптоза [56].

Роль макрофагов в обратном развитии фиброза печени заключается в фагоцитозе активированных ЗК и синтезе ферментов MMP, разрушающих ЭЦМ. Моноциты, проникающие в поврежденную печень, реализуют свои профибротические функции и фагоцитоз, экспрессируя маркер клеточной поверхности LY6C<sup>hi</sup>. Переход LY6C<sup>hi</sup> в прореставрационный фенотип LY6C<sup>low</sup> способствует ремоделированию фиброза за счет сниженной секреции MMP и апоптоза активированных ЗК, а также регенерации гепатоцитов и сосудов в поврежденной

печени [52]. По мере разрешения воспаления макрофаги LY6C<sup>low</sup> становятся резидентными макрофагами.

Исследования последних лет в экспериментах на мышах показали возможность снижения профиброгенных маркеров фиброза в миофибробластах путем ингибирования mi-RNA-221-3p гепатоцитов, что приводило не только к снижению числа активированных ЗК, регрессу ФП, но и быстрому разрешению депонированного ЭЦМ [57].

В условиях прогрессирования фиброза гепатоцитами, ЗК и синусоидальными клетками вырабатывается VEGF, что стимулирует ангиогенез. Кроме того, имеет место VEGF-опосредованный фибролизис, обусловленный повышением уровня MMP 2,14 [58].

### Заключение

Несмотря на различные механизмы первичного повреждения гепатоцитов и холангиоцитов, механизмы фиброза печени имеют общие паттерны, и прогрессирование фиброза печени поддерживается пролонгированным воспалением. Хроническое повреждение печени ассоциировано со стойкой активацией миофибробластов, вырабатывающих коллаген, а также дисрегуляцией профиброгенных и антифиброгенных механизмов, что реализуется в гиперпродукции ЭЦМ. Несмотря на множественные сложные межклеточные взаимодействия между ЗК, иммунными, эндотелиальными клетками, ЭЦМ, ключевая роль в формировании ФП отводится активации ЗК. Уточнение механизмов активации, трансдифференцировки и дезактивации миофибробластов, роли мезенхимальных стволовых клеток и mi-RNA, цитокинов, хемокинов, факторов роста и их сигнальных путей является наиболее перспективным для понимания патогенетических процессов прогрессирования и резолуции фиброза, регенерации печени и может обеспечить новые терапевтические стратегии для пациентов с фиброзом печени.

### Конфликт интересов

*Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.*

### Литература

1. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015;63 (4): 1038–1039. DOI:10.1016/j.jhep.2015.03.039
2. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020;9(4):875; doi:10.3390/cells9040875.
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.*2019;70:151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Campana L.; Iredale J.P. Regression of Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017;37:1–10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816

5. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:7312–7324. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
6. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1090–1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025
7. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
8. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3104. doi:10.3390/ijms19103104
9. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1135–1143. doi:10.1084/jem.20042614
10. Li J., Wang F.-P., She W.-M. et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2014, 21, 129–140. DOI:10.1111/jvh.12152
11. Li J., Zeng C., Zheng B., Liu C. et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci.* 2018, 132, 1645–1667. DOI:10.1042/CS20180177
12. Huebener P., Pradere J.-P., Hernandez C. et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 539–550. DOI:10.1172/JCI76887
13. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018, 155, 282–302 e288. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031
14. Chiappini F., Coilly A., Kadar H. et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.* 2017, 7, 46658. DOI:10.1038/srep46658
15. Cazanave S.C., Wang X., Zhou H. et al. Degradation of Keap1 activates BH3-only proteins Bim and PUMA during hepatocyte lipoapoptosis. *Cell Death Differ.* 2014, 21, 1303–1312.
16. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898
17. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6):7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
18. Ramachandran P., Pellicoro A., Vernon M.A. et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 3186–3195. DOI:10.1073/pnas.1119964109
19. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 958–969. DOI:10.1038/nri2448
20. Duffield J.S., Forbes S.J., Constandinou C.M. et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 56–65. DOI:10.1172/JCI22675
21. Seki E., Minicis S.d., Inokuchi S. et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009, 50, 185–197. DOI: 10.1002/hep.22952
22. Sahin H., Trautwein C., Wasmuth H.E. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 682–690. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.168
23. Фисенко, А.П. Молекулярная диагностика фиброза при диффузных болезнях печени / А.П. Фисенко, И.Е. Смирнов // Российский педиатрический журнал. — 2019. — № 22 (2). — С. 106–115.
24. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23):7260-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
25. Fabregat I., Moreno-Cáceres J., Sánchez A. et al. TGF- $\beta$  signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016, 283, 2219–2232. DOI: 10.1111/febs.13665
26. Цыркунов, В.М. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В.М. Цыркунов, В.П. Андреев, Р.И. Кравчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — № 4. — С. 90–99.
27. Friedman S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.* 2008, 88, 125–172. DOI: 10.1152/physrev.00013.2007
28. Налобин, Д.С. Регенеративные способности печени млекопитающих / Д.С. Налобин, С.И. Алипкина, М.С. Краснов // Успехи современной биологии. — 2016. — № 136 (1). — С. 13–24.
29. Киселева, Т. Молекулярные и клеточные механизмы фиброза печени и его регресс / Т. Киселева, Д. Бренер // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2021. — № 18. — С. 151–166.
30. Кулебина, Е.А. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления / Е.А. Кулебина, А.Н. Сурков // *Педиатрия.* — 2019. — №98(6). — С. 166–170.
31. Лебедева, Е.И. Клеточно-молекулярные механизмы фиброгенеза печени / Е.И. Лебедева, О.Д. Мяделец // *Гепатология и гастроэнтерология.* — 2019. — № 3 (2). — С. 119–126.
32. Chu A.S., Diaz R., Hui, J.-J. et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011, 53, 1685–1695. DOI:10.1002/hep.24206
33. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2017;121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Полухина, А.В. Фиброгенез печени при HCV-инфекции: современный взгляд на проблему / А.В. Полухина, Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер // *Высокотехнологическая медицина.* — 2018. — №4. — С. — 21–29.
35. Novo E., Busletta C., Bonzo L.V. et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J. Hepatol.* 2011; 54(5):964–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.022
36. Lee S.M., Lee S.D., Wang S.Z. et al. Effect of mesenchymal stem cell in liver regeneration and clinical applications. *Hepatology Res* 2021;7:53. doi.org/10.20517/2394-5079.2021.07
37. Eom Y.W., Shim K.Y., Baik S.K. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30(5):580–589. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580
38. Wu H.H., Lee O.K. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):117.
39. Park M., Kim Y.H., Woo S.Y. et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci. Rep.* 2015;5:8616.
40. Sun X.E., Zhang X.Q., Liu M.M. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway of hepatic stellate. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(3):8744–8754. doi:10.12659/MSM.916428
41. Luo X.Y., Meng X.J., Cao D.C. et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):16.

42. Mardpour S., Hassani S.N., Mardpour S. et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(12):9330–9344. DOI: 10.1002/jcp.26413
43. Паюшина, О.В. Регуляторное влияние мезенхимальных стромальных клеток на развитие фиброза печени: клеточно-молекулярные механизмы и перспективы клинического применения / О.В. Паюшина, Д.А. Цомартова, Е.В. Черешнева // Журнал общей биологии. — 2020. — № 81 (2). — С. 83–95.
44. Xu X., Li D., Li X. et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium alleviates oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide via regulating miR143 and its target protein in hepatocytes. *BMC Immunol.* 2017;18(1): 51.
45. Hirata M., Ishigami M., Matsushita Y. et al. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(10):1416–1424. doi: 10.5966/sctm.2015-0353
46. Лызи́ков, А.Н. Механизмы регенерации печени в норме и при патологии. / А.Н. Лызи́ков // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 1 (43). — С. 4–9.
47. Mao S.A., Glorioso J.M., Nyberg S.L. Liver regeneration. *Transl Res.* 2014 Apr; 163(4):352–362. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.005>.
48. Плеханов, А.Н. Регенерация печени: решенные и проблемные вопросы (сообщение 1) / А.Н. Плеханов, А.И. Товарищнов // Хирургия. Журнал им.Н.И.Пирогова. — 2020. — № 11. — С. — 101–106.
49. Binatti E., Gerussi A., Barisani D., Invernizzi P. The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23, 6649. <https://doi.org/10.3390/ijms23126649>.
50. Глухов, А.А. Влияние экспрессии факторов роста на процесс регенерации печени / А.А. Глухов, А.Ю. Лаптиёва, А.П. Остроушко // Сибирское медицинское обозрение. — 2022. — №1. — С. 15-22.
51. Chen, F. et al. Broad distribution of hepatocyte proliferation in liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell.* 26, 27–33 (2020). DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.001
52. Campana L., Esser H., Huch M. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 22, 608–624 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373>.
53. Sun T. et al. AXIN2+ pericentral hepatocytes have limited contributions to liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell.* 26, 97–107 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.011>
54. Forbes S. J., Newsome P. N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13,473–485(2016). DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97
55. Tarlow B.D., Pelz C., Naugler W.E. et al. Bipotential adult liver progenitors are derived from chronically injured mature hepatocytes. *Cell Stem Cell.* 2014 Nov 6;15(5):605-18. doi: 10.1016/j.stem.2014.09.008.
56. Kiseleva Ya.V., Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., et al. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617.
57. Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A. et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis. *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):722-734. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016.
58. Kantari-Mimoun C., Krzywinska E., Castells M. et al. Boosting the hypoxic response in myeloid cells accelerates resolution of fibrosis and regeneration of the liver in mice. *Oncotarget.* 2017 Feb 28;8(9):15085-15100. doi: 10.18632/oncotarget.14749.

## References

1. Tacke F., Trautwein C. Mechanisms of liver fibrosis resolution. *J. Hepatol.* 2015;63 (4): 1038–1039. DOI:10.1016/j.jhep.2015.03.039
2. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* 2020;9(4):875; doi:10.3390/cells9040875.
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70:151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Campana L.; Iredale J.P. Regression of Liver Fibrosis. *Semin. Liver Dis.* 2017;37:1–10. DOI: 10.1055/s-0036-1597816
5. Zhou W.C., Zhang Q.B., Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:7312–7324. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312
6. Tacke F., Zimmermann H.W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J. Hepatol.* 2014; 60: 1090–1096. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025
7. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017;16:7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
8. Mihm S. Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Molecular Triggers for Sterile Inflammation in the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3104. doi:10.3390/ijms19103104
9. Tsung A., Sahai R., Tanaka H. et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J. Exp. Med.* 2005, 201, 1135–1143. doi:10.1084/jem.20042614
10. Li J., Wang F.-P., She W.-M. et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B. *J. Viral Hepat.* 2014, 21, 129–140. DOI:10.1111/jvh.12152
11. Li J., Zeng C., Zheng B., Liu C. et al. HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clin. Sci.* 2018, 132, 1645–1667. DOI:10.1042/CS20180177
12. Huebener P., Pradere J.-P., Hernandez C. et al. The HMGB1/RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 539–550. DOI:10.1172/JCI76887
13. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2018, 155, 282–302 e288. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031
14. Chiappini F., Coilly A., Kadar H. et al. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.* 2017, 7, 46658. DOI:10.1038/srep46658
15. Cazanave S.C., Wang X., Zhou H. et al. Degradation of Keap1 activates BH3-only proteins Bim and PUMA during hepatocyte lipoapoptosis. *Cell Death Differ.* 2014, 21, 1303–1312.
16. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 2006, 116, 3015–3025. DOI: 10.1172/JCI28898
17. Ying H.Z., Chen Q., Zhang W.Y. et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(6):7879–7889. DOI:10.3892/mmr.2017.7641
18. Ramachandran P., Pellicoro A., Vernon M.A. et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 3186–3195. DOI:10.1073/pnas.1119964109
19. Mosser D.M., Edwards J.P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 2008, 8, 958–969. DOI:10.1038/nri2448

20. Duffield J.S., Forbes S.J., Constandinou C.M. et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair. *J. Clin. Invest.* 2005, 115, 56–65. DOI:10.1172/JCI22675
21. Seki E., Minicis S.d., Inokuchi S. et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2009, 50, 185–197. DOI: 10.1002/hep.22952
22. Sahin H., Trautwein C., Wasmuth H.E. Functional role of chemokines in liver disease models. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010, 7, 682–690. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.168
23. Fisenko A.P. Molekulyarnaya diagnostika fibroza pri diffuznyx boleznyax pecheni / A.P. Fisenko, I.E. Smirnov // Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2019. – №22(2). – С. 106-115. (In Russ.).
24. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(23):7260-7276. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7260.
25. Fabregat I., Moreno-Càceres J., Sánchez A. et al. TGF- $\beta$  signalling and liver disease. *FEBS J.* 2016, 283, 2219–2232. DOI: 10.1111/febs.13665
26. Cyrkunov V.M. Klinicheskaya citologiya pecheni: zvezdchaty'e kletki Ito / V.M. Cyrkunov, V.P. Andreev, R.I. Kravchuk // Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvenno-go medicinskogo universiteta. – 2016. – №4. – С. 90-99. (In Russ.).
27. Friedman S.L. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol. Rev.* 2008, 88, 125–172. DOI: 10.1152/physrev.00013.2007
28. Nalobin D.S. Regenerativny'e sposobnosti pecheni mlekopitayushhix / D.S.Nalobin, S.I.Alipkina, M.S.Krasnov // Uspehi sovremennoj biologii. – 2016. – № 136(1). – С. 13-24. (In Russ.).
29. Kiseleva T. Molekulyarny'e i kletochny'e mexanizmy' fibroza pecheni i ego reg-ress / T.Kiseleva, D.Brener // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2021. – №18. – С. 151–166. (In Russ.). doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7
30. Kulebina E.A. Mexanizmy' formirovaniya fibroza pecheni: sovremenny'e pred-stavleniya / E.A.Kulebina, A.N.Surkov // Pediatriya. – 2019. – №98(6). – С. 166–170. (In Russ.).
31. Lebedeva E.I. Kletochno-molekulyarny'e mexanizmy' fibrogeneza pecheni / E.I.Lebedeva, O.D.Myadelec // Gepatologiya i gastroe'nterologiya. – 2019. – №3(2). – С. 119-126. (In Russ.). doi: 10.25298/2616-5546-2019-3-2-119-12
32. Chu A.S., Diaz R., Hui, J.-J. et al. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2011, 53, 1685–1695. DOI:10.1002/hep.24206
33. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017;121:27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Poluxina A.V. Fibrogenez pecheni pri HCV-infekcii: sovremennyj vzglyad na problemu / A.V.Poluxina, E.V.Vinniczskaya, Yu.G.Sandler // Vy'sokoteknologichnaya medicina. – 2018. – №4. – С. – 21-29. (In Russ.).
35. Novo E., Busletta C., Bonzo L.V. et al. Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells. *J. Hepatol.* 2011; 54(5):964–974. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.09.022
36. Lee S.M., Lee S.D., Wang S.Z. et al. Effect of mesenchymal stem cell in liver regeneration and clinical applications. *Hepatology Res* 2021;7:53.doi.org/10.20517/2394-5079.2021.07
37. Eom Y.W., Shim K.Y., Baik S.K. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis. *Korean J. Intern. Med.* 2015;30(5):580–589. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.5.580
38. Wu H.H., Lee O.K. Exosomes from mesenchymal stem cells induce the conversion of hepatocytes into progenitor oval cells. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):117.
39. Park M., Kim Y.H., Woo S.Y. et al. Tonsil-derived mesenchymal stem cells ameliorate CCl4-induced liver fibrosis in mice via autophagy activation. *Sci. Rep.* 2015;5:8616.
40. Sun X.E., Zhang X.Q., Liu M.M. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway of hepatic stellate. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(3):8744–8754. doi:10.12659/MSM.916428
41. Luo X.Y., Meng X.J., Cao D.C. et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells attenuates liver fibrosis in mice by regulating macrophage subtypes. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):16.
42. Mardpour S., Hassani S.N., Mardpour S. et al. Extracellular vesicles derived from human embryonic stem cell-MSCs ameliorate cirrhosis in thioacetamide-induced chronic liver injury. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(12):9330–9344. DOI: 10.1002/jcp.26413
43. Payushina O.V. Regulyatornoe vliyanie mezenximal'ny'x stromal'ny'x kletok na razvitie fibroza pecheni: kletochno-molekulyarny'e mexanizmy' i perspektivy' klinicheskogo primeneniya / O.V.Payushina, D.A.Czomartova, E.V.Chershneva // Zhurnal obshhej biologii. – 2020. – №81(2). – С. 83-95. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0044459620020062
44. Xu X., Li D., Li X. et al. Mesenchymal stem cell conditioned medium alleviates oxidative stress injury induced by hydrogen peroxide via regulating miR143 and its target protein in hepatocytes. *BMC Immunol.* 2017;18(1):51.
45. Hirata M., Ishigami M., Matsushita Y. et al. Multifaceted therapeutic benefits of factors derived from dental pulp stem cells for mouse liver fibrosis. *Stem Cells Transl. Med.* 2016;5(10):1416–1424.doi: 10.5966/sctm.2015-0353
46. Ly'zиков A. N. Mexanizmy' regeneracii pecheni v norme i pri patologii. / A.N.Ly'zиков // Problemy' zdorov'ya i e'kologii. – 2015. – № 1(43). – С. 4-9. (In Russ.).
47. Mao S.A., Glorioso J.M., Nyberg S.L. Liver regeneration. *Transl Res.* 2014 Apr; 163(4):352–362.https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.01.005.
48. Plexanov A.N. Regeneraciya pecheni: reshenny'e i problemny'e voprosy' (soobshhe-nie 1) / A.N.Plexanov, A.I.Tovarishhnov // Xirurgiya. Zhurnal im.N.I.Pirogova. – 2020. – №11. – С. – 101-106. (In Russ.).
49. Binatti E., Gerussi A., Barisani D., Invernizzi P. The Role of Macrophages in Liver Fibrosis: New Therapeutic Opportunities. *Int. J. Mol. Sci.* 2022,23, 6649. https://doi.org/10.3390/ijms23126649.
50. Gluxov A.A. Vliyanie e'kspressii faktorov rosta na process regeneracii pecheni / A.A.Gluxov, A.Yu.Laptiyova, A.P.Ostroushko // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. – 2022. – №1. – С. – 15-22. (In Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2022-1-15-22
51. Chen, F. et al. Broad distribution of hepatocyte proliferation in liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell*.26, 27–33 (2020). DOI: 10.1016/j.stem.2019.11.001
52. Campana L., Esser H., Huch M. Liver regeneration and inflammation: from fundamental science to clinical applications. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 22, 608–624 (2021). https://doi.org/10.1038/s41580-021-00373.
53. Sun T. et al. AXIN2+ pericentral hepatocytes have limited contributions to liver homeostasis and regeneration. *Cell Stem Cell*.26, 97–107 (2020). https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.10.011
54. Forbes S. J., Newsome P. N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application. *Nat. Rev. Gastroenterol.Hepatol.*13,473–485(2016). DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97
55. Tarlow B.D., Pelz C., Naugler W.E. et al. Bipotential adult liver progenitors are derived from chronically injured mature hepatocytes. *Cell Stem Cell.* 2014 Nov 6;15(5):605-18. doi: 10.1016/j.stem.2014.09.008.

56. Kiseleva Ya.V., Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., et al. Molecular factors associated with regression of liver fibrosis of alcoholic etiology. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 204–208. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200617.

57. Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A. et al. Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fi-

bro sis. *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):722-734. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.016.

58. Kantari-Mimoun C., Krzywinska E., Castells M. et al. Boosting the hypoxic response in myeloid cells accelerates resolution of fibrosis and regeneration of the liver in mice. *Oncotarget*. 2017 Feb 28;8(9):15085-15100. doi: 10.18632/oncotarget.14749.

---

*Авторский коллектив:*

*Ефремова Наталья Александровна* — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-16, + 7-921-334-50-14, e-mail: efremova\_na@list.ru

*Грешнякова Вера Александровна* — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: veramamayeva@gmail.com

*Горячева Лариса Георгиевна* — руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела вирусных гепатитов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; e-mail: goriacheva@list.ru



## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИОННОЙ МОДЕЛИ

Е.А. Козырев<sup>1</sup>, С.Г. Григорьев<sup>1,2,3</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1,2</sup>, А.В. Орлов<sup>4</sup>, Э.А. Мартенс<sup>1,4</sup>,  
Е.В. Никитина<sup>1</sup>, Е.В. Александрова<sup>1</sup>, Н.В. Марченко<sup>1</sup>, Д.Ю. Новокшонов<sup>1</sup>, Е.Д. Орлова<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Differential diagnosis of viral and bacterial community-acquired pneumonia in children using logistic regression

E.A. Kozuyev<sup>1</sup>, S.G. Grigor'ev<sup>1,2,3</sup>, I.V. Babachenko<sup>1,2</sup>, A.V. Orlov<sup>4</sup>, E.A. Martens<sup>1,4</sup>, E.V. Nikitina<sup>1</sup>, E.V. Aleksandrova<sup>1</sup>, N.V. Marchenko<sup>1</sup>, D.Yu. Novokshonov<sup>1</sup>, E.D. Orlova<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

#### Резюме

**Цель:** разработать логистическую регрессионную модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное исследование клинико-лабораторных особенностей внебольничной пневмонии у 130 детей. Для этиологической верификации использовался алгоритм с применением бактериологического, молекулярно-генетического, серологического методов диагностики (материал – отделяемое из носоглотки, кровь). Выделено две этиологические группы внебольничной пневмонии: вирусная (n=76), бактериальная (n=44). Для создания модели дифференциальной диагностики применялся метод бинарной логистической регрессии. В качестве потенциальных предикторов этиологии внебольничной пневмонии в обучающую матрицу вошли анамнестические, клинические, лабораторные (клинический анализ крови), инструментальные (рентгенограмма органов грудной клетки) данные. Качество построенной регрессионной модели оценивалось на тестовой выборке из 42 детей с внебольничной пневмонией.

**Результаты.** Построена статистически значимая (p<0,001) регрессионная модель, которая имеет вид:  $y = \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5) / (1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5))$ , где y – вероятность бактериальной внебольничной пневмонии у детей, X1 – бронхообструктивный синдром (нет – 0, есть – 1), X2 – возраст (<4,5 лет – 0, ≥4,5 лет – 1), X3 – абсолютное количество нейтрофилов (ANC, \*10<sup>9</sup> клеток/л), X4 – относительное количество палочкоядерных нейтрофилов (Band, %), X5 – ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW, %).

#### Abstract

**Purpose:** to develop a logistic regression model for early differential diagnosis of viral and bacterial community-acquired pneumonia in children.

**Materials and methods.** A prospective study of the clinical and laboratory features of community-acquired pneumonia (CAP) was carried out in 130 children. A complex approach using bacteriological, molecular genetic, serological diagnostic methods (material – nasopharyngeal swabs, pleural effusion, blood) was used to establish the etiology of CAP. Two etiological groups of CAP were distinguished: viral (n=76), bacterial (n=44). The binary logistic regression method was used to create a differential diagnosis model. Potential predictors of CAP etiology were anamnestic, clinical, laboratory (complete blood count), instrumental (chest x-ray) data. The quality of the constructed regression model was evaluated on a validation set of 42 children with CAP.

**Results.** A statistically significant (p<0.001) regression model was created, which looks like:  $y = \exp(2.04 - 2.87 \times X1 + 2.2 \times X2 + 0.13 \times X3 + 0.12 \times X4 - 0.44 \times X5) / (1 + \exp(2.04 - 2.87 \times X1 + 2.2 \times X2 + 0.13 \times X3 + 0.12 \times X4 - 0.44 \times X5))$ , where "y" is the probability of bacterial CAP in children, X1 – broncho-obstructive syndrome (BOS; no – 0, yes – 1), X2 – age (<4.5 years – 0, ≥4.5 years – 1), X3 – absolute neutrophil count (ANC, \*10<sup>9</sup> cells/l), X4 – relative band count (Band, %), X5 – platelet distribution width (PDW, %). At y≥0.31, bacterial CAP is diagnosed with sensitivity of 81.8% and specificity of 81.6%, at y<0.31 viral CAP is diagnosed. Proposed predictors are widely available in clinical practice, which makes it possible to apply the method in outpatient and inpatient settings. The regression model confirmed the high classificatory ability using cross-validation.

При  $y \geq 0,31$  диагностируется бактериальная внебольничная пневмония с чувствительностью 81,8 %, специфичностью 81,6 %; при  $y < 0,31$  — вирусная внебольничная пневмония. Используемые предикторы являются широкодоступными в клинической практике, что обуславливает возможность применения способа в поликлиниках и приемных отделениях стационаров. В кросс-проверке регрессионная модель подтвердила высокую классификационную способность.

**Заключение.** Регрессионная модель, разработанная на основе комплекса клинических (возраст, БОС) и лабораторных признаков (ANC, Band, PDW), обладая высокой статистической значимостью ( $p < 0,001$ ) и достаточной диагностической способностью (84,2 %), может применяться для ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной внебольничной пневмонии у детей на различных уровнях оказания помощи.

**Ключевые слова:** этиология пневмонии, дети, дифференциальная диагностика, бинарная логистическая регрессия.

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является основной инфекционной причиной смертности детей во всем мире. Ежегодно на долю ВП приходится более 138 млн новых случаев заболевания и почти 1 млн летальных исходов, наблюдающихся преимущественно в возрастной когорте детей младше 5 лет [1]. В Российской Федерации в 2019 г. заболеваемость внебольничной пневмонией составила 518,9/100 тыс. населения, при этом в педиатрической популяции она была почти в 2 раза больше — 977,5/100 тыс. детей. Пандемия новой коронавирусной инфекции подчеркнула актуальность проблемы ВП. Отмечен рост показателей заболеваемости (2020 г. — 1856,2/100 тыс., 2021 г. — 1148,43/100 тыс.) с наибольшими значениями у детей раннего возраста (2020 г. — 1075,85/100 тыс. у детей до 1 года, 2021 г. — 1337,49/100 тыс. у детей в возрасте 1 — 2 лет).

Изменилась этиологическая структура внебольничной пневмонии за счет возрастания доли вирусных ВП, которые в 2021 г. внесли наибольший вклад в этиологическую структуру лабораторно подтвержденных случаев ВП [2, 3]. Поскольку пневмония является острым инфекционным заболеванием, знание этиологии является принципиально важным для эффективной терапии и профилактики. Основными возбудителями ВП у детей являются бактерии и вирусы; последние могут обуславливать до 80% всех случаев ВП у детей до 5 лет [4]. Дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной ВП затруднена в связи с инвазивностью получения биоматериала из нижних дыхательных путей и сложностью оценки патогенетической значимости выделенных патогенов. Имеющиеся в клинической практике лаборатор-

**Conclusion.** The regression model based on a complex of clinical (age, BOS) and laboratory signs (ANC, Band, PDW) has high statistical significance ( $p < 0.001$ ) and excellent diagnostic ability (84.2 %) and can be used for early differential diagnosis viral and bacterial pediatric CAP in different health care settings.

**Key words:** etiology, pediatric pneumonia, differential diagnosis, binary logistic regression.

ные и инструментальные методы диагностики не позволяют надежно дифференцировать этиологию ВП у детей, что приводит к чрезмерному использованию антибиотиков при вирусной пневмонии и способствует развитию антибиотикорезистентности. В то же время регулярно выявляются случаи поздней диагностики бактериальной ВП, которые ассоциированы с высоким риском развития осложнений [1, 5, 6]. Большинство описанных в литературе прогностических моделей по дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной этиологии ВП имеют ряд недостатков: возрастные ограничения в использовании метода [7], недостаточные показатели диагностической ценности [8] или использование в качестве предикторов дорогостоящих и малодоступных лабораторных биомаркеров [9, 10], что препятствует внедрению данных моделей в клиническую практику. В связи с этим представляется актуальной разработка простого и доступного для широкого применения способа дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей.

Известны различные методы многомерного статистического анализа, которые позволяют моделировать сложные медицинские системы и проводить математически обоснованный количественный анализ согласно принципам доказательной медицины. Одним из современных методов для решения задач классификации в случае дихотомического характера показателя-отклика и оценки степени влияния на него показателей-предикторов является бинарная логистическая регрессия [11]. Подход на основе логистических моделей обладает преимуществами по сравнению с широко используемым дискриминантным анализом. Логистическая регрессия менее требовательна к необходимости нормального распределения

независимых переменных и отсутствия между ними сильных корреляций (коллинеарность), что позволяет более широко использовать ее в биомедицинских исследованиях [12]. Важное преимущество логистической регрессии заключается в возможности преобразования регрессионного коэффициента ( $B_i$ ) в отношение шансов ( $\text{Exp}(B_i)$ ), которое количественно показывает, как конкретный предиктор изменяет шансы наступления одного из двух заданных состояний показателя-отклика; в медицине это позволяет выявлять значимые факторы риска заболевания и прогнозировать его исход [13]. Для повышения дискриминационной способности построенной логистической модели дополнительно возможно применение ROC-анализа, который позволяет выбрать точку отсечения (порог) в значениях бинарной логистической функции с оптимальным соотношением чувствительности ( $Se$ ) и специфичности ( $Sp$ ), а также оценить качество модели по значению AUC (площадь под кривой ROC) [14].

**Цель исследования** — разработать логистическую регрессионную модель ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей с использованием широкодоступных в клинической практике клинико-лабораторных показателей.

**Материалы и методы исследования**

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и Детской городской больницы Святой Ольги в период с 01.01.2021 г. по 28.06.2022 г. было проведено проспективное, открытое, наблюдательное, многоцентровое исследование клинико-этиологических особенностей внебольничной пневмонии у детей. Проведено клиническое наблюдение 130 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес. с рентгено-

логически подтвержденной ВП и длительностью антибактериальной терапии на момент поступления в стационар менее 48 ч. При поступлении пациента в стационар проводились: сбор анамнеза, физикальный осмотр, термометрия, пульсоксиметрия, клинический анализ крови (гематологический анализатор Sysmex XP-300, Япония) с подсчетом лейкоцитарной формулы, определение уровня С-реактивного белка (CRP) сыворотки (анализатор Taurus, Instrumentation Laboratory, Италия; реагенты фирмы «Вектор-Бест», Россия и BioSystems, Испания), рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в 2 проекциях. Комплексное микробиологическое обследование включало: бактериологическое исследование мазков из носоглотки на флору; идентификацию в носоглотке ДНК *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, РНК вирусов гриппа А (H1N1, H2N3), гриппа В, респираторно-синцитиальных вирусов (RSV), вирусов парагриппа (HPIV) 1 – 4 типов, метапневмовирусов (HMPV), сезонных коронавирусов (CoV), риновирусов (RV), ДНК аденовирусов (AdV) и бокавирусов (BoV) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); исследование крови на ДНК *S. pneumoniae* методом ПЦР; серологическую диагностику *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* (определение в сыворотке крови специфических антител класса IgM).

Все случаи ВП были разделены на бактериальные ( $n = 44$ ), вирусные ( $n = 42$ ), атипичные бактериальные ( $n = 10$ ) и неуточненные ( $n = 34$ ) в соответствии с алгоритмом этиологической диагностики, предложенным S.A. Rhedin et al. (2019) [15], с некоторыми модификациями (рис. 1).

Для создания математической модели дифференциальной диагностики была проведена дальнейшая классификация пациентов с выделением 2 групп, принципиальным различием между которыми являлась необходимость незамедлитель-



Рис. 1. Алгоритм этиологической диагностики ВП по S.A. Rhedin et al. (2019) с модификациями

ной антибактериальной терапии. В первую группу вошли дети с бактериальной ВП ( $n = 44$ ), которым требовалось незамедлительное назначение антибиотика. Вторую группу вирусной пневмонии составили 76 детей, которые, согласно алгоритму, переносили ВП вирусной ( $n = 42$ ) или неуточненной ( $n = 34$ ) этиологии. Предпосылками к объединению данных этиологических групп являлись отсутствие между ними статистически значимых различий всех изучаемых клинико-лабораторных показателей (возраста, пола, частоты регистрации определенных симптомов и синдромов, показателей гемограммы, CRP сыворотки и др.), а также возможность выжидательной терапевтической тактики в течение суток без назначения антибиотика до получения результатов расширенного лабораторного обследования. Атипичные ВП составили малую долю ( $n = 10$ , 7,7%) в структуре ВП у детей и не учитывались при построении прогностической модели.

Для создания модели дифференциальной диагностики применялся метод бинарной логистической регрессии с использованием аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 20.0) для Windows. В качестве переменной отклика рассматривалась бинарная переменная, где 0 – вирусная этиология ВП (отрицательное событие), 1 – бактериальная ВП (положительное событие). В качестве потенциальных предикторов этиологии ВП в исходную обучающую матрицу было включено 68 признаков. Из анамнестических данных анализировались пол, возраст, длительность заболевания, кашель и лихорадка на момент госпитализации, наличие ринореи, одышки, «двухволновой» лихорадки, вакцинации против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа b, гриппа, фенотип кашля (влажный, сухой) и наличие сопутствующих заболеваний. При физикальном обследовании оценивались температура тела, показатель сатурации крови ( $SpO_2$ ), наличие синдромов ринита, бронхиальной обструкции (БОС), дыхательной недостаточности (ДН), аускультативного и перкуторного синдрома локальных изменений в легких и др. Категориальными являлись переменные «Тип дыхания» (везикулярное/жесткое/ослабленное/бронхиальное) и «дополнительные патологические шумы» (крепитация/влажные мелко-/среднепузырчатые/сухие жужжащие и другие хрипы), которые программой IBM SPSS Statistics автоматически были преобразованы в несколько дихотомических признаков (тип контрастирования «Отклонения»). БОС диагностировался при наличии возраст-зависимого тахипноэ с экспираторной одышкой и выслушивании жесткого дыхания с удлинненным выдохом и/или двусторонних сухих свистящих, жужжащих хрипов. Некоторые количественные переменные были дополнительно

преобразованы в порядковые в соответствии с их логическим значением. Так, учитывая возрастание доли бактериальных ВП у детей старше 3 лет, возрастная фактор анализировался с различными пороговыми значениями – 2,5 / 3 / 3,5 / 4 / 4,5 / 5 лет; возраст пациента < данных значений обозначался как «0»,  $\geq$  данных значений – как «1». Гематологические данные включали автоматизированные показатели клинического анализа крови (количество лейкоцитов (WBC), тромбоцитов (PLT), средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), коэффициент крупных тромбоцитов (P-LCR), скорость оседания эритроцитов (ESR), абсолютные количества нейтрофилов (ANC) и лимфоцитов (ALC)) и данные лейкоцитарной формулы (Seg – сегментоядерные нейтрофилы, Band – палочкоядерные нейтрофилы, Eos – эозинофилы, Bas – базофилы, Lym – лимфоциты, Myel – миелоциты, Met – метамиелоциты, Plasm – плазматические клетки). CRP сыворотки не изучался в качестве ковариаты в прогностической модели, поскольку входил в исходный алгоритм этиологической диагностики ВП. Из инструментальных данных в анализ вошли: тип инфильтрации легочной ткани – альвеолярный, очаговый, интерстициальный (категориальная переменная); характер поражения легких (одно-, двустороннее); количество вовлеченных сегментов; наличие «затенения» плевральных синусов.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методом пошагового включения предикторов на основании функции правдоподобия для выявления минимального набора предикторов, комплексная оценка которых обеспечивала наилучшую дискриминационную способность модели. На каждом шаге значение вероятности для включения в модель составляло 0,05, для исключения из модели – 0,1. Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия  $\chi^2$  – при значении  $p \leq 0,05$  нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Проверка значимости подобранных коэффициентов проводилась при помощи статистики Вальда. Качество приближения регрессионной модели описывалось функцией правдоподобия, мера определенности – по коэффициентам  $R^2$  Кокса и Шелла,  $R^2$  Нэйджелкерка. Общая оценка согласия модели производилась с использованием теста Хосмера – Лемешова. Диагностические показатели и прогностическая сила регрессионной модели оценивались с помощью построения ROC-кривой с оценкой AUC. При всех видах статистического анализа использовалось критическое значение уровня значимости  $p \leq 0,05$  [11, 12, 16].

Качество построенной регрессионной модели в осуществлении задачи классификации оценивалось в кросс-проверке на тестовой (контрольной)

выборке детей с ВП. В тестовое множество отобрали всех детей с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией ( $n = 42$ ), которые поступили в клинику ДНКЦИБ в период с января 2018 г. по январь 2020 г. При ретроспективном анализе медицинских карт создали электронную базу данных, включающую клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные данные каждого пациента. Для классификации ВП по этиологии применялся подход, аналогичный используемому при создании логистической регрессионной модели. В результате все случаи внебольничной пневмонии были классифицированы на 2 группы: бактериальная ВП ( $n = 10$ ) и вирусная ВП ( $n = 30$ ). Случаи атипичной бактериальной ВП ( $n = 2$ ) из анализа были исключены.

### Результаты исследования и обсуждение

На основании анализа клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов обучающей выборки ( $n = 120$ ) была построена статистически значимая регрессионная модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей, которая имеет вид:

$$y = \frac{\exp(2,04 - 2,87 \times X_1 + 2,2 \times X_2 + 0,13 \times X_3 + 0,12 \times X_4 - 0,44 \times X_5)}{1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X_1 + 2,2 \times X_2 + 0,13 \times X_3 + 0,12 \times X_4 - 0,44 \times X_5)}$$

где  $y$  – вероятность бактериальной ВП у детей,  $X_1$  – БОС (нет – 0, есть – 1),  $X_2$  – возраст (<4,5

лет – 0,  $\geq 4,5$  лет – 1),  $X_3$  – ANC ( $\times 10^9$  клеток/л),  $X_4$  – Band (%),  $X_5$  – PDW (%).

Процесс построения модели состоял из 5 этапов (шагов), на каждом из которых был отобран наиболее значимый предиктор, после чего анализ был остановлен. Добавление переменных на шестом и последующем шагах было избыточным и не улучшало качество модели. Введение независимых переменных в регрессионную модель осуществлялось в следующем порядке: ANC, возраст, БОС, Band, PDW. В результате классификационная способность регрессионной модели улучшилась на 15% – с 69,2% на первом шаге до 84,2% на заключительном этапе. Итоговая классификационная способность построенной модели представлена в таблице 1.

Представленная классификация исходов получена при пороговом значении  $y = 0,5$ , которое используется программой по умолчанию. Таким образом, при  $y > 0,5$  прогнозируется бактериальная этиология ВП с Se 77,3% (из 44 больных безошибочно определены 34), при  $y \leq 0,5$  – вирусная с Se 88,2% (из 76 больных безошибочно определены 67).

В таблице 2 представлена итоговая характеристика независимых переменных логистической регрессионной модели.

Регрессионные коэффициенты  $B_i$  необходимы для построения уравнения логистической регрес-

Таблица 1

Таблица классификации обучающей информации по модели

Группы наблюдения	% корректных прогнозов	Группы прогноза	
		Вирусная ВП	Бактериальная ВП
Вирусная ВП	88,2	67	9
Бактериальная ВП	77,3	10	34
Общий % корректных прогнозов: 84,2			

Таблица 2

Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей

№ п/п	Наименования и градации предикторов	Коды	Коэффициенты модели ( $B_i$ )	Статистические ошибки ( $S_i$ )	Критерии Вальда ( $W_i$ )	Уровень значимости ( $p$ )	Отношение шансов (95% ДИ*)
1	БОС: нет – 0; есть – 1.	X1	-2,87	0,86	11,06	0,001	0,57 (0,01 – 0,31)
2	Возраст: <4,5 лет – 0 $\geq 4,5$ лет – 1	X2	2,20	0,59	13,76	<0,001	9,01 (2,82 – 28,79)
3	ANC, $\times 10^9$ клеток/л	X3	0,13	0,05	7,86	0,005	1,14 (1,04 – 1,25)
4	Band,%	X4	0,12	0,04	8,38	0,004	1,12 (1,04 – 1,22)
5	PDW,%	X5	-0,44	0,18	5,55	0,019	0,65 (0,45 – 0,93)
6	Константа	–	2,04	2,02	1,01	0,03	

\* 95% доверительный интервал.

сии. Коэффициент  $\exp(B_i)$  или отношение шансов показывает, во сколько раз изменяются шансы возникновения положительного события (бактериальная ВП) при изменении значения соответствующего предиктора на единицу [12, 17]. Таким образом, наиболее значимым положительным предиктором бактериальной ВП являлся возраст пациента  $\geq 4,5$  лет – в этом случае вероятность бактериальной этиологии заболевания возрастала в 9 раз. В меньшей степени повышали вероятность бактериальной ВП количественные показатели ANC (в 1,14 раз) и Band (в 1,12 раз) при увеличении их значения на единицу. Оставшиеся ковариаты регрессионной модели – БОС и PDW – являлись отрицательными предикторами. Наличие БОС снижало вероятность бактериальной ВП в 1,75 (1/0,57) раза, что согласуется с литературными данными. В.К. Таточенко (2021) отмечает, что наличие БОС позволяет надежно исключить бактериальную ВП у детей [18]. Возрастание показателя PDW на единицу снижало вероятность бактериальной ВП в 1,54 (1/0,65) раза, что свидетельствует о различной роли тромбоцитов при ВП вирусной и бактериальной этиологии у детей. Впервые показана ассоциация степени анизоцитоза тромбоцитов (PDW) с этиологией ВП. Известно, что повышенные значения MPV, PDW и P-LCR являются маркерами активации тромбоцитов и ассоциированы с тяжелым течением пневмонии [19, 20], повышенным риском внутрибольничной смертности [21], однако имеются лишь единичные публикации по роли тромбоцитарных индексов при ВП различной этиологии. Так, А.А. Renshaw et al. (2013) показали, что респираторно-синцитиальная инфекция у детей (в том числе ВП) ассоциируется со снижением MPV [22]. Особенности функциональной активности тромбоцитов при инфекциях нижних дыхательных путей различной этиологии требуют дальнейшего изучения.

В таблице 3 представлены итоговые статистические характеристики дифференциально-диагностической модели бинарной логистической регрессии.

Качество приближения регрессионной модели оценивается с помощью функции подобию, мерой которой является отрицательное удвоенное значение логарифма данной функции (-2LL). Чем больше значение показателя, тем хуже модель пред-

сказывает имеющиеся данные. Интерпретация непосредственно показателя -2LL затруднительна, однако пошаговое снижение значения -2LL в процессе построения регрессионной модели отражает повышение ее предсказательной способности [12, 17]. При создании описываемой регрессионной модели -2LL снизился с 134,728 на 1-м шаге до 94,597 на 5-м шаге, т. е. добавление в модель 5 независимых переменных улучшило ее качество в 1,42 раза. Коэффициенты  $R^2$  Кокса и Шелла, Нэйджелкерка отражают долю дисперсии показателя отклика, которую можно объяснить с помощью модели логистической регрессии; более показательным считается показатель  $R^2$  Нэйджелкерка [12]. В настоящем примере введенные в модель предикторы обуславливают 56% вариативности показателя-отклика, что является удовлетворительным показателем надежности для модели ранней дифференциальной диагностики этиологии ВП.

Важной характеристикой регрессионной модели является степень ее согласия с исходными данными зависимой переменной, т. е. различия между частотой наблюдаемых и предсказанных на основании регрессионной модели исходов. Для этого используется тест согласия Хосмера – Лемешова ( $H_0$ );  $p > 0,05$  свидетельствует о том, что значимые различия между наблюдаемыми и предсказанными значениями показателя-отклика отсутствуют, т. е. модель хорошо описывает реальные данные [12, 14]. В данном случае модель хорошо согласована с исходными данными (критерий Хосмера – Лемешова 9,489,  $p = 0,3 > 0,05$ ), что свидетельствует о ее приемлемом качестве.

Одним из условий применения метода логистической регрессии является отсутствие сильных корреляций (мультиколлинеарности с силой связи  $r > 0,7$ ) между отобранными предикторами [14]. Корреляционный анализ на заключительном этапе построения модели показал, что сила связи между предикторами не превышала 0,34. Это свидетельствует об отсутствии мультиколлинеарности между предикторами и подтверждает корректность проведенного логистического регрессионного анализа.

Дополнительно качество регрессионной модели определяет характеристика остатков – разницы между наблюдаемыми и предсказанными вероятностями зависимой переменной. Близкое к нор-

Таблица 3

**Статистические характеристики логистической регрессионной модели дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей**

-2 Log Правдоподобие (-2LL)	$R^2$ Кокса и Шелла	$R^2$ Нэйджелкерка	$\chi^2$	Уровень значимости (p)
94,597	0,409	0,559	63,12	0,000

мальному распределению остатков свидетельствует об адекватности модели данным исследования [11]. Гистограмма остатков регрессионной модели с наложенной плотностью нормального распределения представлена на рисунке 2.

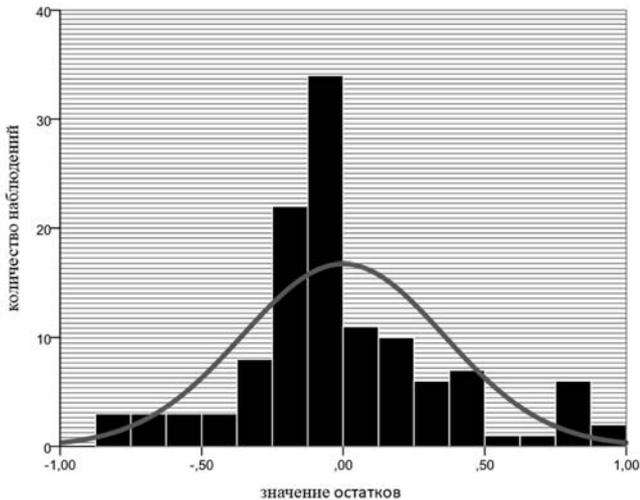


Рис. 2. Гистограмма остатков с наложенной плотностью нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова 1,55,  $p = 0,052$ )

Графический анализ, а также расчет критерия Колмогорова – Смирнова (1,549,  $p = 0,052 > 0,05$ ) показывают близкое к нормальному распределению остатков – прогностическая модель адекватна и неплохо описывает данные.

Для более точного решения задачи классификации в выявлении случаев бактериальной ВП как наиболее прогностически неблагоприятных была построена ROC-кривая (рис. 3).

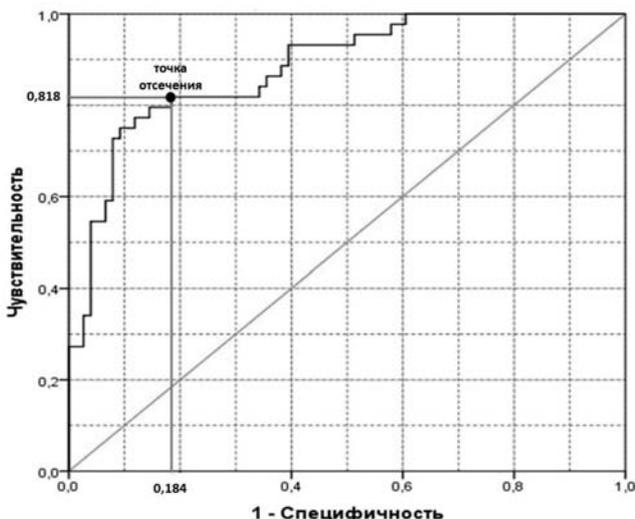


Рис. 3. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели в идентификации случаев бактериальной ВП у детей

Критерием выбора оптимальной точки отсечения выступало требование минимальной величины Se модели не менее 80%, поскольку гиподиагностика бактериальной ВП ассоциирована с большими рисками для пациента (генерализация инфекции, деструктивные изменения в легких и др.) по сравнению с гипердиагностикой вирусных ВП. Из анализа графического представления и таблицы координат ROC-кривой оптимальной точкой отсечения является значение  $y = 0,31$ : при  $y \geq 0,31$  у ребенка диагностируется бактериальная ВП с Se 81,8% и Sp 81,6%. Площадь под кривой  $AUC = 0,883$  (асимптотический 95% ДИ 0,822 – 0,944) свидетельствует об очень хорошем качестве дифференциально-диагностической модели [14].

На основании распространенности бактериальной ВП у детей в анализируемой выборке ( $44/120 = 36,6\%$ ) были рассчитаны положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностическая ценности предложенной модели в выявлении случаев бактериальной ВП у детей: PPV составила 72%, NPV – 88,6%. Таким образом, данный алгоритм с большей точностью исключает течение ВП бактериальной этиологии при  $y < 0,31$ , чем идентифицирует их при  $y \geq 0,31$ .

Классификационная способность созданной дифференциально-диагностической модели была проверена на тестовой выборке ( $n = 40$ ), что является «золотым стандартом» оценки работоспособности и качества любой прогностической модели [23]. Распределение пациентов по гендерному, возрастному признакам, а также этиологии ВП в тестовой и обучающей выборках было сопоставимым ( $p > 0,2$ ). Таким образом тестовая выборка являлась репрезентативной и могла использоваться для проведения процедуры кросс-валидации (табл. 4).

На тестовой выборке регрессионная модель продемонстрировала высокую классификационную способность в выявлении как вирусных, так и бактериальных ВП. Предложенный способ позволил идентифицировать ВП бактериальной этиологии с высокими диагностическими показателями (Se 90%, Sp 86,6%) и обладал отличной прогностической силой –  $AUC$  (95% ДИ) = 0,91 (0,83 – 1,0). При сравнении точности классификации тестового множества с точностью классификации обучающего множества значимые различия отсутствовали ( $\chi^2 = 0,81$ ,  $p = 0,4$ ), кросс-проверка пройдена, что доказывает высокую точность предложенного метода в ранней дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной ВП.

Построенная регрессионная модель имеет ряд преимуществ. Используемая комбинация показателей широко доступна и проста в применении. Возрастной показатель оценивается по качественной шкале с двумя вариантами значений перемен-

Таблица 4

Таблица классификации тестовой выборки

Группы наблюдения	% корректных прогнозов	Группы прогноза	
		Вирусная ВП	Бактериальная ВП
Вирусная ВП	86,6	26	4
Бактериальная ВП	90	1	9
Общий % корректных прогнозов: 87,5			

ной (0 или 1). Диагностика БОС основана на выявлении симптомов, не требующих высокого диагностического мастерства и опыта клинициста, что позволяет использовать предложенный алгоритм на любом этапе оказания медицинской помощи. Лабораторными предикторами в предложенной модели являются показатели клинического анализа крови (ANC, Band, PDW), который обязательно проводится всем детям с подозрением на ВП. Проведение клинического анализа крови возможно без венопункции (с использованием капиллярной крови), является широкодоступным в поликлиниках и приемных отделениях стационаров, требует минимальных трудозатрат. Предложенная модель впервые учитывает роль тромбоцитарного звена гемостаза (PDW), что повышает надежность дифференциальной диагностики этиологии ВП. Таким образом построенная логистическая регрессионная модель позволяет в ранние сроки и достаточно эффективно проводить дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной ВП у детей с целью назначения рациональной терапии и предотвращения возможных осложнений.

В качестве иллюстрации к предложенному способу дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей приводим два клинических примера.

*Пример 1.* Больной Г.А., 4 года 7 мес. ( $\geq 4,5$  лет, значение предиктора – «1»), обратился в приемное отделение стационара на 4-й день болезни. Из анамнеза известно, что с 1-го дня отмечаются легкая заложенность носа, нечастый влажный кашель, снижение общей активности и аппетита; на 4-й день появилась фебрильная лихорадка до  $38,9^{\circ}\text{C}$ . При поступлении в стационар состояние среднетяжелое, температура тела  $37,9^{\circ}\text{C}$ , отмечаются умеренные явления интоксикации (вялость, капризность), невыраженный катаральный синдром в виде легкой заложенности носа, малопродуктивного нечастого кашля. Одышки нет, частота дыхания (ЧД) 28 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 124 в мин,  $\text{SpO}_2$  99%. При аускультации легких дыхание жесткое, проводится равномерно, справа в нижних отделах легкого транзиторно выслушиваются незвучные мелкопузырчатые хрипы. Явлений БОС нет (значение предиктора «0»). В гемограмме количество лейкоцитов в пределах

референтных значений (WBC  $4,8 \times 10^9$  клеток/л), в лейкоцитарной формуле без воспалительных изменений (Seg 31%, Band 0%, Lym 61%), ESR повышено (27 мм/ч); ANC  $1,49 \times 10^9$  клеток/л, PDW 9%. Полученные значения подставлены в формулу логистической функции (рис. 4, больной № 1),  $y = 0,62 \geq 0,31$ , что прогнозировало бактериальную этиологию ВП с вероятностью 72% (PPV модели). Дальнейшее обследование подтвердило сделанное предположение. На рентгенограмме ОГК выявлены снижение воздушности и неоднородная инфильтрация в средней доле правого лёгкого с подчеркнутой междолевой плеврой. Уровень CRP сыворотки умеренно повышен (49,6 мг/л). В отделе носоглотки респираторные вирусы не обнаружены. Особенностью данного случая является «стертая» клиническая картина ВП при поступлении в стационар, а также отсутствие воспалительных изменений в гемограмме, что могло привести к поздней диагностике бактериальной ВП и развитию осложнений. Применение предложенной дифференциально-диагностической модели позволило своевременно предположить бактериальную этиологию инфекционного процесса и с 1-го дня госпитализации назначить рациональную антибактериальную терапию. На фоне терапии через 2 дня купированы лихорадка и явления интоксикации. При выписке на 10-й день состояние ребенка удовлетворительное, жалоб нет. Диагноз основной: внебольничная пневмония (с локализацией в S4 – 5 правого легкого), средней

	А	В	С	Д	Е
1	Признак	Коды	Ві	Больной №1	Больной №2
2	БОС: нет - 0, есть - 1	X1	-2,87	0	0
3	Возраст: <4,5л.-0, $\geq 4,5$ л.-1	X2	2,2	1	0
4	ANC, $\cdot 10^9$ клеток/л	X3	0,13	1,49	17,92
5	Band, %	X4	0,12	0	3
6	PDW, %	X5	-0,44	9	13,8
7	Константа	-	2,04	-	-
8	$y = \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5) / (1 + \exp(2,04 - 2,87 \times X1 + 2,2 \times X2 + 0,13 \times X3 + 0,12 \times X4 - 0,44 \times X5))$			0,62	0,21
9	Решающее правило			$y \geq 0,31$	$y < 0,31$
10	Этиология ВП			"БАКТЕРИАЛЬНАЯ"	"ВИРУСНАЯ"

Рис. 4. Решение задачи дифференциальной диагностики ВП в Microsoft Office Excel

степени тяжести, неосложненная, неуточненной бактериальной этиологии.

**Пример 2.** Больной И.А., 4 года 3 мес. (<4,5 лет, значение предиктора – «0») поступил в приемное отделение стационара на 5-й день болезни. Из анамнеза известно, что с 1-го дня болезни отмечались сильная заложенность и слизистое отделяемое из носа, умеренная боль в горле, осиплость голоса, субфебрильная лихорадка; с 2-го дня появился сухой частый кашель, снижение общей активности, снижение аппетита; с 4-го дня появилась фебрильная лихорадка до 39,4°C. При поступлении в стационар состояние среднетяжелое, температура тела 37,4°C (после приема антипиретика), самочувствие не нарушено, отмечается выраженный катаральный синдром в виде заложенности носа, малопродуктивного частого кашля. Одышки нет, частота дыхания (ЧД) 27 в мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 110 в мин, SpO<sub>2</sub> 99%. При аускультации легких дыхание жесткое, проводится равномерно, с обеих сторон выслушиваются средние- и мелкопузырчатые хрипы (слева в большем количестве). Явлений БОС нет (значение предиктора «0»). В гемограмме отмечается выраженный лейкоцитоз (WBC 21,4×10<sup>9</sup> клеток/л) с абсолютным (ANC 17,92×10<sup>9</sup> клеток/л) и относительным нейтрофилезом (Seg 84%) без сдвига влево (Band 3%), ESR повышена (26 мм/ч); PDW 13,8%. Полученные значения подставлены в формулу логистической функции (рис. 4, больной № 2),  $y=0,21 < 0,31$ , что прогнозировало вирусную этиологию ВП с вероятностью 88,6% (NPV модели). Дальнейшее обследование подтвердило сделанное предположение. На рентгенограмме ОГК выявлена слабоинтенсивная очаговая и интерстициальная инфильтрация легочной ткани в 5-м сегменте левого легкого. Уровень CRP сыворотки незначительно повышен (17,5 мг/л). В отделяемом носоглотки обнаружен НРIV-3. С 1-го дня госпитализации ребенок получал антибактериальную терапию по назначению врача приемного отделения; несмотря на это, фебрильная лихорадка, явления интоксикации и яркий катаральный синдром сохранялись без динамики на протяжении 4 дней. Данное наблюдение ретроспективно свидетельствует в пользу вирусной этиологии ВП. Через 11 дней ребенок в удовлетворительном состоянии выписан домой. Диагноз основной: внебольничная пневмония (с локализацией в S5 левого легкого), средней степени тяжести, неосложненная, ассоциированная с вирусом парагриппа 3 типа. Особенностью данного случая является длительный анамнез заболевания и выраженные воспалительные изменения в гемограмме при поступлении в стационар, которые обычно ассоциируются с бактериальной этиологией заболевания. Однако при использовании предложенной модели вероятность бактериальной ВП

была незначительной, что в последующем подтвердилось как клиническими, так и лабораторными данными.

### Заключение

Описан пример использования метода бинарной логистической регрессии в создании модели ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной ВП у детей, приведена интерпретация полученных статистических данных. В предложенной модели используется комплексный анализ клинических (возраст, БОС) и лабораторных признаков (ANC, Band, PDW), впервые учитывается роль тромбоцитарного звена гемостаза. Для оценки данных предикторов необходимо проведение физикального осмотра и клинического анализа крови, что обуславливает простоту и доступность данного метода как в амбулаториях, так и в приемных отделениях стационаров. Регрессионная модель обладает хорошими диагностическими показателями, что доказано процедурой кросс-валидации, и выявляет бактериальную ВП с показателями Se 81,8%, Sp 81,6%, PPV 72% и NPV 88,6% (AUC 0,833, 95%ДИ 0,822 – 0,944).

Использование в клинической практике предложенного способа ранней дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии будет способствовать оптимизации терапии и снижению риска осложнений, а также формированию антибиотикорезистентности возбудителей. Наряду с этим, статья может помочь исследователям в области инфекционных болезней, работающим над созданием модели диагностики и прогнозирования течения и исходов инфекционных болезней, так как в ней пошагово описано ее создание с помощью универсального статистического метода.

### Литература

1. Mardian Y, Menur Naysilla A, Lokida D, et al. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr.* 2021 May;28(9):629318.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 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.
4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr.* 2022 Mar; 22(1):169.

5. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0228056.
6. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020 Jan;46(1):4.
7. Пат. № RU2382362 Российская Федерация, МПК G01N33/48, G01N33/53. Способ ранней диагностики бактериальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом / Деметьева Г.М., Чурсина Е.С., Кушнарева М.В. и др.; опубл. 27.11.2009, БИ № 33.
8. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;79(4):458-62.
9. Пат. № RU2738450 Российская Федерация, МПК G01N33/50. Способ дифференциальной диагностики типа инфильтрации легочной ткани при пневмонии / Канская Н.В., Удут В.В., Дьяков Д.А. и др.; опубл. 4.12.2020, БИ № 35.
10. Valim C, Ahmad R, Lanaspas M, et al. Responses to Bacteria, Virus, and Malaria Distinguish the Etiology of Pediatric Clinical Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb;193(4):448-59.
11. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.
12. Высоцкая, Е.В. Многомерный статистический анализ в прикладных медицинских исследованиях: монография / Е.В. Высоцкая. — Харьков: Технологічний Центр, 2013. — 136 с.
13. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021 Feb;132(2):365-66.
14. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, №4. — С. 36–45.
15. Rhedin SA, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr;8(4):e12705.
16. Боякова, И.В. Математические модели прогноза послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных раком желудка / И.В. Боякова [и др.] // Хирургическая практика. — 2016. — № 1. — С. 31–35.
17. Шарашова, Е.Е. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и Здравоохранение. — 2017. — № 4. — С. 5–26.
18. Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В.К. Таточенко // Рос. вестн. педиатрии и педиатр. — 2021. — Т. 66, №1. — С. 9–21.
19. Gao Q, Li Z, Mo X, et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. *J Clin Lab Anal*. 2021 Sep;35(9):e23927.
20. Erarslan S, Kilit TP, Çeviker SA, et al. Relationship between platelet parameters and disease severity and coagulopathy in COVID-19. *DAHUDER M J*. 2022 Apr;2(2):48-52.
21. Chen J, Li Y, Zeng Y, et al. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. *Mediators Inflamm*. 2020 Jun;8(2020):8720535.
22. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, et al. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. *Int J Infect Dis*. 2013 Sep;17(9):e678-80.
23. Наркевич, А.Н. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети / А.Н. Наркевич [и др.] // Экология человека. — 2021. — № 4. — С. 55–64.

## References

1. Mardian Y, Menur Naysilla A, Lokida D, et al. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr*. 2021 May;28(9):629318.
2. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow; 2021 (in Russian).
3. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Moscow; 2022 (in Russian).
4. Rueda ZV, Aguilar Y, Maya MA et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr*. 2022 Mar; 22(1):169.
5. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020 Feb;15(2):e0228056.
6. Thomas J, Pociute A, Kevalas R, et al. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology: a literature review. *Ital J Pediatr*. 2020 Jan;46(1):4.
7. Dement'yeva G.M., Chursina Ye.S., Kushnareva M.V., inventors; Dement'yeva GM, Chursina YeS, Kushnareva MV, assignee. Sposob ranney diagnostiki bakterial'noy pnevmonii u nedonoshennykh novorozhdennykh detey s respiratornym distress-sindromom. Russian Federation patent RU 2382362; 2009 Nov 27 (in Russian).
8. Elemraid MA, Rushton SP, Thomas MF, et al. Utility of inflammatory markers in predicting the aetiology of pneumonia in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Aug;79(4):458-62.
9. Kanskaya N.V., Udut V.V., D'yakov D.A., inventors; Kanskaya NV, Udut VV, D'yakov DA, assignee. Sposob differentsial'noy diagnostiki tipa infil'tratsii legochnoy tkani pri pnevmonii. Russian Federation patent RU 2738450; 2020 Dec 4 (in Russian).
10. Valim C, Ahmad R, Lanaspas M, et al. Responses to Bacteria, Virus, and Malaria Distinguish the Etiology of Pediatric Clinical Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Feb;193(4):448-59.
11. Yunkero V.I., Grigor'yev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. Saint Petersburg; 2002 (in Russian).
12. Vysotskaya, Ye.V. Multivariate statistical analysis in applied medical research: monograph. Kharkiv; 2013 (in Russian).
13. Schober P, Vetter TR. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021 Feb;132(2):365-66.
14. Grigor'yev S.G., Lobzin YU.V., Skripchenko N.V. Zhurnal infektologii. 2016;8(4):36–5 (in Russian).
15. Rhedin SA, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Introducing a New Algorithm for Classification of Etiology in Studies on Pediatric Pneumonia: Protocol for the Trial of Respiratory Infections in Children for Enhanced Diagnostics Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr;8(4):e12705.
16. Boyakova I.V., Zukov R.A., Slepova Ye.V., et al. Khirurgicheskaya praktika. 2016;1:31–5 (in Russian).
17. Sharashova Ye.Ye., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A et al. Nauka i Zdravookhraneniye. 2017;4:5–26.

18. Tatchenko V.K. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021;66(1):9–21.

19. Gao Q, Li Z, Mo X, et al. Combined procalcitonin and hemogram parameters contribute to early differential diagnosis of Gram-negative/Gram-positive bloodstream infections. J Clin Lab Anal. 2021 Sep;35(9):e23927.

20. Erarslan S, Kilit TP, Çeviker SA, et al. Relationship between platelet parameters and disease severity and coagulopathy in COVID-19. DAHUDER M J. 2022 Apr;2(2):48-52.

21. Chen J, Li Y, Zeng Y, et al. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. Mediators Inflamm. 2020 Jun;8(2020):8720535.

22. Renshaw AA, Drago B, Toraya N, et al. Respiratory syncytial virus infection is strongly correlated with decreased mean platelet volume. Int J Infect Dis. 2013 Sep;17(9):e678-80.

23. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Paraskevopulo K.M. et al. Ekologiya cheloveka. 2021;4:55–4.

*Авторский коллектив:*

*Козырев Евгений Александрович* – аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: kozyrev\_zhenya@mail.ru

*Григорьев Степан Григорьевич* – старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела по организации и управлению научно-исследовательскими работами Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник НИЦ Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-34-79, e-mail: gsg\_rj@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, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

*Орлов Александр Владимирович* – доцент кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)246-09-42, e-mail: orlovcf@yandex.ru

*Мартенс Эльвира Акрамовна* – заведующая клинико-диагностической лабораторией Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, врач-бактериолог; ассистент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7(812)234-18-62, e-mail: eamartens@yandex.ru

*Никитина Екатерина Валерьевна* – научный сотрудник научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: caterina.nikitina2010@yandex.ru

*Александрова Екатерина Вячеславовна* – лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: aleksandrova.biotech@gmail.com

*Марченко Наталья Викторовна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: gmvm2006@mail.ru

*Новокшионов Дмитрий Юрьевич* – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: dunov7@yandex.ru

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



# КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР 1-ГО ТИПА, У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

М.И. Попкова<sup>1</sup>, О.В. Уткин<sup>1</sup>, Е.А. Соболева<sup>2</sup>, Е.Н. Филатова<sup>1</sup>, Д.А. Брызгалова<sup>1</sup>, Н.А. Сахарнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Нижний Новгород, Россия

## The clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus type 1 in hospitalized children

M.I. Popkova<sup>1</sup>, O.V. Utkin<sup>1</sup>, E.A. Soboleva<sup>2</sup>, E.N. Filatova<sup>1</sup>, D.A. Bryzgalova<sup>1</sup>, N.A. Sakharnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup> Nizhny Novgorod Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Nizhny Novgorod, Russia

### Резюме

**Цель:** клиничко-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного генотипом 1 вируса Эпштейна – Барр, у госпитализированных детей.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили лейкоциты крови и слюна детей в возрасте 1–17 лет, госпитализированных с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз», вызванный ВЭБ (n=67). Для дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 в работе применялся оптимизированный однораундовый вариант ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Клинические симптомы и лабораторные данные пациентов анализировали отдельно и объединяя их в группы признаков. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R и среды RStudio.

**Результаты.** У всех детей в лейкоцитах крови и слюне выявлен только один тип вируса (ВЭБ-1). Получены первые данные о клиничко-лабораторных признаках ВЭБ-1-инфекционного мононуклеоза, характеризующегося типичным симптомокомплексом. Определен возрастной критерий разделения пациентов на группы младшего (1–5 лет) и старшего (6–17 лет) возраста, которые характеризовались наиболее выраженными различиями проявлений манифестной ВЭБ-1-инфекции. У детей младшего возраста ведущим являлся синдром интоксикации, у детей старшего возраста более выражены признаки цитолитического синдрома. По лабораторным данным в возрастной группе 1–5 лет чаще наблюдали моноцитопению и снижение гемоглобина, а у детей 6–17 лет – лимфоцитоз, моноцитоз, повышенные уровни печеночных трансаминаз и гемоглобина.

**Заключение.** Впервые проведено типирование вируса Эпштейна – Барр у детей при инфекционном мононуклеозе. Доминирующим генотипом вируса при инфекционном мононуклеозе у детей, проживающих на территории крупного города европейской части России, является ВЭБ-1. Впервые дана характеристика ВЭБ-1-

### Abstract

**Aim.** The aim of the study was to provide clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus (EBV) genotype 1 in hospitalized children.

**Materials and methods.** The material of the study was blood leukocytes and saliva of children aged 1-17 years, hospitalized with a diagnosis of infectious mononucleosis caused by EBV (n=67). For differential detection of EBV-1/EBV-2, we used an optimized one-round PCR variant with electrophoretic detection of amplification products in agarose gel. Clinical symptoms and laboratory data of patients were analyzed separately and combined into groups of signs. Statistical data processing was carried out using the R programming language and the RStudio environment.

**Results.** In all children, only one type of virus (EBV-1) was detected in blood leukocytes and saliva. The first data on clinical and laboratory signs of EBV-1 infectious mononucleosis, characterized by a typical symptom complex, have been obtained. The age criterion for dividing patients into groups of younger (1–5 years) and older (6–17 years) age, which were characterized by the most pronounced differences in the manifestations of overt EBV-1 infection, was determined. In young children, the leading was the syndrome of intoxication, in older children, signs of cytolytic syndrome were more pronounced. According to laboratory data, in the age group of 1–5 years, monocytopenia and a decrease in hemoglobin were more often observed, and in children of 6–17 years, lymphocytosis, monocytosis, elevated levels of hepatic transaminases and hemoglobin.

**Conclusion.** For the first time, EBV typing was performed in children with infectious mononucleosis. The dominant genotype of the virus in infectious mononucleosis in children living in the territory of a large city in the European part of Russia is EBV-1. For the first time, the characteristics of EBV-1 infection are given. The data obtained on the different severity of clinical and laboratory signs of the disease are prerequisites for continuing research aimed at finding

инфекции. Полученные данные о различной выраженности клинических и лабораторных признаков заболевания являются предпосылками для продолжения исследований, направленных на поиск взаимосвязи особенностей клинического течения инфекции и генетической гетерогенности популяции вируса Эпштейна – Барр.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна – Барр, инфекционный мононуклеоз, дети, ВЭБ-1, ВЭБ-2, ДНК ВЭБ, ПЦР, генотипирование.

## Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) в настоящее время остается актуальным заболеванием. В Российской Федерации (РФ) в возрастной структуре ИМ преобладают дети до 14 лет, составляя 76,9% случаев [1]. За последнее десятилетие ИМ постоянно входит в рейтинг инфекционных болезней, представляющих наибольшую экономическую значимость (по данным 2021 г. экономический ущерб составил 2 214 282,2 тыс. рублей) [2]. Известно, что ИМ является наиболее частой нозологической формой проявления первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) (99,8%), реже встречается при реактивации этого вируса (18,2 – 84,6%) [3, 4].

В клиническом аспекте проблема ИМ относительно давно и широко изучается, в том числе российскими специалистами в области педиатрии и детской инфектологии. Типичный для данной нозологической формы симптомокомплекс достаточно четко охарактеризован (лихорадка, интоксикация, острый тонзиллит, аденоидит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) [3, 5, 6]. Однако данные о частоте и выраженности отдельных признаков разнятся. Выявлены особенности проявлений ИМ в зависимости от этиологии заболевания, в разрезе разных возрастных групп, а также в сравнении первичной ВЭБ-инфекции или ее реактивации [3, 6 – 12]. Вопрос взаимосвязи клинико-лабораторных показателей при ИМ с молекулярно-генетическими характеристиками самого вируса остается неизученным.

По данным литературы, популяция ВЭБ отличается выраженным генетическим разнообразием. Исторически первой классификацией ВЭБ и, как подтверждают современные работы зарубежных авторов, главным паттерном генетического разнообразия вируса является разделение на два основных типа – тип 1 и тип 2 (ВЭБ-1 и ВЭБ-2 соответственно) [13 – 16]. В РФ только начинают появляться первые публикации, посвященные оценке распространенности разных типов ВЭБ [17, 18]. До настоящего времени эти исследования проводились исключительно среди взрослого условно здорового населения.

*the relationship between the characteristics of the clinical course of the infection and the genetic heterogeneity of the EBV population.*

**Key words:** Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, children, EBV-1, EBV-2, EBV DNA, PCR, genotyping.

**Цель исследования** – клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного генотипом 1 вируса Эпштейна – Барр, у госпитализированных детей.

## Материалы и методы исследования

### *Характеристика пациентов*

Проведен анализ клинико-лабораторных показателей при ИМ, вызванном ВЭБ (ВЭБ-ИМ), у 67 детей в возрасте 1 – 17 лет, находившихся на лечении в Детской инфекционной больнице № 8 г. Нижнего Новгорода [19]. При диагностике ИМ руководствовались критериями, изложенными в национальных клинических рекомендациях [5]. Этиологическая расшифровка ИМ проводилась на основе методов ИФА и ПЦР. Серологические исследования для определения специфических антител к ВЭБ (анти-VCA IgM, анти-VCA IgG с оценкой avidности, анти-EA IgG) выполнены с использованием ИФА-наборов производства НПО «Диагностические системы» (Россия) на базе клинико-диагностической лаборатории медицинской организации. ПЦР-исследования для детекции ДНК ВЭБ и последующего генотипирования проводились в лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (ННИИЭМ) им. академика И.Н. Блохиной.

На основе данных медицинских карт стационарного больного для каждого пациента проведен комплексный анализ, включая оценку клинических признаков, результатов общеклинического, стандартного биохимического анализа крови и ИФА. Результаты лабораторных исследований сравнивали с референсными значениями для соответствующего пола и возраста каждого ребенка и затем ранжировали на три категории – снижен, норма, повышен. При оценке степени выраженности клинических признаков и тяжести заболевания применялась балльная система, разработанная О.А. Поповой и др. [20]. При легкой степени выраженности признака его оценивали в 0,5 балла, при средней степени – 1,0 балл, при тяжелой – 2,0 балла. После оценки каждого признака полученные баллы суммировали и при сумме до 14 баллов определяли легкую степень тяжести ИМ, при

сумме от 15 до 28 баллов — среднюю степень тяжести ИМ, при сумме от 29 и более — тяжелую степень тяжести ИМ.

#### *Соблюдение этических требований*

Информированное согласие родителей или опекунов на проведение исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинской организации. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (Протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

#### *Сбор биологического материала*

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, стабилизированная КЗЭДТА, и нестимулированная смешанная слюна (далее — слюна). Сбор биоматериала производили однократно в первые 3 дня госпитализации. В работе использовались остаточные количества образцов цельной крови, полученных для проведения стандартных диагностических исследований в клинической практике. При необходимости биоматериал хранили до момента исследования при  $-80^{\circ}\text{C}$ .

#### *Определение ДНК ВЭБ*

Для получения фракции лейкоцитов периферической крови использовали реагент «Гемолитик» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Пробоподготовку слюны выполняли оптимизированным нами ранее способом [21]. Выделение тотальной нуклеиновой кислоты проводили с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) с модификациями [21, 22]. Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне выполняли с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением коммерческого набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) на амплификаторе Rotor-Gene Q 5plex HRM («Qiagen», Германия). Лабораторный протокол на всех этапах ПЦР-РВ соблюдали согласно инструкции производителя. При обнаружении ДНК ВЭБ результаты выражали в количественном формате: при исследовании лейкоцитов крови в копиях ДНК ВЭБ на  $10^5$  клеток (копии ДНК ВЭБ/ $10^5$  клеток); при тестировании слюны — в ко-

личестве копий ДНК ВЭБ на мл пробы (копии ДНК ВЭБ/мл).

#### *Дифференциальная детекция ВЭБ-1/ВЭБ-2 методом ПЦР*

Для отдельной детекции основных типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2) применен оптимизированный нами ранее вариант однораундовой ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле [21, 22].

#### *Статистическая обработка данных*

Статистический анализ выполнен на основе языка программирования R версия 4.1.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Inc)<sup>1</sup> и среды RStudio версия 2022.02.0 + 443 «Prairie Trillium» Release (RStudio, PBC)<sup>2</sup>. Количественные показатели представляли в виде Me [Q1; Q3] (где Me — медиана, Q1, Q3 — первый и третий квартили). Частоту показателя (долю) описывали с указанием стандартного отклонения ( $P \pm \sigma$ ) в %.

Для сравнительной оценки повозрастных различий проявлений ИМ все имеющиеся сведения о клинических и лабораторных показателях были объединены в 8 групп признаков: синдром интоксикации (рвота, вялость, беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, тахикардия, приглушение тонов сердца), синдром острого воспаления рото- и носоглотки (увеличение миндалин, гиперемия, налет, заложенность носа, отечность лица, храп), лимфаденопатия (увеличение лимфатических узлов), гепатоспленомегалия (увеличение печени и селезенки), синдром цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин общий, прямой и непрямой), лейкоцитарные показатели (количество лейкоцитов, из них доля лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, ядерный индекс интоксикации (ЯИИ)), гематологические показатели (количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимические показатели крови (общий белок, глюкоза, мочевины).

Для получения значения выраженности группы симптомов складывали по модулю значения баллов всех симптомов и признаков, входящих в группу. Для нивелирования возможных различий, обусловленных полом и возрастом пациентов, количественные параметры из групп симптомов (биохимия крови, синдром цитолиза и наруше-

<sup>6</sup> СП 30.13330.2020 «Внутренний водопровод и канализация зданий» [Sanitary rules and regulations 30.13330.2020 «Internal water supply and sewerage of buildings». (In Russ.)]

<sup>7</sup> Постановление Правительства от 19.10.2012 г. № 1069 [Resolution of the Government of the Russian Federation No. 1069 of October 19, 2012 (In Russ.)]

ния билирубинового обмена печени, гематологические показатели, лейкоцитарные показатели) также выражали в категориях -1/0/1, где -1 соответствовал значениям ниже возрастной и половой нормы, 0 — значениям в пределах возрастной и половой нормы, 1 — значениям, превышающим возрастную и половую норму.

Для определения порогового возрастного значения действовали согласно разработанному нами алгоритму. Всех пациентов разделяли на группы младшего (возраст менее пограничного) и старшего (возраст равен пограничному или больше) возраста. В качестве пограничного последовательно устанавливали каждое из значений возраста пациентов от минимального до максимального (от 1 до 17 лет с шагом в один год). Для каждого пограничного возрастного значения с применением мультипараметрического рангового теста [23] и метода кросс-валидации рассчитывали условное различие групп младшего и старшего возраста по тестируемым показателям, выраженное в усредненном коэффициенте Q2. В качестве пограничного устанавливали такое значение возраста, которое обеспечивало максимальное значение усредненного Q2.

Особенности течения заболевания у детей младшего и старшего возраста анализировали на основании комплекса данных о симптомах, структурированных в группы признаков, с применением множественного факторного анализа [24]. Для анализа использовали 2 первых измерения (2 первые компоненты), суммарно объясняющих 32,46% дисперсии. Значимость переменных групп симптомов и симптомов по отдельности оценивали, анализируя их вклад (contribution) в состав компонент. Переменные, обладавшие существенным вкладом, использовали для поиска различий между пациентами младшего и старшего возраста.

Для выявления различий тестируемых параметров между двумя группами сравнения использовали U-критерий Манна — Уитни. В случае сравнения групп по множеству признаков предварительно выполняли мультипараметрический ранговый тест, а итоговые значения «р» корректировали с применением поправки Бенждамини — Хохберга. Для выявления взаимосвязи между 2 переменными использовали критерий Фишера, критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

На первом этапе исследования все полученные образцы лейкоцитов крови и слюны каждого пациента тестировались с помощью количественной ПЦР-РВ. ДНК ВЭБ была обнаружена в лейкоцитах крови и в слюне у всех пациентов с ВЭБ-ИМ.

Вирусная нагрузка в лейкоцитах крови составила 190 [80; 601] копий/ $10^5$  клеток, в слюне — 1 958 681 [408 747; 5 977 599] копий/мл.

На этапе дифференциальной оценки основных типов ВЭБ во всех пробах лейкоцитов крови и слюны, положительных на ДНК ВЭБ, проводилось типирование вируса. Применялся оптимизированный ранее протокол однораундовой ПЦР, позволяющий детектировать ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Обнаружено, что во всех случаях ВЭБ-ИМ в лейкоцитах крови и слюне у детей выявлялся только ВЭБ-1.

В связи с тем, что типирование ВЭБ у детей с ИМ проведено в РФ впервые, важной является клиническая характеристика данного заболевания. Среди анализируемых случаев ВЭБ-1-ИМ медиана возраста детей составила 5 [2; 10] лет. В по возрастной структуре заболевших доля детей раннего возраста составила  $26,1 \pm 5,4\%$ , дошкольников 3–6 лет —  $33,3 \pm 5,8\%$ , школьников 7–14 лет —  $27,6 \pm 5,8\%$ , подростков 15–17 лет —  $13,0 \pm 4,1\%$ . Из общего числа заболевших  $55,4 \pm 6,2\%$  были лица мужского пола и  $44,6 \pm 6,2\%$  женского пола. У детей в возрасте от 1 до 6 лет случаев госпитализации мальчиков было в 1,7 раза больше, чем девочек ( $p = 0,016$ ).

Отягощенный преморбидный фон имели  $19,4 \pm 4,7\%$  больных. При этом у половины их них присутствовали психоневротические расстройства, реже хроническая патология ЛОР-органов или аллергические заболевания.

Во всех случаях ИМ у детей протекал типично. Такие ведущие синдромы ИМ, как лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия и поражение рото- и носоглотки присутствовали у всех пациентов, гепатоспленомегалия развилась у  $91,3 \pm 3,4\%$  госпитализированных детей. Максимальные значения температуры тела индивидуально варьировали от  $37,0^\circ\text{C}$  до  $40,8^\circ\text{C}$ . Лихорадка сохранялась в среднем 7 [5; 10] дней, у трети пациентов продолжительность ее превысила 9 дней (максимально до 23 дней у подростка мужского пола 15 лет). Общая интоксикация проявлялась у всех детей ухудшением самочувствия. При этом заболевание характеризовалось появлением таких симптомов, как вялость ( $84,6 \pm 4,3\%$ ), снижение аппетита ( $72,3 \pm 4,6\%$ ), нарушение сна ( $53,8 \pm 6,2\%$ ), беспокойство ( $49,2 \pm 6,2\%$ ), рвота ( $9,0 \pm 3,5\%$ ) с разной степенью их выраженности и варибельным сочетанием у каждого ребенка. Частота выявления тахикардии составила  $66,1 \pm 5,3\%$  случаев, а приглушение тонов сердца отмечалось у  $46,2 \pm 6,2\%$  детей.

Одним из ранних проявлений заболевания были клинические признаки воспаления носоглоточных миндалин (аденоидита): затруднение носового дыхания ( $92,3 \pm 3,3\%$ ), появление храпа ( $69,2 \pm 5,7\%$ ), пастозность лица и отечность век ( $64,6 \pm 5,9\%$ ). Кроме того, у всех детей выявлено по-

ражение ротоглотки, которое характеризовалось гиперемией разлитого характера разной степени выраженности. У большей части детей ( $64,6 \pm 5,9\%$ ) развился лакунарный тонзиллит, а в  $15,5 \pm 4,5\%$  случаев диагностирован пленчато-некротический тонзиллит. Гипертрофия небных миндалин I, II, III степени наблюдалась суммарно у  $97,0 \pm 2,1\%$  пациентов.

Лимфопролиферативный синдром как один из наиболее характерных признаков ИМ выявлялся у всех госпитализированных детей. Преимущественно наблюдалось увеличение лимфоузлов шейной группы: подчелюстных у 100%, заднешейных у  $97,7 \pm 2,9\%$ , в том числе с образованием «пакетов» в  $19,6 \pm 4,9\%$  случаев. При этом у  $11,6 \pm 3,8\%$  установлена генерализованная лимфаденопатия с вовлечением в патологический процесс подмышечных ( $6,1 \pm 2,9\%$ ) и паховых ( $11,6 \pm 3,8\%$ ) лимфоузлов.

Практически у всех детей выявлялся гепатолиенальный синдром. Гепатомегалия установлена в  $91,3 \pm 3,8\%$  случаев. У  $13,9 \pm 4,3\%$  пациентов наблюдалось увеличение размеров печени до 3 см и более ниже края реберной дуги. Селезенка была увеличена у  $75,4 \pm 4,8\%$  больных. Практически у каждого пятого пациента селезенка выступала из-под края реберной дуги свыше 2 см.

Экзантема сопровождала  $30,8 \pm 5,7\%$  случаев заболевания ИМ. Сыпь, как правило, носила полиморфный характер (пятнисто-папулезная, сливная, петехиальная). При этом связь с приёмом, преимущественно на догоспитальном этапе, антибактериальных препаратов (аугментин, флемоксин, амоксиклав) на фоне развития ВЭБ-1-инфекции была выявлена у 15 из 20 пациентов (критерий  $\phi = 0,822$ ,  $p < 0,001$ ). Только у  $7,6 \pm 5,9\%$  детей развилась истинная сыпь. Если ассоциированная с антибиотиками сыпь сохранялась в течение 3–8 дней, то в остальных случаях продолжительность ее была 12 дней и более.

Только у 1 больного (подросток женского пола 17 лет) выявлялся синдром желтухи, который проявлялся иктеричностью склер, сопровождался билирубинемией до  $27,3$  мкмоль/л и увеличением АЛТ и АСТ на 5 норм. Синдромы миалгии и артралгии среди анализируемых случаев отсутствовали.

Оценка степени выраженности выявленных у детей основных клинических симптомов ВЭБ-1-ИМ с помощью алгоритма, предложенного О.А. Поповой и др. [20], представлена в таблице 1.

При оценке изменений лабораторных показателей нами применялся дифференцированный подход, основанный на педиатрических нормах с учетом возраста и пола каждого ребенка. Резуль-

Таблица 1

## Выраженность выявленных клинических симптомов ВЭБ-1-ИМ у детей

Клинический признак	Распределение степени выраженности выявленных признаков [20], ( $P \pm \sigma_p, \%$ )		
	легкая	средняя	тяжелая
Снижение аппетита	$27,7 \pm 5,6$	$58,5 \pm 6,1$	$13,8 \pm 4,3$
Вялость	$15,4 \pm 4,5$	$69,2 \pm 5,7$	$15,4 \pm 4,5$
Беспокойство	$50,8 \pm 6,2$	$36,9 \pm 5,9$	$12,5 \pm 4,1$
Нарушение сна	$46,2 \pm 6,2$	$46,2 \pm 6,2$	$7,6 \pm 3,3$
Наличие рвоты	$91,0 \pm 3,5$	$6,0 \pm 2,9$	$3,0 \pm 2,5$
Тахикардия	$33,9 \pm 5,9$	$66,1 \pm 5,9$	0
Приглушение тонов сердца	$53,8 \pm 6,2$	$46,2 \pm 6,2$	0
Температура тела	$11,9 \pm 3,9$	$49,3 \pm 6,2$	$38,8 \pm 6,0$
Длительность лихорадки	$32,8 \pm 5,8$	$32,8 \pm 5,8$	$34,4 \pm 5,8$
Лимфоузлы подчелюстные	$58,2 \pm 6,1$	$22,4 \pm 5,1$	$19,4 \pm 4,9$
Лимфоузлы заднешейные	$25,3 \pm 5,1$	$46,3 \pm 6,2$	$13,4 \pm 4,2$
Миндалины	$26,1 \pm 5,5$	$63,1 \pm 5,9$	$10,8 \pm 3,8$
Носовое дыхание	$7,7 \pm 3,3$	$53,9 \pm 6,3$	$38,4 \pm 6,0$
Отечность лица	$35,4 \pm 5,9$	$50,8 \pm 6,2$	$13,8 \pm 4,3$
Храп	$30,8 \pm 5,7$	$69,2 \pm 5,7$	0
Гиперемия в ротоглотке	0	$93,9 \pm 2,9$	$6,1 \pm 2,9$
Налеты	$20,0 \pm 4,9$	$64,6 \pm 5,9$	$15,4 \pm 4,5$
Гепатомегалия	$36,9 \pm 6,0$	$49,2 \pm 6,2$	$13,9 \pm 4,3$
Спленомегалия	$44,6 \pm 6,2$	$33,9 \pm 5,9$	$21,5 \pm 5,1$
Экзантема	$69,2 \pm 5,7$	$30,8 \pm 5,7$	0

таты выявленных отклонений лабораторных показателей общеклинического и биохимического анализа крови в период разгара заболевания представлены в таблице 2.

В общеклиническом анализе крови типичные для ВЭБ-ИМ изменения, такие как лейкоцитоз, лимфоцитоз и моноцитоз, присутствовали в  $76,9 \pm 5,2\%$ ,  $69,2 \pm 5,7\%$  и  $26,2 \pm 5,4\%$  случаев соответственно (см. табл. 2). В то же время сегментоядерные нейтрофилы были понижены у  $69,2 \pm 5,7\%$  пациентов, а у  $32,3 \pm 5,8\%$  детей наблюдалась моноцитопения. Атипичные мононуклеары в периферической крови обнаруживались у  $10,8 \pm 3,8\%$  детей, при этом их количество в образцах колебалось от 7 до 23%. Кроме того, отмечалась относительно высокая доля заболевших с измененными показателями «красной» крови. Уровень СОЭ (по Панченкову) варьировал от 2 до 54 мм/ч, при этом его повышенные значения определялись у  $67,7 \pm 5,8\%$  пациентов. Изменение количества тромбоцитов характеризовалось как их повышением, так и снижением.

При биохимическом исследовании крови повышение АЛТ наблюдалось в  $60,0 \pm 6,1\%$ , АСТ – в  $64,6 \pm 5,9\%$  случаев ИМ на фоне относительно

низкой частоты гипербилирубинемии ( $7,7 \pm 3,3\%$ ), что отражает реактивные изменения печени (синдром цитолиза) при активной форме ВЭБ-инфекции. Уровень печеночных трансаминаз при этом варьировал от 1 до 12 норм. У основной части пациентов эти изменения характеризовались минимальной биохимической активностью (в пределах 1 – 3 норм АЛТ повышался у  $83,3 \pm 4,6\%$ , АСТ –  $90,9 \pm 3,3\%$ ). Высокая степень повышения АЛТ (более 10 норм) наблюдалась только в 2 клинических случаях (девочка 3 лет, подросток мужского пола 16 лет).

Активная форма ВЭБ-инфекции подтверждалась обнаружением в сыворотке крови антител к VCA IgM методом ИФА у  $92,3 \pm 3,3\%$  заболевших детей. Дополнительно  $7,7 \pm 3,3\%$  случаев ВЭБ-ИМ были выявлены с помощью обнаружения вирусной ДНК в лейкоцитах крови у серонегативных лиц. Отметим, что анализ на гетерофильные антитела был положительным лишь у  $51,5 \pm 6,1\%$  обследованных.

По данным медицинской документации все случаи заболевания у детей характеризовались средней степенью тяжести. Наряду с этим, применение алгоритма балльной оценки степени тяжести

Таблица 2

### Характеристика изменения лабораторных показателей крови у детей при ВЭБ-1-ИМ

Лабораторный показатель, единицы измерения	Распределение пациентов по изменению показателя относительно референсного значения ( $P \pm \sigma_p, \%$ )		
	снижение	норма	повышение
<i>Общеклинический анализ крови</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$13,9 \pm 4,3$	$9,2 \pm 3,6$	$76,9 \pm 5,2$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	$93,8 \pm 2,9$	$6,2 \pm 2,9$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$69,2 \pm 5,7$	$13,9 \pm 4,3$	$16,9 \pm 4,7$
Лимфоциты, %	$13,9 \pm 4,3$	$16,9 \pm 4,7$	$69,2 \pm 5,7$
Моноциты, %	$32,3 \pm 5,8$	$41,5 \pm 6,1$	$26,2 \pm 5,4$
Эозинофилы, %	0	$100 \pm 0$	0
Ядерный индекс интоксикации, усл. ед.	$4,6 \pm 2,6$	$16,9 \pm 4,7$	$78,5 \pm 5,1$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$86,2 \pm 4,3$	$13,9 \pm 4,3$	0
Гемоглобин, г/л	$49,2 \pm 6,2$	$20,0 \pm 4,9$	$30,8 \pm 5,7$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$36,9 \pm 5,9$	$33,9 \pm 5,9$	$29,2 \pm 5,6$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	0	$32,3 \pm 5,8$	$67,7 \pm 5,8$
<i>Биохимические исследования крови</i>			
Глюкоза, ммоль/л	$7,7 \pm 3,3$	$80,0 \pm 4,9$	$12,3 \pm 4,1$
Белок общий, г/л	0	$100 \pm 0$	0
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	0	$40,0 \pm 6,1$	$60,0 \pm 6,1$
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	0	$35,4 \pm 5,9$	$64,6 \pm 5,9$
Билирубин общий, мкмоль/л	0	$92,3 \pm 3,3$	$7,7 \pm 3,3$
Билирубин прямой, мкмоль/л	0	$89,2 \pm 3,8$	$10,7 \pm 3,8$
Билирубин не прямой, мкмоль/л	0	$95,4 \pm 2,6$	$4,6 \pm 2,6$
Мочевина, ммоль/л	0	$98,5 \pm 1,5$	$1,5 \pm 1,5$

ти ИМ, разработанного О.А. Поповой и др. [20], позволило детализировать и скорректировать эти данные. В результате индивидуально рассчитанная для каждого пациента сумма баллов варьировала от 15,5 до 35,5. Из них  $91,3 \pm 3,4\%$  пациентов с суммой баллов в интервале от 15,0 до 28,0 были отнесены нами к тем, кто перенес заболевание средней степени тяжести, у  $8,7 \pm 3,4\%$  детей общую сумму баллов, равную 29,0 и выше, трактовали как тяжелую форму ВЭБ-ИМ. В число пациентов с тяжелым течением заболевания (6 чел.) вошли дети разного возраста, преимущественно с отягощенным преморбидным фоном.

Проведен анализ возрастных особенностей течения ИМ у детей (алгоритм статистического анализа представлен в разделе «Материалы и методы исследования»). При тестировании возможных пограничных возрастных значений выявлено, что максимальные и наилучшим образом воспроизводимые значения меры различия между пациентами младшей и старшей возрастной групп обеспечивало установление границы возраста 6 полных лет ( $Q2 = 48,10$ ,  $p = 0,043$ ). Таким образом, по различиям клинических и лабораторных признаков заболевания пациенты разделялись на 2 возрастные группы, которые далее анализи-

ровали отдельно. В младшую группу вошли пациенты в возрасте 1–5 полных лет включительно (2 [2; 3] года), в группу детей старшего возраста – 6–17 полных лет включительно (10 [8; 15] лет). Различия по полу между группами сравнения выявлены не были ( $Q2 = 38,60$ ,  $p = 0,231$ ), что позволило исключить фактор пола пациентов из дальнейшего анализа.

Для оценки различий клинико-лабораторных показателей между пациентами младшего и старшего возрастов нами использовался многофакторный анализ, в результате которого путем редукции данных были отобраны группы признаков и отдельные клинические и лабораторные признаки, вносящие вклад, превышающий средний рассчитанный. В результате установлено, что у детей младшего возраста течение ИМ отличалось более выраженными проявлениями синдрома интоксикации ( $p < 0,001$ ), а у детей старшего возраста – синдрома цитолиза ( $p = 0,005$ ) (табл. 3).

Выявлены межгрупповые различия отдельных симптомов и лабораторных показателей при ВЭБ-1-ИМ. Так, у детей младшего возраста по сравнению с детьми старшего возраста более выражены такие симптомы заболевания, как вялость, беспокойство, снижение аппетита и нару-

Таблица 3

**Сравнение выраженности клинико-лабораторных признаков ВЭБ-1-ИМ между группами пациентов младшего и старшего возрастов**

Группа признаков (синдром)	Различия между группами сравнения	Признаки (симптомы)	Различия между группами сравнения
Синдром интоксикации	$p < 0,001$	Вялость	$p = 0,042$
		Беспокойство	$p < 0,001$
		Снижение аппетита	$p < 0,001$
		Нарушение сна	$p < 0,001$
		Наличие рвоты	$p = 0,830$
Синдром цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени	$p = 0,005$	АЛТ	$p = 0,049$
		АСТ	$p = 0,032$
		Билирубин общий	$p = 0,049$
		Билирубин прямой	$p = 0,049$
		Билирубин непрямой	$p = 0,163$
Синдром гепатоспленомегалии	$p = 0,833$	Увеличение печени	$p = 0,989$
		Увеличение селезенки	$p = 0,852$
Синдром острого воспаления рото- и носоглотки	$p = 0,772$	Увеличение миндалин	$p = 0,420$
		Гиперемия	$p = 1,000$
		Налеты	$p = 0,049$
		Заложенность носа	$p = 0,049$
		Храп	$p = 0,208$
Лимфаденопатия	$p = 0,960$	Отечность лица	$p = 0,440$
		Увеличение лимфоузлов	$p = 0,991$

Группа признаков (синдром)	Различия между группами сравнения	Признаки (симптомы)	Различия между группами сравнения
Лейкоцитарные показатели	p = 0,353	Лейкоциты	p = 0,208
		Палочкоядерные нейтрофилы	p = 0,420
		Сегментоядерные нейтрофилы	p = 0,049
		Моноциты	p = 0,049
		Лимфоциты	p = 0,049
		ЯИИ	p = 0,420
Гематологические показатели	p = 0,582	Содержание эритроцитов	p = 0,420
		Содержание тромбоцитов	p = 0,989
		Гемоглобин	p = 0,005
		СОЭ	p = 0,751
Биохимия крови	---	Содержание глюкозы	p = 0,278

шение сна, а появление налетов и заложенность носа, наоборот, проявлялись в меньшей степени. Хотя изменение показателей общеклинического анализа крови у всех детей характеризовалось появлением лимфоцитоза, в старшей возрастной группе он наблюдался значительно чаще ( $84,8 \pm 6,2\%$  против  $54,6 \pm 8,7\%$ ,  $p = 0,016$ ). Среди них также отмечался преимущественно моноцитоз (у  $33,3 \pm 8,2\%$  пациентов) и повышенный уровень гемоглобина (у  $51,5 \pm 8,7\%$  обследованных). У детей младше 6 лет, наоборот, выявляли моноцитопению ( $45,5 \pm 8,7\%$  случаев), а отклонения от нормы уровня гемоглобина чаще выражались в понижении его значений, нежели повышении ( $66,7 \pm 8,2\%$  и  $12,1 \pm 5,7\%$  пациентов соответственно). В биохимическом анализе крови повышенные значения АЛТ и АСТ наблюдались чаще у пациентов старшей возрастной группы ( $75,8 \pm 7,5\%$  и  $81,8 \pm 6,7\%$  соответственно) по сравнению с детьми младшего возраста ( $45,5 \pm 8,7\%$  и  $48,5 \pm 8,7\%$ ). Отметим, что значимых различий в степени увеличения печеночных трансаминаз выявлено не было, основная доля случаев характеризовалась превышением АЛТ и АСТ на 1–3 нормы. Таким образом, детальный анализ подтверждает наши предыдущие выводы о том, что при ВЭБ-1-ИМ у детей младшего возраста ведущим является синдром интоксикации, в то время как у детей старшего возраста более выражены признаки цитолитического синдрома.

При оценке вирусной нагрузки в лейкоцитах крови или слюне между младшей и старшей возрастными группами различий не обнаружено. Установлена прямая корреляция вирусной нагрузки и суммы набранных баллов: в группе 1–5 лет – в крови ( $r_s = 0,531$ ,  $p = 0,001$ ) и слюне ( $r_s = 0,392$ ,  $p = 0,026$ ), 6–17 лет – только в крови ( $r_s = 0,533$ ,  $p = 0,001$ ).

### Обсуждение

В то время как основной классификацией является деление ВЭБ на 2 типа – ВЭБ-1 и ВЭБ-2, данные о типовой структуре ВЭБ при ИМ у детей в РФ до сих пор отсутствуют. В свою очередь, особенности клинических проявлений ИМ как широко распространенной в РФ детской инфекции, вариантов его течения при инфицировании разными типами и генетическими вариантами ВЭБ остаются малоизученным вопросом. Полученные нами результаты типирования ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне у детей с ИМ свидетельствуют о доминировании ВЭБ-1 в этиологии ИМ у детей, проживающих в Нижегородской области (географически относится к территории европейской части России). Такое распределение, в целом, соответствует предыдущим оценкам распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 среди населения разных регионов мира [15, 16, 25–28].

Несомненный интерес представляют биологические и функциональные различия между типами ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Основное фенотипическое различие между 2 типами вируса заключается в том, что ВЭБ-1 трансформирует В-лимфоциты человека более эффективно, чем ВЭБ-2 [16, 29]. А недавние сообщения о том, что ВЭБ-2 инфицирует Т-клетки как в культуре, так и *in vivo* (например, у кенийских детей), определяют необходимость продолжения исследований биологического значения основных типов ВЭБ [30]. В современный период имеется мало доказательств о связи заболеваний с определенным типом ВЭБ. Немногочисленные исследования продемонстрировали, что ИМ чаще ассоциирован с типом ВЭБ-1 [26–28]. Бразильские ученые установили, что клинические проявления при ВЭБ-2-инфекции сохранялись более продолжительное время, с выраженной лихорадкой и лимфаденопатией по сравнению со

случаями инфицирования ВЭБ-1. Напротив, показатели активности АЛТ, АСТ, гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) были значительно выше у ВЭБ-1-инфицированных лиц в возрасте 14 лет и старше по сравнению с теми, у кого был выявлен ВЭБ-2 или коинфекция обоими типами вируса [28].

В данной работе впервые в РФ представлена клиничко-лабораторная характеристика ВЭБ-1-ИМ у госпитализированных детей. Установлено, что клиническая картина заболевания соответствовала ранее описанному в литературе течению ИМ ВЭБ-этиологии у детей, включая такие ведущие синдромы, как лихорадка, интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, поражение рото- и носоглотки [3, 4, 6, 7, 10, 26–28].

В отношении значений лабораторных показателей у детей известно, что они подвержены постоянным изменениям по мере развития и взросления ребенка. Обнаружено, что до настоящего времени в некоторых российских публикациях, посвященных клинической характеристике ИМ у детей, а также в национальных клинических рекомендациях лабораторные показатели, в частности, абсолютное или относительное число лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, оценивались и сравнивались по усредненному значению в группе, представленной детьми разного возраста и пола, а не по изменению этих показателей относительно их индивидуальных референсных значений [5, 8, 9, 20]. В нашем исследовании для оценки лабораторных показателей крови у детей с ИМ был применен дифференцированный подход, основанный на существующих физиологических различиях педиатрических норм в зависимости от пола и возраста каждого ребенка, что, на наш взгляд, является более корректным. Таким образом, для всех последующих работ мы рекомендуем планировать дизайн исследований с учетом педиатрических норм лабораторных показателей, в том числе указанных производителем используемых наборов реагентов и оборудования, как это демонстрируют и зарубежные исследователи [27].

Поскольку разные синдромы и отдельные признаки в каждом клиническом случае ИМ характеризовались разной степенью выраженности, нами применялся алгоритм количественной оценки степени их выраженности и степени тяжести заболевания, разработанный коллективом российских ученых [20]. Предложенная авторами оценка по симптомам значительно уменьшает вероятность ошибок субъективного характера, особенно при не полностью выраженных проявлениях синдрома. Результаты собственных исследований распределения случаев ВЭБ-1-ИМ по степени тяжести согласуются с данными других авторов и свидетельствуют о том, что основная доля госпитали-

заций приходится на среднетяжелое течение ИМ у детей [7, 10].

На протяжении нескольких десятилетий сравнительный анализ течения ИМ в возрастном аспекте проводился с учетом определенных периодов развития ребенка (1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет) [7, 8, 10, 12]. Однако мы не встретили статистического обоснования данного подхода в современных клинических исследованиях ИМ. В нашей работе предложен алгоритм определения порогового значения возраста, при котором происходит максимальное и наилучшим образом воспроизводимое разделение групп пациентов по степени выраженности совокупности всех признаков. Полученное нами пороговое значение 6 полных лет в целом отражает изменение социального характера жизни детей, которые в настоящее время уже с этого возраста активно вовлекаются в образовательный процесс.

Полученные нами результаты, свидетельствующие о том, что у детей старшего возраста (6 лет и старше) более выражены признаки цитолитического синдрома, подтверждаются данными литературы [3, 10, 11]. Ранее было показано, что достижение ребенком возраста 5,5 лет на фоне ВЭБ-инфекции приводит к повышению риска развития гепатита с синдромом цитолиза в 1,5 раза [11]. Отметим, что информация о характере лабораторных изменений показателей в контексте отдельных возрастных групп в работах разных исследователей противоречива, что затрудняет анализ имеющихся данных [6–10].

## Выводы

1. Впервые проведено молекулярно-генетическое типирование ВЭБ в лейкоцитах крови и слюне у детей с ИМ.
2. Установлено, что в 100% случаев у детей из Нижегородской области с диагнозом ВЭБ-ИМ выявлялся генотип ВЭБ-1.
3. Получены первые данные о клиничко-лабораторных признаках ВЭБ-1-ИМ, характеризующегося типичным симптомокомплексом.
4. Определен возрастной критерий разделения пациентов с ВЭБ-1-ИМ на группы младшего (1–5 лет) и старшего (6–17 лет) возраста.
5. Установлено, что течение ВЭБ-1-ИМ имеет возрастные особенности. У детей младшего возраста ведущим является синдром интоксикации ( $p < 0,001$ ), а у детей старшего возраста более выражены признаки синдрома цитолиза и нарушения билирубинового обмена печени ( $p = 0,005$ ).
6. Показано, что при ВЭБ-1-ИМ у детей младшего возраста более выражены такие клинические симптомы, как вялость, беспокойство, снижение аппетита и нарушение сна, а появление налета на миндалинах и заложенность носа, наоборот, про-

являлись в меньшей степени. При этом по лабораторным данным чаще наблюдалась моноцитопения и снижение гемоглобина. У детей в возрасте 6 лет и старше преобладали лимфоцитоз и моноцитоз, а также повышенные уровни АЛТ, АСТ и гемоглобина.

В целом, полученные нами данные о различной выраженности клинических и лабораторных признаков ВЭБ-1-ИМ являются предпосылками для продолжения исследований, направленных на поиск взаимосвязи особенностей клинического течения заболевания и генетической гетерогенности вируса, перспективного развития молекулярно-генетического мониторинга и эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией.

### Литература

1. Михнева, С.А. Инфекционный мононуклеоз: временно-пространственное проявление эпидемического процесса / С.А. Михнева [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания*. — 2018. — № 10. — С. 50–54.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. — 256 с. — Доступно по ссылке: [https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266) (дата обращения 21.11.2022).
3. Демина, О.И. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О.И. Демина [и др.] // *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* — 2020. — Т. 65, № 1. — С. 37–44.
4. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(12):3709-16.
5. Мартынова, Г.П. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом [Электронный ресурс] / Г.П. Мартынова [и др.]. Код протокола: 91500.11. В27.001-2013. Доступно по ссылке: <http://niidi.ru/dotAsset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf> (дата обращения 21.11.2022).
6. Тюняева, Н.О. Инфекционный мононуклеоз: этиологические факторы, проблемы диагностики и лечения (научный обзор) / Н.О. Тюняева, Л.В. Софронова // *Вестник новых медицинских технологий*. — 2014. — Т. 21, № 3. — С. 184–190.
7. Тимченко, В.Н. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // *Педиатр.* — 2018. — Т. 9, № 6. — С. 77–82.
8. Антонова, М.В. Сравнительная характеристика клинического течения и лабораторных данных первичной Эпштейн-Барр вирусной инфекции и ее реактивации у детей различных возрастных групп / М.В. Антонова [и др.] // *Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области*. — 2016. — Т. 2, № 3(14). — С. 19–24.
9. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О.И. Демина [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 62–72.
10. Хакизмана, Ж.К. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях / Ж.К. Хакизмана [и др.] // *Детские инфекции*. — 2020. — Т. 19, № 2. — С. 23–28.
11. Пермякова, А.В. О возрастных особенностях инфекционного мононуклеоза / А.В. Пермякова, И.И. Львова, А.Ю. Дерюшева // *Пермский медицинский журнал*. — 2017. — Т. XXXIV, № 5. — С. 63–68.
12. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520924550
13. Palser AL, Grayson NE, White RE, et al. Genome Diversity of Epstein-Barr Virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol.* 2015 May;89(10):5222–37.
14. Dambaugh T, Hennessy K, Chamnankit L, et al. U2 region of Epstein-Barr virus DNA may encode Epstein-Barr nuclear antigen 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984 Dec;81(23):7632–36.
15. Correia S, Palser A, Elgueta Karstegl C, et al. Natural Variation of Epstein-Barr Virus Genes, Proteins, and Primary MicroRNA. *J Virol.* 2017 Jul;91(15):e00375-17.
16. Farrell PJ, White RE. Do Epstein – Barr Virus Mutations and Natural Genome Sequence Variations Contribute to Disease? *Biomolecules.* 2022 Dec;12(1):17.
17. Смирнова, К.В. Древние варианты вируса Эпштейна – Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты / К.В. Смирнова [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2020. — Т. 65, № 2. — С. 77–86.
18. Гурцевич, В.Э. Вирус Эпштейна – Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4) у калмыков и славян, проживающих на территории России: типы вируса, варианты онкогена LMP1 и злокачественные опухоли / В.Э. Гурцевич [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2022. — Т. 67, № 3. — С. 246–257.
19. Попкова, М.И. Диагностическое значение количественного определения ДНК вируса Эпштейна – Барр в лейкоцитах крови у детей при инфекционном мононуклеозе / М.И. Попкова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 128–137.
20. Попова, О.А. Критерии оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей / О.А. Попова, З.А. Хохлова // *Детские инфекции*. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 56–59.
21. Попкова, М.И. Методические подходы к дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 и ВГЧ-6А/ВГЧ-6В в слюне / М.И. Попкова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 461–474.
22. Попкова, М.И. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В / М.И. Попкова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — Т. 11, № 6. — С. 1057–1066.
23. Oja H, Randles RH. Multivariate Nonparametric Tests. *Statistical Science.* 2004 Nov;19(4):598–605.
24. Becue-Bertaut M, Pages J. Multiple factor analysis and clustering of a mixture of quantitative, categorical and frequency data. *Computational Statistics and Data Analysis.* 2008 Feb;52:3255–68
25. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun;8:211.
26. Ai JH, Xie ZD, Liu CY, et al. Characteristic of nuclear antigen 1 gene and latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in primary EBV infection in children in Beijing area in 2005-2010. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2012 Oct;26(5):352–5.
27. Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G, et al. Analysis of the Variability of Epstein-Barr Virus Genes in Infectious Mono-

nucleosis: Investigation of the Potential Correlation with Biochemical Parameters of Hepatic Involvement. *J Med Biochem.* 2016 Sep;35(3):337–46.

28. Monteiro TAF, Costa IB, Costa IB, et al. Genotypes of Epstein-Barr virus (EBV1/EBV2) in individuals with infectious mononucleosis in the metropolitan area of Belém, Brazil, between 2005 and 2016. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):322–9.

29. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol.* 1987 May;61(5):1310–7.

30. Coleman CB, Daud II, Ogolla SO, et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Infects T Cells in Healthy Kenyan Children. *J Infect Dis.* 2017 Sep;216(6):670–7.

## References

1. Mikhneva S.A., Martinov Yu.V., Kukhtevich E.V., Grishina Yu.Yu. Zdorov'e naseleniâ i sreda obitaniâ. 2018; 10(307):50-4 (In Russian).

2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report [Internet]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2021 [cited 2022 Nov 21] (In Russian). Available from: [https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=18266](https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266)

3. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2020; 65(1): 37–44 (In Russian).

4. Yang Y, Gao F. Clinical characteristics of primary and reactivated Epstein-Barr virus infection in children. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(12):3709-16.

5. Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Mazankova L.N., Sharipova E.V. Clinical recommendations (treatment protocol) for providing medical care to children with infectious mononucleosis [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 21]. Protocol code: 91500.11. B27.001-2013 (In Russian). Available from: <http://niidi.ru/dot-Asset/a6816d03-b0d9-4d37-9b09-540f48e3ed43.pdf6>.

6. Tyunyaeva N., Sofronova L. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2018; 21(3): 184-90 (In Russian).

7. Timchenko V.N., Bannova S.L., Pavlova N.V., Pavlova E.B., Kaplina T.A., Fedorova A.V., et al. *Pediatr (St. Petersburg).* 2018; 9(6): 77-82 (In Russian).

8. Antonova M.V., Kashuba E.A., Drozdova T.G., Iyubimtseva O.A., Khanipova L.V., Ogoshkova N.V., Chekhova Yu.S., *Vestnik soveta molodykh uchonykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti.* 2016; 2(3):1-24 (In Russian).

9. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. *Infektsionnye Bolezni.* 2020; 18(3): 62–72. (In Russian).

10. Hakizimana J.K., Timchenko V.N., Shakmaeva M.A., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bannova S.L., et al. *Detskie Infektsii.* 2020; 19(2): 23-8 (In Russian).

11. Permyakova A.V., Lvova I.I., Deryusheva A.Yu. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 34(5): 63–8 (In Russian).

12. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res.* 2020 Oct;48(10):300060520924550

13. Palser AL, Grayson NE, White RE, et al. Genome Diversity of Epstein-Barr Virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol.* 2015 May;89(10):5222–37.

14. Dambaugh T, Hennessy K, Chamnankit L, et al. U2 region of Epstein-Barr virus DNA may encode Epstein-Barr nuclear antigen 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984 Dec;81(23):7632–36.

15. Correia S, Palser A, Elgueta Karstegl C, et al. Natural Variation of Epstein-Barr Virus Genes, Proteins, and Primary MicroRNA. *J Virol.* 2017 Jul;91(15):e00375-17.

16. Farrell PJ, White RE. Do Epstein–Barr Virus Mutations and Natural Genome Sequence Variations Contribute to Disease? *Biomolecules.* 2022 Dec;12(1):17.

17. Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K., Dushenkina T.E., Gurtsevich V.E. *Voprosy virusologii.* 2020; 65(2): 77–86 (In Russian).

18. Gurtsevich V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Dushenkina T.E., Smirnova K.V. *Voprosy virusologii.* 2022; 67(3): 246–57 (In Russian).

19. Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A., Kulova E.A., Sakharnov N.A., Utkin O.V. *urnal infektologii.* 2022;14(2):128-37 (In Russian).

20. Popova O.A., Khokhlova Z.A. *Detskie Infektsii.* 2019;18(1): 56-59 (In Russian).

21. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Soboleva E.A., Sakharnov N.A., Filatova E.N., Kulova E.A. *Infektsiya i immunitet.* 2022; 12(3): 461-74 (In Russian).

22. Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Sakharnov N.A., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Kulova E.A. *Infektsiya i immunitet.* 2021; 11(6): 1057–66 (In Russian).

23. Oja H, Randles RH. Multivariate Nonparametric Tests. *Statistical Science.* 2004 Nov;19(4):598–605.

24. Becue-Bertaut M, Pages J. Multiple factor analysis and clustering of a mixture of quantitative, categorical and frequency data. *Computational Statistic and Data Analysis.* 2008 Feb;52:3255-68

25. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun;8:211.

26. Ai JH, Xie ZD, Liu CY, et al. Characteristic of nuclear antigen 1 gene and latent membrane protein 1 gene of Epstein-Barr virus in primary EBV infection in children in Beijing area in 2005-2010. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2012 Oct;26(5):352–5.

27. Banko A, Lazarevic I, Stevanovic G, et al. Analysis of the Variability of Epstein-Barr Virus Genes in Infectious Mononucleosis: Investigation of the Potential Correlation with Biochemical Parameters of Hepatic Involvement. *J Med Biochem.* 2016 Sep;35(3):337–46.

28. Monteiro TAF, Costa IB, Costa IB, et al. Genotypes of Epstein-Barr virus (EBV1/EBV2) in individuals with infectious mononucleosis in the metropolitan area of Belém, Brazil, between 2005 and 2016. *Braz J Infect Dis.* 2020 Jul-Aug;24(4):322–9.

29. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J Virol.* 1987 May;61(5):1310–7.

30. Coleman CB, Daud II, Ogolla SO, et al. Epstein-Barr Virus Type 2 Infects T Cells in Healthy Kenyan Children. *J Infect Dis.* 2017 Sep;216(6):670–7.

*Авторский коллектив:*

*Попкова Мария Игоревна* – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46 (служебный), 8-906-352-60-15 (моб.), e-mail: [popmarig@mail.ru](mailto:popmarig@mail.ru)

*Уткин Олег Владимирович* – ведущий научный сотрудник – заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, e-mail: utkino2004@mail.ru

*Соболева Евгения Ангреевна* – врач-инфекционист Нижегородского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(831)214-0-214, e-mail: Fullofcarrot@pimunn.ru

*Филатова Елена Николаевна* – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: filatova@nniem.ru

*Брызгалова Дарья Алексеевна* – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: moskvinadara7@gmail.com

*Сахарнов Николай Александрович* – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, e-mail: saharov@nniem.ru



## ЗНАЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19

Ж.Ж. Жанибеков<sup>1</sup>, П.В. Чухляев<sup>2</sup>, Д.А. Хавкина<sup>2</sup>, М.Д. Ахмедова<sup>3</sup>, Т.А. Руженцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, Нукус, Узбекистан

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

<sup>3</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

### The importance of outpatient etiotropic therapy in patients hospitalized with COVID-19

Zh.Zh. Zhanibekov<sup>1</sup>, P.V. Chukhliaev<sup>2</sup>, D.A. Khavkina<sup>2</sup>, M.D. Akhmedova<sup>3</sup>, T.A. Ruzhentsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

<sup>2</sup>Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

#### Резюме

*Цель:* оценить влияние противовирусной терапии, назначенной на амбулаторном этапе, на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов.

*Материалы и методы:* в ретроспективное исследование включили 182 госпитализированных пациента с COVID-19 средней степени тяжести, получавших различную стартовую терапию в период до госпитализации. В основной группе (91 пациент) терапия включала противовирусные препараты: фавипиравир или умифеновир, в группе сравнения (тоже 91 пациент) схемы лечения не содержали препаратов этиотропного действия против SARS-CoV-2.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания. Все пациенты получали жаропонижающие препараты (парацетамол), витаминотерапию, по показаниям — местные антисептики, муколитики, антиагреганты и антибактериальные препараты. Эффективность лечения оценивали на 7-е и на 14-е сутки.

*Результаты:* среди пациентов, получавших противовирусную терапию, достоверно реже выявляли наличие вируса на 7-й день — у 15,38 % и на 14-й день заболевания — у 2,20 %, а в группе сравнения — у 82,42 % и 39,56 % соответственно. Средняя длительность заболевания в основной группе была более чем на 5 суток меньше —  $8,28 \pm 3,74$  дня. Доля пациентов с ухудшением клинического состояния до 3–4 баллов достоверно больше в группе, не получавшей противовирусных препаратов, — 61,54 %, а при применении фавипиравира или умифеновира — 2,2 %.

#### Выводы:

1. Своевременное назначение противовирусной терапии при COVID-19 на амбулаторном этапе предотвращает нарастание степени тяжести, развитие осложнений, способствует более ранней элиминации вируса и сокращению длительности заболевания при госпитализации пациента.

2. Отсутствие противовирусной терапии при средней степени тяжести COVID-19 на амбулаторном эта-

#### Abstract

*The aim of the study was to evaluate the effect of antiviral therapy prescribed at the outpatient stage on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients.*

*Materials and methods.* The retrospective study included 182 hospitalized patients with COVID-19 of moderate severity who received various initial therapy in the period before hospitalization. In the main group (91 patients), therapy included antiviral drugs: favipiravir or umifenovir, in the comparison group (also 91 patients), the treatment regimens did not contain etiotropic drugs against SARS-CoV-2.

The groups were comparable in age, gender and severity of the disease. All patients received antipyretic drugs (paracetamol), vitamin therapy, according to indications — local antiseptics, mucolytics, antiplatelet agents and antibacterial drugs. The effectiveness of treatment was evaluated on days 7 and 14.

*Results.* The presence of the virus was significantly less frequently detected on day 7 — in 15.38 % and on day 14 of the disease — in 2.20 % among patients receiving antiviral therapy, 82.42 % and 39.56 %, respectively in the comparison group. The average duration of the disease was more than 5 days less —  $8.28 \pm 3.74$  days. The proportion of patients with a deterioration in their clinical condition to 3-4 points was significantly higher in the group that did not receive antiviral drugs — 61.54 %, and with the use of favipiravir or umifenovir — 2.2 %.

#### Conclusions:

1. Timely administration of antiviral therapy for COVID-19 at the outpatient stage prevents the increase in severity, the development of complications, promotes earlier elimination of the virus and shortens the duration of the disease during hospitalization of the patient.

2. The absence of antiviral therapy with moderate severity of COVID-19 at the outpatient stage significantly increases the risk of deterioration of the patient's condition.

не существенно повышает риск ухудшения состояния пациента.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, противовирусная терапия, умифеновир, фавипиравир, элиминация вируса.

## Введение

В течение многих лет во всём мире симптоматическое лечение оставалось основной терапией для пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями в схемах как для амбулаторного, так и для стационарного лечения. Эффективность и необходимость применения противовирусных препаратов многократно подвергалась сомнению вследствие незначительного влияния на выраженность и длительность симптоматики, наряду с побочными действиями применяемых лекарственных средств. Однако распространение нового вируса SARS-CoV-2, обладающего рядом новых особенностей, обуславливающих быстрое поражение ткани лёгких, нарушение кровотока с тромбообразованием и последующим нарушением функции сердечно-сосудистой и других систем организма, продиктовали необходимость поиска эффективной противовирусной терапии [1]. Уже в первый год пандемии было показано благоприятное влияние ряда препаратов с прямым противовирусным действием: фавипиравира и умифеновира [2–4]. В то же время были показаны отсутствие положительного влияния на исходы у больных новой коронавирусной инфекцией комбинированного препарата лопинавир/ритонавир [5], низкая эффективность бета-интерферона, гидроксихлорохина и хлорохина с частым проявлением побочных действий [6–9]. В Республике Узбекистан для лечения лёгких и средне-тяжелых форм COVID-19, согласно большинству версий протоколов лечения и временных рекомендаций, применялся фавипиравир. Умифеновир рекомендовался только в некоторых первых версиях, затем был исключен из-за неоднозначности данных проведенных исследований. Однако препарат применялся согласно инструкции, нередко при наличии острой респираторной симптоматики до подтверждения диагноза или при отказе пациентов от приёма фавипиравира, учитывая результаты проведенных исследований, подтвердивших эффективность умифеновира при новой коронавирусной инфекции [2, 4].

Несмотря на проведенные рандомизированные многоцентровые исследования, подтвердившие эффективность и необходимость применения противовирусных препаратов при COVID-19, доказанное их действие против репликации вируса [2, 4, 10], у ряда врачей по-прежнему остаются вопросы и сомнения о целесообразности включения противовирусной терапии в схемы лечения амбу-

**Key words:** COVID-19, SARS-CoV-2, antiviral therapy, umifenovir, favipiravir, virus elimination.

латорных пациентов. В то же время у госпитализированных больных препараты с противовирусной активностью нередко не оказывают ожидаемого действия из-за преобладания симптоматики развившихся бактериальных, тромботических и других осложнений, требующих применения комплекса препаратов различного действия для достижения критериев выздоровления на поздних этапах.

Изменчивость коронавируса диктует необходимость практически постоянного мониторинга чувствительности возбудителя к применяемым препаратам. Территориальные и генетические особенности населения в том или ином регионе требуют проведения дополнительных исследований по оценке действия и безопасности лекарственных средств для определения оптимальных сроков назначения и выбора наиболее целесообразных схем лечения.

**Цель исследования** — оценить влияние противовирусной терапии, назначенной на амбулаторном этапе, на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов.

## Материалы и методы исследования

Проанализированы данные 182 пациентов, госпитализированных в инфекционную больницу города Нукус (Республика Каракалпакстан) в 2021 г. с диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2», которые начали получать лечение на амбулаторном этапе. Подбор пациентов проводили методом сплошного скрининга. В исследование были включены только случаи с подтверждением выделения возбудителя методом ПЦР, средней степени тяжести с наличием 2 баллов по шкале оценки клинического статуса ВОЗ (табл. 1) на момент начала терапии — симптомы, ограничивающие повседневную активность, но не требующие срочной или экстренной госпитализации. Причиной поступления в стационар спустя более чем 3 суток от начала терапии на дому служила недостаточная эффективность лечения, по мнению лечащего врача или больного.

В основной группе (91 пациент) терапия включала противовирусные препараты: фавипиравир (у 79 пациентов) или умифеновир (у 12 пациентов). В группе сравнения, в которую вошел 91 пациент, схемы лечения не содержали препаратов этиотропного действия против SARS-CoV-2.

Таблица 1

**Порядковая шкала клинического улучшения (Ordinal Scale for Clinical Improvement),  
рекомендованная ВОЗ, 2020**

Статус пациента	Описание	Оценка
Здоров*	Отсутствие клинических проявлений** и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19)	0
Амбулаторный	Нет ограничений повседневной активности	1
	Повседневная активность ограничена	2
Госпитализирован, средняя тяжесть состояния	Оксигенотерапия не требуется	3
	Требуется оксигенотерапия через маску или носовые канюли	4
Госпитализирован, тяжелое состояние	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация, ИВЛ	6
	ИВЛ + лечение органной недостаточности (вазопрессоры, экстракорпоральная мембранная оксигенация, заместительная почечная терапия)	7
	Летальный исход	8

\* В случае отсутствия клинических проявлений и лабораторного подтверждения отсутствия инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов они также относятся к категории «0» — «Здоров».

\*\* Допускается сохранение катарального симптома «Кашель», выраженностью не более 1 балла.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания, а также сопутствующей патологии и получаемой терапии по поводу хронических заболеваний. Средний возраст пациентов в основной группе составил  $51,63 \pm 10,22$  лет, а в группе сравнения —  $51,51 \pm 15,70$  лет ( $p = 0,952$ ). В исследование не включались пациенты, имеющие декомпенсированные сопутствующие заболевания. Всю терапию пациенты получали в соответствии с действующими Протоколом и клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Все пациенты получали жаропонижающие препараты (парацетамол), витаминотерапию, по показаниям — местные антисептики, муколитики, антиагреганты, антикоагулянты, антиоксиданты и антибактериальные препараты. В основной группе пациенты амбулаторно, до момента госпитализации получали фавипиравир по рекомендованной схеме (нагрузочная доза в зависимости от массы тела 1600 — 1800 мг в 1 день, а со 2-го по 10-й день — по 600 — 800 мг в сутки) либо умифеновир 200 мг 4 раза в день до еды в течение 10 дней. Со дня госпитализации приём фавипиравира продолжался, умифеновир заменялся на фавипиравир. При развитии тяжелой формы, которая была зарегистрирована у 3 пациентов в основной группе и у 19 в группе сравнения на 2-й неделе от начала терапии, назначался, при положительном результате диагностики методом ПЦР на наличие SARS-CoV-2, ремдесивир с отменой фавипиравира в случаях его приёма. При отсутствии вируса, по данным лабораторной диагностики, курс фавипиравира продолжали до

10 дней, а коррекцию схемы терапии проводили в соответствии с выявленными осложнениями (антибактериальная терапия при симптоматике бактериальной инфекции, ингибиторы интерлейкина-6 и кортикостероиды — при признаках цитокинового шторма, антикоагулянтная терапия — при проявлениях тромбоза или тромбоземболии. Эффективность лечения оценивали на 7-е и на 14-е сутки от момента начала лечения.

Оценивали общую длительность заболевания, состояние пациентов по шкале клинического статуса ВОЗ, а также долю пациентов, имеющих положительный результат ПЦР-теста на наличие SARS-CoV-2 к 7-му и 14-му дню терапии.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета компьютерных программ SPSS Версия 23. Рассчитывали средние значения  $M$ , стандартное отклонение  $SD$ , частоту встречаемости качественного показателя в выборке. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивали с помощью  $T$ -критерия для парных выборок.

### Результаты исследования

Несмотря на идентичные исходные данные в сравниваемых группах пациентов, были получены существенные достоверные различия между сравниваемыми группами по оцениваемым показателям. Общая длительность заболевания в основной группе, получавшей противовирусную терапию с амбулаторного этапа, была более чем на 5 суток короче ( $8,82 \pm 3,74$  дня), чем в группе сравнения, в которой не назначалась этиотропная терапия ( $13,73 \pm 5,30$ ),  $p < 0,05$ .

Доля пациентов с ухудшением клинического статуса по шкале клинического состояния ВОЗ (см. табл. 1) к 7-му дню терапии была достоверно меньше в группе пациентов, начавших прием противовирусных препаратов на догоспитальном этапе, чем в группе сравнения (рис. 1). Баллы 3 и 4, соответствующие существенной отрицательной динамике: 3 балла — показания для госпитализации без кислородотерапии, 4 балла — необходимость стационарного лечения с применением кислорода неинвазивными способами, в основной группе были отмечены всего в 2,2% случаев (2 пациента с оценкой 4 балла, ни одного пациента с оценкой 3 балла).

В группе сравнения показатель 3 балла отмечался у большинства пациентов (61,54%), 4 балла — у 18,68% ( $p < 0,05$ ). Как видно из таблицы 2, Средний балл по шкале клинического улучшения

был достоверно меньше у пациентов, получавших противовирусную терапию.

К 14-му дню от начала терапии в основной группе ухудшение состояния с прогрессированием до тяжелой формы отмечено у 3 (3,3%) пациентов, а в группе сравнения — у 19 (20,9%). В группе сравнения на 2-й неделе от начала терапии) назначался ремдесивир.

Результаты оценки доли пациентов, имеющих положительный результат ПЦР-диагностики на наличие вируса SARS-CoV-2, также показали достоверные различия между группами. При приеме противовирусной терапии признаки выделения вируса на 7-й день сохранялись лишь у 15,38% пациентов, а на 14-й день — у 2,2%. В отличие от них, в группе сравнения к 7-му дню терапии элиминации вируса не было достигнуто у 82,42%, а на 14-й день — у 39,56% ( $p < 0,05$ , рис. 2).



Рис. 1. Распределение пациентов в соответствии с баллами клинического состояния по шкале ВОЗ к 7-му дню заболевания в сравниваемых группах, n = 182, %, \* — различия между сравниваемыми группами достоверны,  $p < 0,05$

Таблица 2

**Средние баллы по шкале клинического улучшения ВОЗ на 7-й день терапии у пациентов в сравниваемых группах, M±SD**

Группы (n = 182)	Средний балл, M ± SD	Достоверность различий, p
Основная группа (пациенты, получавшие противовирусную терапию, n = 91)	1,34 ± 0,670	< 0,05
Группа сравнения (пациенты, не получавшие противовирусную терапию, n = 91)	2,99 ± 0,624	

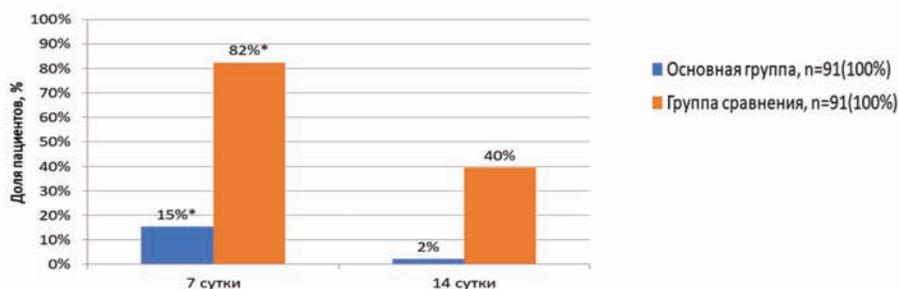


Рис. 2. Доля пациентов с положительным результатом ПЦР на наличие вируса SARS-CoV-2 к 7-му и 14-му дню, n = 182, %, \* — различия достоверны между сравниваемыми группами,  $p < 0,05$

## Обсуждение

Полученные данные наглядно демонстрируют необходимость противовирусной этиотропной терапии у амбулаторных пациентов с COVID-19. Терапевтическая тактика, включающая только симптоматическое и патогенетическое лечение без противовирусных средств, существенно менее эффективна, приводит к более длительному течению заболевания, ухудшению клинического статуса пациента, увеличению риска неблагоприятных исходов. Полученные в Республике Каракалпакстан данные, в целом, сходны с ранее опубликованными данными, полученными по результатам исследований в других странах, и подтверждают эффективность противовирусной терапии при COVID-19 [2, 4, 11]. Однако, в отличие от них, нами проведен анализ влияния предшествующей терапии, полученной пациентами до момента госпитализации. Недостатком многих ранее проведенных зарубежных исследований была попытка оценить влияние этиотропных препаратов при позднем начале терапии среди пациентов с тяжелым и осложненным течением, что не позволяло подтвердить эффективность лечения [12].

Результаты проведенного нами исследования подчеркивают значимость раннего назначения препаратов, на амбулаторном этапе, до развития выраженной клинической симптоматики и объективных показаний к госпитализации. Даже при ухудшении клинического состояния у некоторых пациентов в первые дни приёма препаратов статистически значимые различия при оценке на 7-е и 14-е сутки в баллах позволили подтвердить эффективность применявшихся схем лечения. Очевидно, что для оценки подавления репликации вируса и развития устойчивого клинического улучшения при COVID-19 необходим более длительный период, чем при других ОРВИ: примерно к 7-м суткам от начала терапии можно говорить о предварительном результате проводимого лечения. Ухудшение состояния пациента к этому сроку свидетельствует о прогрессировании заболевания, как правило, с присоединением осложнений, требующих пересмотра терапии, что было отмечено у 22 пациентов, включенных в исследование, из которых 19 не получали противовирусных препаратов на амбулаторном этапе.

В Республике Узбекистан, в соответствии с протоколами лечения COVID-19, умифеновир при коронавирусной инфекции назначать не рекомендуется. Однако при отсутствии результатов лабораторной диагностики на наличие SARS-CoV-2 применение этого препарата в амбулаторных условиях у пациентов с нетяжелым течением вполне допустимо. Вместе с тем, нельзя не учитывать и выводы проведенных ранее исследований, под-

твердивших его эффективность [11, 13]. В то же время при сравнении эффективности умифеновира и фавипиравира были получены сопоставимые данные [14], что позволяет объединить пациентов, принимавших тот или другой препарат, для оценки влияния этиотропной терапии на течение COVID-19. На амбулаторном этапе для практики врачу крайне важно иметь возможность выбора препарата с учётом его доступности на данный момент в определенном регионе, наличия противопоказаний и индивидуальной переносимости пациентом. Анализ результатов назначения фавипиравира или умифеновира подчеркивает значимость этих препаратов для амбулаторных пациентов Узбекистана и других стран.

Безусловно, при появлении новых вариантов коронавируса исследования необходимо повторять. Также следует подчеркнуть необходимость комплексного подхода к лечению с применением как противовирусных, так и других препаратов патогенетического и симптоматического действия для обеспечения благоприятных результатов, сокращения сроков заболевания и числа осложнений.

## Выводы

1. Своевременное назначение противовирусной терапии при COVID-19 на амбулаторном этапе предотвращает нарастание степени тяжести, развитие осложнений, способствует более ранней элиминации вируса и сокращению длительности заболевания при госпитализации пациента.

2. Отсутствие противовирусной терапии при средней степени тяжести COVID-19 на амбулаторном этапе существенно повышает риск ухудшения состояния пациента.

## Конфликт интересов

*Конфликт интересов отсутствует.*

## Литература

1. Хавкина, Д.А. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика / Д.А. Хавкина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т.10, № 2. — С. 62–69. — <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.2.62-695>.
2. Руженцова, Т.А. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения / Т.А. Руженцова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 4, № 9. — С. 26–38. — <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>.
3. Furuta, Y. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase / Y. Furuta, T. Komeno, T. Nakamura // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. — 2017. — Vol. 93. — N. 7. — P. 449-463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>.
4. Ленева, И.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике / И.А. Ленева, Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92,

№ 11. — С. 91–97. — <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>.

5. Cao, B. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — N. 19. — P. 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

6. Sun, J. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System / J. Sun [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 108. — N. 4. — P. 791-797. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.

7. Colson, P. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson, J.M. Rolain, J.C. Lagier, P. Brouqui, D. Raoult // *International Journal of Antimicrobial Agents.* — 2020. — Vol. 55. — N. 4. — P. 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.

8. Cortegiani, A. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 / A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, A. Giarratano, S. Einav // *J Crit Care.* — 2020. — N. 57. — P. 279-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.

9. Gao, J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // *BioScience Trends.* — 2020. — Vol. 14. — N. 1. — P. 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

10. Belcaro, G. Virucidals Control the Presence of Covid in Mouth/Saliva / G. Belcaro // *Med Clin Res.* — 2020. — Vol. 5. — N. 5. — P. 76-79. <https://doi.org/10.33140/mcr.05.05.002>.

11. Чухляев, П.В. Эффективность и безопасность этиотропной противовирусной терапии при COVID-19 у амбулаторных пациентов / П.В. Чухляев [и др.] // *Медицинский алфавит.* — 2022. — № 14. — С. 23–26. — <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

12. Wang, Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.] // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10236). — P. 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

13. Nojomi, M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial / M. Nojomi [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* — 2020. — N. 20. — P. 954. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.

14. Chen, C. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial / C. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 683296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>

## References

1. Khavkina D.A., Ruzhentsova T.A., Chukhliayev P.V. et al. The role of detoxification and antioxidant therapy in the treatment of COVID-19: theory and practice. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues.* — 2020. — Vol. 10. — N. 2. — P. 62-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/epidem.2020.2.62-695>.

2. Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhliayev P.V. et al. Efficacy and safety of favipiravir in the complex therapy of

mild and moderate COVID-19. *Infectious diseases: news, opinions, training.* — 2020. — Vol. 4. — N. 9. — P. 26-38. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>.

3. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* — 2017. — Vol. 93. — N. 7. — P. 449-463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>.

4. Leneva I.A., Pshenichnaya N.Y., Bulgakova V.A. Umifenovir and coronavirus infections: a review of research results and clinical practice. *Therapeutic Archive.* — 2020. — Vol. 92. — N. 11. — P. 91–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000713>.

5. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — N. 19. — P. 1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.

6. Sun J., Deng X., Chen X. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* — 2020. — Vol. 108. — N. 4. — P. 791-797. <https://doi.org/10.1002/cpt.1866>.

7. Colson P., Rolain J.M., Lagier J.C., Brouqui P., Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents.* — 2020. — Vol. 55. N. 4. — P. 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>.

8. Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* — 2020. — N. 57. — P. 279-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>.

9. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends.* — 2020. — Vol. 14. — N. 1. — P. 72-73. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.

10. Belcaro G. Virucidals Control the Presence of Covid in Mouth/Saliva. *Med Clin Res.* — 2020. — Vol. 5. — N. 5. — P. 76-79. <https://doi.org/10.33140/mcr.05.05.002>.

11. Chukhliayev P.V., Janibekov J.J., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Efficacy and safety of etiotropic antiviral therapy in COVID-19 in outpatient patient. *Medical alphabet.* — 2022. — № 14. — С. 23-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-18-23-26>.

12. Wang Y., Zhang D., Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* — 2020. — Vol. 395(10238). — P. 1569-1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

13. Nojomi M., Yassin Z., Keyvani, H. et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* — 2020. — Vol. 20(1). — P. 954. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05698-w>.

14. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 683296. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>

## Авторский коллектив:

Жанибеков Жанабай Жумабаевич – главный врач Республиканской детской инфекционной больницы Республики Каракалпакстан, к.м.н., главный инфекционист Республики Каракалпакстан; тел.: +998(61)224-35-86, e-mail: janibekov3001@gmail.com

Чухляев Павел Владимирович – младший научный сотрудник научного клинико-диагностического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: pafachka@gmail.com

*Хавкина Дарья Александровна* – младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: havkina@gmail.com

*Ахмедова Муборахон Джалиловна* – профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: + 998(71)243-44-02, e-mail: tmainfection@mail.ru

*Руженцова Татьяна Александровна* – заместитель директора по клинической работе Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: ruzhencova@gmail.com



## КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ ТЫВА

А.А. Сарыглар<sup>1,2</sup>, С.О. Донгак<sup>2</sup>, А.Д. Иброхимова<sup>3,4</sup>, К.Е. Новак<sup>4</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, Кызыл, Россия

<sup>2</sup> Инфекционная больница Республики Тыва, Кызыл, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical and epidemiological characteristic of chronic hepatitis C in the republic of Tyva

A.A. Saryglar<sup>1,2</sup>, S.O. Dongak<sup>2</sup>, A.D. Ibrohimova<sup>3,4</sup>, K.E. Novak<sup>4</sup>, E.V. Esaulenko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Medical-Social Problems and Management of the Republic of Tyva, Kizil, Russia

<sup>2</sup> Infectious Hospital of the Republic of Tyva, Kizil, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** оценить современную эпидемиологическую ситуацию и установить доминантный клинический профиль пациентов с хроническим гепатитом С с учетом стадии заболевания и молекулярно-генетической характеристики вируса в Республике Тыва.

**Материалы и методы.** На основании годовых отчетов кабинета диспансерного наблюдения Инфекционной больницы Республики Тыва была разработана электронная база данных с использованием лицензионной программы Office Excel 2016, в которую включались результаты о состоянии здоровья пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные данные, в том числе молекулярно-биологические с определением генотипов вирусного гепатита С. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности инфекционной заболеваемости в РФ (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Аналитические таблицы разработаны специалистами Научно-методического центра Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера за период 2012–2022 гг. Используются данные референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии.

**Результаты.** За последние 2 года снижение заболеваемости в Республике Тыва, вероятно, связано с сокращением объема обследований, снижением обращаемости пациентов за амбулаторной помощью и с недостаточностью скрининга в условиях пандемии COVID-19. В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с хроническим гепатитом С выявлено преобладание инфицированных вирусным гепатитом С 1 генотипа (49,4%), с фиброзом F0–F2 в 79% случаев. Установлен клинический профиль типичных пациентов с хроническим гепатитом С, доля которых в общей структуре обследованных составила 38,4%.

### Abstract

**Aim:** To assess the current epidemiological situation and establish the dominant clinical profile of patients with chronic hepatitis C, taking into account the stage of the disease and the molecular genetic characteristics of the virus in the Republic of Tyva.

**Materials and methods:** Based on the annual reports of the dispensary observation office of the Infectious Hospital of the Republic of Tyva, an electronic database was developed using the licensed Office Excel 2016 program, which included results on the health status of patients, clinical, laboratory and instrumental data, including molecular biological data with the determination of HCV genotypes. The analysis of the data of the state statistical reporting of infectious morbidity in the Russian Federation (form №2 "Information on infectious and parasitic diseases") was carried out. Analytical tables developed by specialists of the Scientific and Methodological Center of the Saint-Petersburg Pasteur Institute for the period 2012-2022. The data of the Reference Center for Monitoring Viral Hepatitis of the Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Epidemiology" of Rospotrebnadzor were used.

**Results.** Over the past two years, the decrease in incidence in the Republic of Tyva is likely due to a decrease in the number of examinations, a decrease in patients seeking outpatient care, and insufficient screening in the context of the COVID-19 pandemic.

Clinical, laboratory and instrumental examination of patients with HCV revealed the predominance of HCV-infected genotype 1 (49.4%), with F0-F2 fibrosis in 79% of cases. The clinical profile of typical patients with chronic hepatitis C was established; whose share in the total structure of the examined was 38.4%.

**Conclusion:** There is a tendency to reduce the incidence of chronic hepatitis C in the Republic of Tyva. Based on the clinical information base, the most typical characteristics of

**Заключение.** Отмечается тенденция к снижению заболеваемости хроническим гепатитом С в Республике Тыва. На основании клинико-информационной базы установлены наиболее типичные характеристики больных хроническим гепатитом С, проживающих в Республике Тыва.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, хронический гепатит С, заболеваемость.

## Введение

Гепатит С (ГС) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем общественного здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено значимым экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [1, 2]. В мире, согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) достигает 130 – 200 млн человек, из которых в 2019 г. в результате осложнений и исходов (цирроз печени и гепатоцеллюлярной карциномы) умерло 290 000 пациентов [2, 3]. Кумулятивное число пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) составляет 58 млн, в том числе 3,2 млн детей и подростков [2, 4, 5]. Ежегодный прирост новых случаев инфицирования – 1,5 млн.

Республика Тыва входит в состав Сибирского федерального округа, который относится к неблагоприятным субъектам РФ по ВГС-инфекции с высокой многолетней превышающей среднефедеральные показатели заболеваемостью ХГС [6, 7]. Очевидно, что регистрируемая заболеваемость отражает только часть реальной картины в связи с преимущественно бессимптомным клиническим течением заболевания, приводящим к ускользанию большого числа случаев от регистрации [8, 9]. В настоящее время хорошо известно, что Тыва относится к эндемичным регионам по гепатиту D. В связи с этим и при изучении парентеральных вирусных гепатитов акцент делался на микст-инфекцию D + В [1, 7, 9]. ХГС оставался не в фокусе целенаправленного анализа до начала новой безинтерфероновой эры этиотропной терапии. Именно внедрение в реальную клиническую практику современных препаратов с прямым противовирусным действием позволяет излечить примерно 90% пациентов с ХГС, снизив риск смерти от гепатокарциномы и цирроза печени, а также дальнейшего распространения инфекции в популяции [10, 11]. Ранняя диагностика и своевременная терапия ХГС являются наиболее перспективными мерами в борьбе с эпидемией данной инфекции и реализации про-

*chronic hepatitis C patients living in the Republic of Tyva have been established.*

**Key words:** viral hepatitis C, chronic hepatitis C, morbidity.

граммы элиминации, старт которой в РФ в настоящее время подтвержден правительственным постановлением [12, 13].

Таким образом, оценка эпидемиологической ситуации по ГС в Республике Тыва с определением не только заболеваемости, но и кумулятивного числа пациентов с ХГС и молекулярно-биологического компонента эпидемического процесса позволит определить доминантный клинический профиль пациентов и выработать поэтапный план элиминации заболевания.

**Цель исследования** – оценить современную эпидемиологическую ситуацию и установить доминантный клинический профиль пациентов с хроническим гепатитом С с учетом стадии заболевания и молекулярно-генетической характеристики вируса в Республике Тыва.

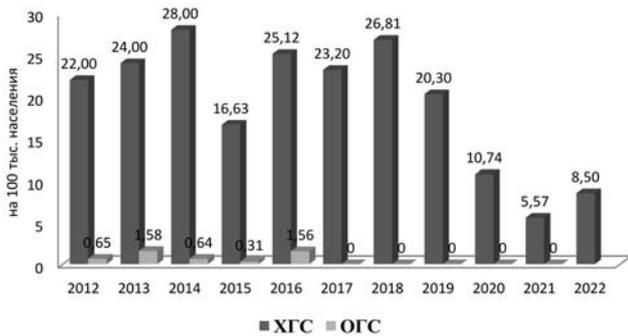
## Материалы и методы исследования

На основании годовых отчетов кабинета диспансерного наблюдения Инфекционной больницы Республики Тыва была разработана электронная база данных с использованием лицензионной программы Office Excel 2016, в которую включались результаты о состоянии здоровья пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные данные, в том числе молекулярно-биологические с определением генотипов ВГС. Проведен анализ данных государственной статистической отчетности инфекционной заболеваемости в РФ (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Аналитические таблицы разработаны специалистами Научно-методического центра Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера за период 2012 – 2022 гг. Использованы данные Референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии.

Все этапы исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете.

**Результаты исследования и обсуждение**

В результате проведения комплекса противоэпидемических мероприятий заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) в РФ продолжает снижаться и находится на самом низком уровне с начала официальной регистрации заболевания (0,66 на 100 тыс. населения в 2020 г.) [1,15]. В Республике Тыва за последние 10 лет заболеваемость ОГС снизилась с 1,56 на 100 тыс. населения в 2016 г. до полного отсутствия регистрации случаев с 2017 г. по настоящее время (рис. 1).



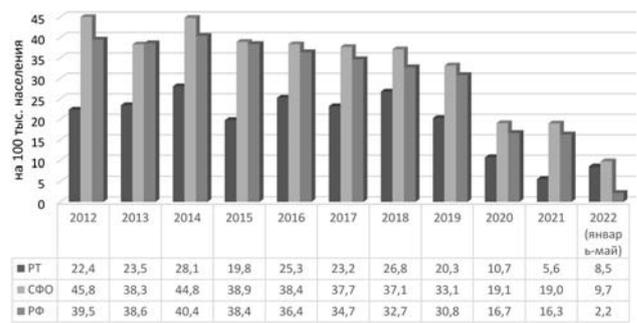
**Рис.1.** Заболеваемость ОГС и ХГС в Республике Тыва в 2012 – 2022 гг.

Несмотря на низкие показатели заболеваемости ОГС в целом в РФ, активность эпидемического процесса ГС поддерживается регистрацией большого числа случаев хронических форм. Заболеваемость хроническими формами остается высокой при отмечающейся тенденции к снижению. Согласно Глобальному докладу ВОЗ по гепатиту, принято считать точкой отчета для отслеживания прогресса в осуществлении новой глобальной стратегии по элиминации вирусных гепатитов 2015 г. [16]. В целом в РФ в период первого этапа глобальной стратегии элиминации сформировался устойчивый тренд снижения заболеваемости, что можно объяснить еще и изменением диагностических критериев: с 2013 г. диагноз устанавливался на основании наличия у пациента РНК ВГС в плазме крови на протяжении не менее 6 месяцев. Пациенты при наличии только anti-HCV не регистрируются как больные ХГС [6,17].

Отмечается мозаичность распространенности ХГС на различных территориях РФ и за рубежом [1]. Заболеваемость в РФ за последнее десятилетие снизилась в 2,3 раза и в 2021 г. составила 16,3 случая на 100 тыс. населения (в 2012 г. — 39,1 случая), а в СФО и Республике Тыва отчетливое снижение отмечено только с 2019 г. В целом в СФО заболеваемость на протяжении многих лет превышает среднероссийские показатели, но с 2015 г., так же, как и в целом по РФ, наметился тренд к снижению,

показатели с 38,9 в 2015 г. опустились до 19,0 на 100 тыс. населения в 2021 г.

В Республике Тыва ежегодно заболеваемость ХГС регистрируется значительно ниже окружных и среднефедеральных значений. В 2020 г. показатель заболеваемости был вдвое меньше, чем в 2019 г. (10,74 и 20,30 на 100 тыс. населения соответственно), с дальнейшим снижением в 2021 г. до 5,57 на 100 тыс. населения. До пандемии COVID-19 заболеваемость ХГС оставалась практически на одном уровне с наибольшими значениями в 2016 и 2018 гг. (25,12 и 26,81 на 100 тыс. населения соответственно). Резкое уменьшение регистрации ХГС в 2020 – 2021 гг. как в целом в РФ, так и в мире связано с недостаточностью скрининга в условиях пандемии [1, 18 – 20]. Но уже в январе – мае 2022 г. в Республике Тыва отмечается рост заболеваемости в сравнении с 2021 г., и к концу 2022 г. предполагается увеличение данного показателя, сопоставимого с допандемическим (рис. 2), с ежегодным выявлением до 35 новых случаев ХГС.



**Рис. 2.** Заболеваемость ХГС в РТ, СФО и РФ в 2012 – 2022 гг.

При анализе годовых отчетов кабинета диспансерного наблюдения в Инфекционной больнице Республики Тыва установлено, что с 2015 по 2022 г. обследовано 3235 пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В общей структуре ХВГ доминирует ХГВ — 50,1%, ХГВ с дельта-агентом — 23,9%, ХГС составляет 25,4%. Данное распределение отличается от общероссийского, для которого характерно преобладание ХГС: с начала регистрации (1999 г.) до 2021 г. доля возросла с 54,8% до 78,3%, и соответственно, доля ХГВ снизилась с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 г. [21].

В настоящее время зарегистрировано 835 пациентов с ХГС в «регистре пациентов» Инфекционной больницы Республики Тыва. Для проведения данного анализа отобраны пациенты, не получавшие этиотропную терапию ранее и которым планируется проведение ПВТ для достижения промежуточных целей элиминации к 2025 г. с охватом лечением 50% нуждающихся. Цирротическая стадия диагностирована в 12% случаев (n = 100).

По данным эпидемиологического анамнеза установлено, что у 19,7% пациентов были гемотрансфузии, у 30,2% – оперативные вмешательства, у 5,6% – стоматологические процедуры (протезирование, удаление зубов и т.д.), у 3,07% – медицинские манипуляции, состоят на учете в наркологическом диспансере – 0,5%, нанесены татуировки – у 2,3%; контакт в семье с инфицированными ВГС – у 5,12%, у 32,6% анамнез не известен.

Наиболее пораженной возрастной группой являются взрослые в возрасте от 40 до 70 лет. В гендерной структуре с момента регистрации ХГС (1999 г.) по настоящее время (2022 г.) преобладают женщины – 57,8%.

У большинства пациентов заболевание протекало бессимптомно или малосимптомно. Жалоб не предъявляли 43% пациентов, у остальных симптомы астенического характера (слабость, повышенная утомляемость). Во время проведения физикального обследования у 89% пациентов обнаружена гепатомегалия, наличие которой подтверждено с помощью ультразвукового исследования.

При анализе циркуляции генотипов ВГС (рис. 3) у 328 из 835 пациентов выявлено преобладание 1 генотипа (49,4%), 3 генотип определялся в 42,1% случаев, 2 генотип – в 8,5%, что соответствует данным о распространении генотипов ВГС в целом по РФ [1, 6].

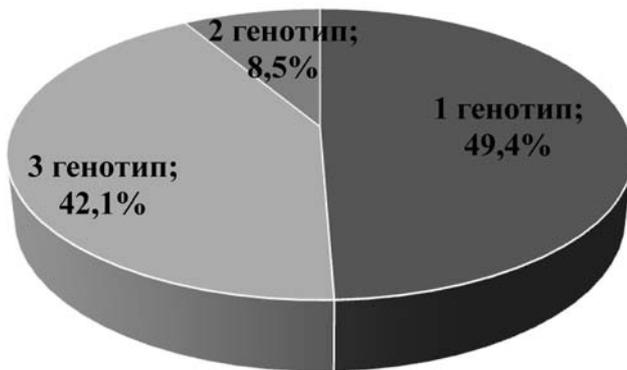


Рис. 3. Циркуляция генотипов ВГС в 2015–2022 гг. в Республике Тыва

Неинвазивная оценка степени фиброза печени методом эластометрии установила, что более чем у половины (51%) пациентов заболевание протекает без фибротических изменений печени или с незначительными признаками фиброза (F0–F1 по METAVIR). Умеренный фиброз F2 выявлен у 24% пациентов, резко выраженный фиброз F3 – у 15,7% и цирроз печени – у 9,3%.

В соответствии с классификацией тяжести печеночной недостаточности по Child – Turcotte – Pugh преобладали пациенты с компенсированным (класс А) и субкомпенсированным (класс В) цир-

розом, только у 19% определен декомпенсированный цирроз класса С (рис. 4).

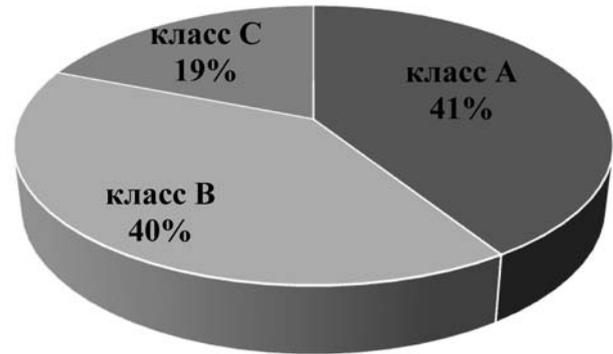


Рис. 4. Распределение пациентов на классы по Child – Turcotte – Pugh (2015–2022 гг.)

В результате клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС в Республике Тыва установлено, что половина пациентов с ХГС были инфицированы ВГС 1 генотипа – 49,4%, с фиброзом F0–F2 в 79% случаев. Доля пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа и имеющих фиброз печени F0–F2 в общей структуре пациентов с ХГС, составила 38,4% – наиболее часто встречаемые пациенты – «типичный профиль пациента с ХГС». Определенные типичные характеристики соответствуют исследованиям, проводимым в других регионах РФ [22], но при практически равнозначимой встречаемости генотипов ВГС (1 и 3 генотип) на данной территории.

С учетом стратегии ВОЗ по эрадикации ВГС к 2030 г., лечение данного заболевания признается необходимой профилактической мерой, ведущей к значительному сокращению источников инфекции. В РФ планируется развивать систему оказания медицинской помощи пациентам с ГС и совершенствовать механизмы оплаты такого лечения в рамках обязательного медицинского страхования. Это предусмотрено планом мероприятий по борьбе с этим заболеванием. Документ утверждён распоряжением Правительства от 2 ноября 2022 г. № 3306-р [14].

### Заключение

Таким образом, за последние 2 года снижение заболеваемости в Республике Тыва, вероятно, связано с сокращением объема обследований, снижением обращаемости пациентов за амбулаторной помощью и с недостаточностью скрининга в условиях пандемии COVID-19.

В ходе клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов с ХГС выявлено преобладание инфицированных ВГС 1 генотипа (49,4%), без выраженного фиброза/цирроза пе-

чени (79%) и проведения противовирусной терапии в анамнезе (100%). Установлен клинический профиль типичных пациентов с ХГС, доля которых в общей структуре обследованных составила 38,4%: инфицированные ВГС 1 генотипа, F0–F2 и без ПВТ в анамнезе.

При практически равнозначной встречаемости генотипов ВГС (1 и 3 генотип) у пациентов с минимальным фиброзом в Республике Тыва, в отличие от других регионов РФ и СЗФО, для увеличения охвата терапией возможно использование генотипспецифических препаратов (для 1 генотипа) в сочетании с пангенотипным режимом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Участие авторов равное на всех этапах подготовки статьи.

### Литература

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 11-й выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2018. — 112 с.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Ющук, Н.Д. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. / Н.Д. Ющук [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. — Т. 7, № 4. — С. 8–14.
4. Эсауленко, Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, О.А. Герасимова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67–71.
5. Ghany M.G. AASLD-IDSА. Hepatitis C guidance 2019 update / Morgan T.R. // J. Hepatology. 2020. — Vol. 71, No. 2. — P. 686–721.
6. 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.
7. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. — Т. 7, № 495. — С. 5–10.
8. Ивашкин, В.Т. Хронический вирусный гепатит С: Клинические рекомендации / В.Т. Ивашкин [и др.]. — М.: Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», 2021. — 71 с.
9. Михайлов, М.И. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации / М.И. Михайлов [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 52–58.
10. Кравченко И.Э. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации / И.Э. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2019. — Т. 8, № 4. — С. 48–57.
11. Ющук, Н.Д. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н.Д. Ющук [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9, № 4. — С. 60–71.

12. Durham D.P. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States // Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1; 62(3):298-304.

13. Соболева, Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н.В. Соболева [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 56–64.

14. Распоряжение Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.»

15. Буцкая, М.Ю. Современные эпидемиологические аспекты острых вирусных гепатитов в России / М.Ю. Буцкая [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2021. — Т. 26, № 2. — С. 67–74.

16. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455.eng.pdf;jsessionid=687260DEF2EE5404EEA21A9931153739?sequence=1> (accessed 01.08.2021).

17. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» VII. Профилактика вирусных гепатитов В и С (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500)

18. Blach S. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts // Kondili L.A., Aghemo A., Cai Z., Dugan E., Estes C., Gamkrelidze I., Ma S., Pawlotsky JM., Razavi-Shearer D., Razavi H., Waked I., Zeuzem S., Craxi A. // J. Hepatology. 2021. — Vol. 74, No. 1. — P. 31–36.

19. Wingrove C. The impact of COVID-19 on hepatitis elimination / Ferrier L., James C., Wang S. // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020. — Vol. 5, No. 9. — P. 792–794.

20. Хорькова, Е. В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне / Е.В. Хорькова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО. — 2021. — Т. 29, № 8. — С. 76–84.

21. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году» [Электронный ресурс] — Режим доступа: <https://www.rosotrebнадзор.ru>

22. Дземова А.А. Доминантный профиль больных хроническим гепатитом С в современный период / А.А. Дземова [и др.] // В сборнике: Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания. Материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. Сочи, 2021. — С. 48-50.

### References

1. Viral hepatitis in the Russian Federation: An analytical review / E. V. Esaulenko, L. V. Lyalina, A.V. Semenov [et al.]. — St. Petersburg: St. Petersburg Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 2018. — 112 p.
2. Electronic resource: WHO. Access mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Yushchuk N.D. The burden of mortality from viral hepatitis B and C: assessment methodology and indicators in Moscow in 2015-2017 / Zairatyants O.V., Znojko O.O., Khripun A.I., Dudina K.R., Gudkova S.B., Klimova E.A., Krasnenkova S.F., Zhuravleva A.V., Orekhov O.O., Bely P.A. // Infectious diseases: news, opinions, education. 2018. Vol. 7, No. 4. pp. 8-14.

4. Esaulenko E.V. Cirrhosis of the liver as an outcome of chronic hepatitis C / Sukhoruk A.A., Gerasimova O.A. // Journal of Infectology. 2014. Vol. 6. No. 1. pp. 67-71.
5. Ghany M.G. AASLD-IDS. Hepatitis C guidance 2019 update / Morgan T.R. // J. Hepatology. 2020. Vol. 71, No. 2. pp. 686-721.
6. Esaulenko E. V. Hepatitis C in Russia and the North-Western Federal District: results of the first stage of the global infection elimination program / A. A. Dzemova, G. F. Trifonova [and others] // HIV infection and immunosuppression. — 2021. — Vol. 13. — No. 3. — pp. 40-51.
7. Chulanov V.P. Chronic hepatitis C as a problem of healthcare in Russia today and tomorrow / Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovsky V.I. // Therapeutic Archive. 2015. Vol. 7, No. 495. pp. 5-10.
8. Ivashkin V. T. Chronic viral hepatitis C: Clinical recommendations / V. T. Ivashkin, N. D. Yushchuk, P. O. Bogomolov [et al.]. — Moscow: Non-profit Partnership "National Scientific Society of Infectious Diseases", 2021. — 71 p.
9. Mikhailov M.I. Draft program for the control and elimination of viral hepatitis as problems of public health in the Russian Federation / Yushchuk N.D., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Znoko O.O., Klimova E.A. // Infectious diseases: news, opinions, training. 2018. vol. 7, No. 2. pp. 52-58.
10. Kravchenko I.E. The state of medical care for patients with chronic hepatitis C in the Russian Federation / Ginyatullin R.R., Amon E.P., Malinnikova E.Yu. // Infectious diseases: news, opinions, training. 2019. Vol. 8, No. 4. pp. 48-57.
11. Yushchuk N.D. Results of forecasting the epidemic situation for hepatitis C depending on the strategy of antiviral therapy / Ivakhnenko O.I., Znoko O.O., Dudina K.R., Zaratyants O.V., Mikhailov M.I., Malinnikova E.Yu., Krasnenkova S.F., Kyuregyan K.K., Kravchenko I.E., Sozinova Yu.M., Fazylov V.H., Slepsova S.S., Isaeva O.V., Kichatova V.S., Lopatukhina M.A., Potemkin I.S., Krasnova O.G., Ivanov I.B., Rukosueva E.V. // Infectious diseases: news, opinions, training. 2020. Vol. 9, no. 4. pp. 60-71.
12. Durham D.P. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States // Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1; 62(3):298-304.
13. Soboleva N. V. The prevalence of hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation / A. A. Carlsen, T. V. Kozhanova [et al.] // Journal of Infectology. — 2017. — Vol. 9. — No. 2. — pp. 56-64.
14. Rasporozhdenie Pravitel'stva RF ot 2 noyabrya 2022 g. № 3306-r "On approval of the action plan to combat chronic viral hepatitis C in the territory of the Russian Federation in the period up to 2030"
15. Butskaya M. Yu. Modern epidemiological aspects of acute viral hepatitis in Russia / A.D. Bushmanova, E. N. Priyma [et al.] // Epidemiology and infectious diseases. — 2021. — Vol. 26. — No. 2. — pp. 67-74. — DOI 10.17816/EID105585.
16. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=687260DEF2EE5404EEA21A9931153739?sequence=1> (succeeded 01.08.2021).
17. SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" VII. Prevention of viral hepatitis B and C (Registered with the Ministry of Justice of Russia on 02/15/2021 N 62500)
18. Blach S. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts // Kondili L.A., Aghemo A., Cai Z., Dugan E., Estes C., Gamkrelidze I., Ma S., Pawlotsky JM., Razavi-Shearer D., Razavi H., Waked I., Zeuzem S., Craxi A. // J. Hepatology. 2021. Vol. 74, No. 1. pp. 31-36.
19. Wingrove C. The impact of COVID-19 on hepatitis elimination / Ferrier L., James C., Wang S. // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2020. Vol. 5, No. 9. pp. 792-794.
20. Khorkova E. V. Topical issues of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level / L. V. Lyalina, O. M. Mikailova [et al.] // Public health and habitat — ZNiSO. — 2021. — Vol. 29. — No. 8. — pp. 76-84. — DOI 10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84.
21. State Report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021" <https://www.rosпотребнадзор.ru>
22. Dzemova A.A. Dominant profile of patients with chronic hepatitis C in the modern period / Shibaeva E.O., Ganchenko R.A., Novak K.E. // In the collection: Socially significant and especially dangerous infectious diseases. Materials of the VIII All-Russian Interdisciplinary Scientific and Practical Conference with international participation. Sochi, 2021. pp. 48-50.

*Авторский коллектив:*

*Сарыглар Анна Александровна* — врач-инфекционист высшей категории, внешний совместитель в лаборатории региональных медицинских исследований Научно-исследовательского института медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, главный врач Инфекционной больницы Республики Тыва, к.м.н.; тел.: +7-983-593-92-47, e-mail: anna\_kyzy1@mail.ru

*Донгак Сырга Ондар* — врач-инфекционист 2 категории, врач кабинета последующих наблюдений Инфекционной больницы Республики Тыва; тел.: 8(39422)3-70-19, e-mail: infeksiatuva@mail.ru

*Иброхимова Анастасия Дмитриевна* — врач-инфекционист отделения диагностики и профилактики вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-187-13-67, e-mail : nastya1089@mail.ru

*Новак Ксения Егоровна* — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел. +7-921-351-24-14, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

*Эсауленко Елена Владимировна* — заведующая лабораторией «Вирусные гепатиты» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50; e-mail: eve-gpmu@mail.ru



## ДИФИЛЛОБОТРИОЗ: ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ТЕРАПИИ, ПРОФИЛАКТИКИ

Т.В. Потапова<sup>1,2</sup>, К.Д. Ермоленко<sup>3</sup>, Е.Ю. Юшина<sup>1</sup>, А.В. Холин<sup>1</sup>, И.В. Раздьяконова<sup>3</sup>, Н.Н. Власов<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Diphyllobothriasis: diagnosis, treatment, prophylaxis

T.V. Potapova<sup>1,2</sup>, K.D. Ermolenko<sup>3</sup>, E.Yu. Yushina<sup>1</sup>, A.V. Kholin<sup>1</sup>, I.V. Razdiakonova<sup>3</sup>, N.N. Vlasov<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

### Резюме

Гельминтозы составляют группу наиболее распространенных и социально значимых инфекционных заболеваний человека. По современным данным, не менее 1 миллиарда людей инфицированы гельминтами или патогенными простейшими. Одним из наиболее крупных и широко распространенных в Российской Федерации биогельминтов-паразитов человека является лентец широкий (*Diphyllobothrium latum*). Отсутствие специфической клинической картины, а также преобладание латентных форм обуславливает трудности диагностики дифиллоботриоза.

Цель: обобщение современных данных об эпидемиологии, патогенезе, клинко-лабораторных проявлениях и терапии дифиллоботриоза.

Материалы и методы. Проанализированы клинические случаи дифиллоботриоза среди пациентов, проходивших лечение в период с января по ноябрь 2022 г. в отделении дневного пребывания Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, а также в отделении кишечных инфекций и клинко-диагностическом центре Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Оценивались клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований, проводимая терапия. Наиболее информативный из них приведен в качестве клинического примера. В статье также подробно описаны актуальные биологические и эпидемиологические особенности *Diphyllobothrium latum*, характерная клиническая картина заболевания и наиболее частые осложнения.

Результаты. Дифиллоботриоз остается одним из наиболее распространенных биогельминтозов России, характерных для пациентов различных возрастов. Верификация диагноза «Дифиллоботриоз» может носить характер случайной находки при скрининговых копрологических или инструментальных исследованиях, в ряде случаев пациенты сами начинают подозревать у себя гельминтоз при обнаружении в испражнениях

### Abstract

Helminthiasis are found in the group of the most common and socially significant human infectious diseases. According to current data, at least 1 billion people are infected with helminths or pathogenic infections. One of the most important and widespread human biohelminth parasites in the Russian Federation is the broad-spectrum tapeworm (*Diphyllobothrium latum*). The absence of specific clinical diagnosis, as well as the predominance of latent forms, determines the presence of diphyllobothriasis disease.

The aim of the study was to summarize current data on the epidemiology, pathogenesis, clinical and laboratory manifestations and therapy of diphyllobothriasis.

Materials and methods. Clinical cases of diphyllobothriasis were analyzed among patients who were treated in January to November 2022 in the departments of the daytime period of clinical observation of the infectious diseases hospital named after S.P. Botkin, as well as the department of incidents detected and the clinical diagnostic center of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Cases of the use of diseases, data from laboratory and instrumental studies, and therapy were evaluated. The most informative of them is given as a clinical example. The article also describes in detail the current biological and epidemiological features of *Diphyllobothrium latum*, the characteristic clinical picture of diseases and the most frequent complications.

Results. Diphyllobothriasis still remains one of the most vulnerable biohelminthiasis in Russia, typical for some patients of different ages. Verification of the diagnosis of "diphyllobothriasis" can be of the nature of an "accidental finding" during screening scatological or instrumental studies; upon admission, patients themselves begin to suspect helminthiasis when fragments of the strobila worm are found in the feces. To identify a conditional diagnosis of the pattern of clinical and laboratory infection (exclusion of a complicated course of diseases, helminthiasis of a different etiology) and to determine risk factors for the transmission of diseases for the prevention of infections.

фрагментов стробилы червя. Для установления окончательного диагноза целесообразно проведение клинико-лабораторного обследования (исключение осложнённого течения заболевания, гельминтозов другой этиологии) и уточнения факторов риска передачи заболевания для профилактики повторных заражений.

**Ключевые слова:** дифиллоботриоз, эозинофилия, цестодоз, гельминтоз, бильтрицид.

## Введение

Гельминтозы составляют группу наиболее распространённых и социально значимых инфекционных заболеваний человека. По современным данным, не менее 1 млрд людей инфицированы гельминтами или патогенными простейшими [1]. Одной из характерных особенностей гельминтозов является их способность к длительному сосуществованию с организмом хозяина, приводящему к развитию целого ряда патологических состояний [2]. Течение болезни при паразитарных инфекциях нередко сопровождается хронизацией процесса и необратимыми осложнениями, приводящими к инвалидности, а в ряде случаев заканчивается летальными исходами [3].

Несмотря на то, что ключевое значение в снижении заболеваемости гельминтозами в настоящий момент придается профилактике передачи, вопросы, связанные с эффективной диагностикой, терапией и снижением риска осложнений, также остаются чрезвычайно актуальными и требуют пристального внимания.

Одним из наиболее крупных и широко распространённых в Российской Федерации гельминтов-паразитов человека является лентец широкий (*Diphyllobothrium latum*). К настоящему времени известны несколько видов лентецов (*D. latum*, *D. minus*, *D. dendriticum*, *D. ditremum* и др.), среди которых у человека паразитирует чаще *D. latum* — широкий лентец. *D. latum* может достигать в длину 10–20 м [7].

Случаи инвазии широким лентецом регистрируются в северных и южных странах с достаточно прохладным климатом, с температурой воды в открытых водоёмах в летнее время от 10° до 20°С при солёности, не превышающей 3%. В России очаги дифиллоботриоза известны в районах Финского залива, Ладожского, Онежского, Псковско-Чудского озера, в бассейне рек Печоры, Северной Двины, Волги, Немана, Оби, Енисея, Лены [8].

В цикле развития окончательным хозяином является человек и рыбакообразные животные (собаки, кошки, медведи, лисицы, песцы, чайки, бакланы, вороны и др.). Промежуточные хозяева — пресноводные веслоногие рачки и рыбы. Основным фактором передачи возбудителя дифиллоботриоза человеку является рыба (щука, налим, ерш и окунь).

**Key words:** *diphyllobothriasis, eosinophilia, cestodosis, helminthiasis, biltricid.*

Заболевание может передаваться при употреблении в пищу рыбных блюд, в которых содержатся жизнеспособные плероцеркоиды, — слабосоленая, свежая, недостаточно термически обработанная рыба (строганина, свежая, форшмак из сырых окуней, малосольная икра щук).

Попав в кишечник основных хозяев, плероцеркоиды в течение 2 месяцев превращаются в половозрелых гельминтов [9]. В стадии половой зрелости червь паразитирует в тонкой кишке. Яйца паразита выделяются с фекалиями в окружающую среду. В воде пресноводных водоёмов при температуре 10–20°С из яйца выходит личинка, проглатываемая рачками-циклопами. Дальнейшее развитие происходит в теле проглотившей рачка рыбы: личинки достигают инвазионной стадии (плероцеркоид). В организме человека или животного, съевшего заражённую рыбу, плероцеркоид развивается в половозрелую особь, и цикл вновь повторяется [7].

В структуре биогельминтозов в 2021 г. на долю дифиллоботриоза приходилось 17,32% [3]. При попадании паразита в организм хозяина происходит развитие инфекционного процесса с многообразным воздействием (механическое, токсико-аллергическое действие, конкуренция с организмом хозяина за ключевые метаболиты) на различные системы органов, определяющее сложность клинической интерпретации симптомов заболевания [4]. Все это делает дифиллоботриоз одним из наиболее сложных для лечения и ранней диагностики паразитарных заболеваний [5, 6]. Особое внимание вызывает изучение дифиллоботриоза в контексте увеличения частоты диагностики данного заболевания у детей младшего возраста [7].

Дифиллоботриоз нередко протекает бессимптомно или со слабовыраженными ощущениями дискомфорта в животе, приводя к тому, что первыми симптомами заболевания и ключевым критерием диагностики становится случайное обнаружение члеников гельминта в кале.

В ряде случаев больного дифиллоботриозом могут беспокоить ощущения тяжести, давление в эпигастриальной и околопупочной областях, боли в животе, снижение кислотности желудочного сока, изжога, неприятный запах изо рта, метеоризм, тошнота, рвота и избыточное слюноотделе-

ние (гиперсаливация). Одновременно с кишечными симптомами у детей иногда отмечается появление жалоб на слабость, утомляемость, головокружение [8].

При длительном персистировании гельминта описаны случаи обтурации просвета кишечника с формированием клинической картины кишечной непроходимости и «острого живота» [9].

На фоне длительных нарушений пищеварения, вызванных паразитированием *Diphyllobothrium latum*, при недостаточном питании у пациентов отмечаются похудание и снижение работоспособности. Характерным для дифиллоботриоза осложнением является мегалобластная анемия, вызванная избирательным поглощением паразитом витамина В12, поскольку *D. Latum* способен вырабатывать релизинг-фактор, препятствующий связыванию витамина В12 с гастромукопротеином в тонкой кишке и нарушающий усвоение витамина организмом человека [10]. Чаще развиваются легкие, стертые формы такой анемии. Первыми признаками анемии являются характерные изменения языка: язык ярко-красного цвета, со сглаженными сосочками («лакированный язык», Гунтеровский глоссит), участками воспаления, трещинами и изъязвлениями. Может наблюдаться появление язвочек в углах рта и болей в деснах и губах. С прогрессированием дефицита витамина В12 происходит развитие поражений нервной системы по типу фуникулярного миелоза. Иногда нарушаются слух, обоняние, зрение, возникают психические нарушения от раздражительности до тяжёлой деменции и психоза. Могут возникнуть такие неврологические проявления, как недержание мочи и непроизвольная дефекация. У детей раннего возраста симптомами поражения нервной системы могут быть мышечная слабость, дрожание, непроизвольные сокращения мышц [11]. Температура чаще субфебрильная, изредка достигает 38 – 39°С.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови иногда наблюдается эозинофилия, при этом снижение числа эритроцитов и гемоглобина в настоящее время практически не регистрируется. В ряде работ описана возможность появления макроцитов, явлений гиперхромии [10].

При постановке диагноза принимаются во внимание эпидемиологические, анамнестические и клинические данные. Диагноз подтверждается копроовоскопическими исследованиями фекалий. При любом клиническом течении с каловыми массами и самостоятельно могут отходить членики гельминта. Отхождение фрагментов гельминта часто наблюдается на фоне приема непривычной пищи, некоторых лекарственных препаратов (антибиотики и др.).

Для практикующих врачей-педиатров, гастроэнтерологов, пульмонологов, офтальмологов и инфекционистов не менее важным является знание подходов к диагностике и терапии дифиллоботриоза.

**Цель исследования** — обобщение современных данных об эпидемиологии, патогенезе, клинико-лабораторных проявлениях и терапии дифиллоботриоза.

#### Материалы и методы исследования

Были проанализированы клинические случаи дифиллоботриоза среди пациентов, проходивших лечение в период с января по ноябрь 2022 г. в отделении кишечных инфекций и клинико-диагностическом центре Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и отделения дневного пребывания (ОДП) Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Оценивались клинические проявления заболевания, данные лабораторных и инструментальных исследований, проводимая терапия. Наиболее информативный случай приведён в качестве клинического примера.

#### Результаты исследования

За 10 месяцев 2022 года в отделении дневного наблюдения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина 43 человека в возрасте от 22 до 77 лет получили лечение по поводу дифиллоботриоза. Из них было 23 мужчины (53,5%) и 19 женщин (46,5%). Средний возраст мужчин составил 51,63 года, женщин — 51,58 года. В клинико-диагностический центр ДНКЦИБ обратились 3 пациента (2 женщины 33 и 54 лет и мальчик 14 лет).

Наиболее часто поводом для обращения к врачу служило выделение части стробилы лентеца со стулом ( $n = 14$ ; 32,6%). Стоит отметить, что только 5 пациентов (11,6%) подобная находка побудила пойти к врачу немедленно. Остальные (9 человек; 20,9%) обратились за помощью в срок от 1 месяца до 5 лет с момента выявления гельминта в кале, некоторые — только после повторного обнаружения гельминта в кале.

В 14 случаях (32,5%) яйца гельминта были выявлены при копроовоскопии испражнений при обследовании у терапевта или гастроэнтеролога по поводу различных жалоб. 2 пациента (4,7%) были обследованы по контакту, 1 — при госпитализации в отделение травматологии для планового лечения, 1 пациент сдавал анализы в рамках диспансеризации. В 1 случае гельминт был обнаружен при колоноскопии, проводимой для удаления эпителиального образования в кишечнике.

На приёме в ОДП 14 человек (32,5%) не предъявляли жалоб. У 10 (23,3%) отмечался неустойчи-

вый стул, слабость беспокоила 7 пациентов, урчание в животе — 5. Боли различной интенсивности и локализации (по всему животу, вокруг пупка, в правом подреберье) отмечались в 8 случаях (18,6%). 1 пациентку беспокоил кожный зуд по всему телу по утрам, у двоих появились высыпания на лице. 1 пациента беспокоил зуд в перианальной области. Самостоятельно лечение проводили 5 человек: 4 пациента принимали альбендозол, 1 пациент — пирантел. В 1 случае мужчина пытался излечиться при помощи тыквенных семечек. У всех пациентов отмечалось повторное выделение стробил гельминта, что послужило основанием для обращения в медицинское учреждение.

При сборе эпидемиологического анамнеза было выяснено, что чаще всего вероятным источником заражения была щука икра собственного посола ( $n=11$  случаев; 25,6%), солёную речную рыбу (щука, окунь, ёрш, налим, кета, горбуша) собственного изготовления употребляли в пищу 7 пациентов (16,3%), 3 употребляли вяленую рыбу (6,9%), 2 — речную копчёную рыбу (4,7%), 4 ели рыбу (кета, налим), купленную на рынке или в магазине (9,4%). В 5 случаях (11,6%) являлись рыбаками или сами пациенты, или их ближайшие родственники. В таких семьях собственноручно добытая рыба употреблялась в различных видах. 2 пациента (4,7%) приехали из эндемичных районов — Мурманской области, Иркутской области (с берега озера Байкал). 8 человек (18,6%) не могли указать возможный источник заражения.

В 30 случаях (69,8%) были выявлены яйца гельминта при исследовании кала, в 18 (41,9%) случаях была проведена первичная идентификация гельминта при осмотре врачом нативного стула пациента ( $n=17$ ; 39,5%) или проведении эндоскопического исследования ( $n=1$ ; 2,3%), с последующим лабораторным подтверждением. Оба метода были успешно применены в 5 случаях (11,3%). Исследование биохимических анализов, клинического анализа крови не выявили каких-либо отклонений от нормы у всех пациентов.

По данным клинко-диагностического центра ДНКЦИБ, у 2 из 3 пациентов, обратившихся для консультации в центр на фоне приема альбендозола (400 мг 1 раз в сутки 3 дня), отмечалось улучшение состояния (уменьшение болей в животе, нормализация стула). Однако в последующем через 2–3 недели отмечалось повторное выявление члеников гельминта в кале, что свидетельствовало о неполном излечении от дифиллоботриоза. На фоне приема бильтрицида у всех 3 пациентов отмечалась купирование симптомов заболевания и лабораторных показателей.

Все больные в отделении дневного наблюдения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина также получили лечение биль-

трицидом из расчёта 10 мг/кг однократно. При выписке всем пациентам было рекомендовано трёхкратное обследование на дифиллоботриоз (через 1, 3 и 6 месяцев после терапии). Ни один из пациентов в течение года наблюдения не обратился за помощью повторно.

Особая настороженность на предмет гельминтозов и дифиллоботриоза необходима у пациентов детского возраста. Незрелость слизистых оболочек и ферментативных систем желудочно-кишечного тракта ребёнка одновременно с невозможностью постоянной реализации всех мер гигиенической профилактики и осознания рисков заражения гельминтозами повышают риски инфицирования у пациентов данной возрастной группы.

Для иллюстрации сложностей диагностики дифиллоботриоза приводим клиническое наблюдение гельминтоза у девочки 10 месяцев.

#### Клинический пример

В апреле 2022 г. в отделение кишечных инфекций ДНКЦИБ была госпитализирована пациентка 11 месяцев с диагнозом основного заболевания «В83.9. Гельминтоз неуточненный? В70.0 Дифиллоботриоз?».

Поводом для госпитализации послужило появление у ребёнка жидкого стула до 3 раз в сутки и обнаружение в стуле фрагмента ленточного червя. Мама самостоятельно обратилась к участковому педиатру, который направил материал на исследование в лабораторию. По данным заключения выявлены фрагменты взрослой особи *Diphyllobotrium latum*. Участковый педиатр с учетом того, что ребёнок находился на грудном вскармливании, получал прикорм только промышленного производства и при первичном опросе не было получено информации о возможных эпидемиологических предпосылках для передачи дифиллоботриоза, поставил диагноз под сомнение и рекомендовал обследование в условиях круглосуточного стационара ДНКЦИБ.

Эпидемиологический анамнез: контакты с инфекционными больными отрицает. ВИЧ отрицает. Инъекции отрицает. Переливания крови и препаратов крови отрицает. Травмы отрицает. Операции отрицает. Гепатит отрицает. В течение 6 месяцев выезжали в Нижегородскую область за 1 месяц до заболевания. Проживают в отдельном доме в Ленинградской области. Употребление в пищу рыбы, икры, морепродуктов категорически отрицает.

При поступлении пациентка активная. Температура тела 36,7°C.

Менингеальные симптомы отрицательны.

Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Тургор кожи нормальный. Зев не

гиперемирован. Миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Пульс 120 ударов в минуту. Артериальное давление 90 и 60 мм рт. ст. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное. Хрипы не выслушиваются. Выдох не удлинен. Перкуторно без укорочения тона. Живот вздут, мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не увеличена. Селезенка не увеличена. Стул при осмотре не было. Отеки не определяются. Поколачивание по поясничной области безболезненно. Диурез сохранен. В памперсе небольшое количество мочи. Врач приемного покоя отмечает, что при беседе с врачом мама отпускает ребенка ползать по полу бокса.

При поступлении установлен предварительный диагноз «Гельминтоз неуточненный, дифиллоботриоз?».

С поступления начато комплексное обследование для уточнения диагноза, исключения гельминтозов другой этиологии, острых кишечных инфекций.

В ходе обследования в гемограмме, общем анализе мочи, расширенном биохимическом анализе крови (глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, СРБ, креатинин, мочевины) — без отклонений от референсных значений.

Соскоб на энтеробиоз — отрицательно; копрограмма — легкая ферментативная недостаточность; клинический анализ мочи — в пределах нормы. В копрограмме — частички *D. latum* — широкие проглоттиды.

Антитела к токсокарам, аскаридам, эхинококку, трихинеллам — не выявлены.

Выявлены антитела IgG к описторхам с низким коэффициентом серопозитивности (<1,1). УЗИ органов брюшной полости — без патологии. Рентгенограмма органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявила.

На основании клинических (жидкий стул) и лабораторно-инструментальных данных (в кале членики *D. latum*) выставлен диагноз: В70.0 Дифиллоботриоз.

С учетом явных признаков дифиллоботриоза у ребёнка младшего возраста присутствовала необходимость в проведении безотлагательной антигельминтной терапии. Несмотря на ранний возраст ребёнка, с учётом возможных рисков негативного воздействия паразитарной инфекции на рост и развитие ребёнка, консилиумом врачей было принято решение в терапию добавить бильтрицид (10 мг/кг сут) 100 мг однократно.

На фоне лечения отмечалось выделение члеников гельминта (рис.).



Рис. Фрагменты *Diphyllobotrium latum*, выделенные у пациента 11 месяцев на 1-е сутки антигельминтной терапии

Амбулаторно при повторных исследованиях (через 14 дней повторно двукратно с интервалом в 3 дня, далее 3-кратно в течение 1 года каждые 3 месяца) яйца или членики гельминтов выявлены не были. В течение календарного года мониторинга состояния здоровья у пациента клинических симптомов, которые могут быть ассоциированы с дифиллоботриозом, выявлено также не было.

#### Обсуждение

Данный клинический случай иллюстрирует противоречия, с которыми сталкивается врач при установлении диагноза «Дифиллоботриоз». Несмотря на повторное выделение члеников *Diphyllobotrium latum*, не оставляющее сомнений в обоснованности диагноза, целый ряд факторов вызывал принципиальные вопросы и сомнения. В частности, непонятным оставался возможный путь инфицирования дифиллоботриозом пациента, находящегося на грудном вскармливании и никогда не употреблявшего продукты, которые могли быть фактором передачи *Diphyllobotrium latum*.

Возможное объяснение данного феномена было получено при подробном расспросе родственников пациента. Было установлено, что семья проживает в загородном доме с домашними животными (кот), которые употребляют в пищу фарш из свежей рыбы (щука, окунь), который приносит и готовит отец пациентки с рыбалки. Мать отмечает эпизод, когда ребёнок, самостоятельно ползая по дому, играл с миской и кормом кота и потенциально мог употребить рыбный фарш в пищу.

Достаточно важным аспектом лабораторной диагностики гельминтоза, проиллюстрированным в данном клиническом примере, является возможное выявление перекрестных серологических реакций. В данном случае выявление антител к описторхам в отсутствие клинических, параклинических и эпидемиологических данных, указыва-

ющих на возможное течение данного гельминтоза, было расценено как ложноположительное и не учитывалось при формировании заключительного диагноза «Дифиллоботриоз». Несмотря на относительную доступность иммуноферментных тестов, их клиническая значимость не является абсолютной и часто при пренебрежении другими лабораторными и инструментальными методами, а также поверхностной клинико-эпидемиологической оценке состояния может приводить к диагностическим ошибкам и, как следствие, — к неэффективной лекарственной терапии.

Еще одним выводом из представленного клинического примера является необходимость активного совершенствования мер профилактики гельминтозов и, в частности, дифиллоботриоза.

К мерам, которые могут снизить риски инфицирования *D. latum*, можно отнести: качественную кулинарную обработку рыбы и икры (тщательная термическая обработка свежей рыбы, обеззараживание смешанным слабым посолом в течение не менее 10 суток), создание условий для хранения рыбы (замораживание рыбы до твердого состояния при температуре не менее  $-15^{\circ}\text{C}$  в течение 24 ч), запрет употребления сырой рыбы и фарша до окончания кулинарной обработки [12].

Эффективная профилактика как дифиллоботриоза, так и ряда других гельминтозов невозможна без регулярного обследования лиц, входящих в группу риска (рыбаки, плавсостав речных судов, работники пищевой промышленности и кулинарии, работающие с рыбой), и предупреждения загрязнения окружающей среды яйцами широкого лентеца (санитарный контроль водоемов, сточных вод).

При этом стоит отметить, что результаты проведенного исследования не позволяют выявить каких-либо значимых клинических симптомов и лабораторных параметров (за исключением непосредственного выявления гельминта или его частичек в кале), способствующих установлению предварительного клинического диагноза «Дифиллоботриоз». Установлению точного диагноза часто способствовали тщательный сбор анамнеза (выявление факторов риска передачи дифиллоботриоза) и качественно проведенные скрининговые исследования в рамках диспансеризации и профессиональных осмотров.

При сборе анамнеза обязательным условием диагностики дифиллоботриоза был активный расспрос пациента с уточнением принадлежности к группам повышенного риска передачи гельминтозов (сфера профессиональной деятельности, посещаемые регионы при путешествиях, условия и место проживания, особенности рациона питания, наличие домашних животных, гигиенических погрешностей).

Скрининговые исследования кала при выполнении их в полном соответствии со стандартом качественной лабораторной диагностики и при соблюдении условий преаналитического этапа способны быть значительным подспорьем при выявлении бессимптомно протекающего дифиллоботриоза.

Стоит, однако, отметить, что важным фактором проведения дифференциальной диагностики гельминтозов служит не только применение всех вышеуказанных методов, но и постоянная настроенность врачей на предмет гельминтных инвазий и, в частности, дифиллоботриоза.

### Заключение

Таким образом, дифиллоботриоз по-прежнему остается одним из наиболее распространенных биогельминтозов России, характерных для пациентов различных возрастов. Верификация диагноза «Дифиллоботриоз» может носить характер случайной находки при скрининговых копрологических или инструментальных исследованиях, в ряде случаев пациенты сами начинают подзревать у себя гельминтоз при обнаружении в испражнениях фрагментов стробилы червя. Для установления окончательного диагноза целесообразно проведение клинико-лабораторного обследования (исключение осложненного течения заболевания, гельминтозов другой этиологии) и уточнение факторов риска передачи заболевания для профилактики повторных заражений.

### Литература

1. Давыдова, И.В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия / И.В. Давыдова // *Consilium medicum*. — 2017. — Т. 19, № 8. — С. 32–40.
2. Bylund B. G. *Diphyllobothrium latum* // *Parasites of the colder climates*. — CRC Press, 2002. — С.183-190.
3. 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.
4. Iizuka H., Kakizaki S., Onozato Y. Diagnostic value of colonoscopy in intestinal *Diphyllobothrium latum* infection // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2009. — Т. 7. — № 10. — С. e62-e63.
5. Баландина, М.А. Диагностика дифиллоботриоза / М.А. Баландина, Е.О. Сальникова // *Молодежь и медицинская наука в XXI веке*. — 2016. — С. 59–59.
6. Козлов, С.С. Диагностика паразитозов. Мифы современности / С.С. Козлов, В.С. Турицин, А.В. Ласкин // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 3, № 1. — С. 64–68.
7. Аракелян, Р.С. Клинические и эпидемиологические аспекты дифиллоботриоза взрослых и детей / Р.С. Аракелян [и др.] // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2022. — № 8 (122). — С. 55.
8. Трухан, Д.И. Гельминтозы: актуальные вопросы / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // *Consilium medicum*. — 2013. — Т. 12. — С. 52–56.

9. Llaguno M. M. et al. Diphyllobothrium latum infection in a non-endemic country: case report //Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. — 2008. — Т. 41. — С. 301-303.

10. Поляков, В.Е. Дифиллоботриоз / В.Е. Поляков, И.А. Иванова, Н.Р. Полякова // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 104–108.

11. Тихонова, Д.В. Течение дифиллоботриоза у ребенка раннего возраста // Сеченовский вестник. — 2014. — № 4 (18). — С. 65–67.

12. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 4 Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=656010> дата обращения 10.02.2023.

#### References

1. Davydova I. V. Gel'mintozy, registriruemye na territorii Rossijskoj Federacii: jepidemiologicheskaja situacija, osobennosti biologii parazitov, patogenez, klinika, diagnostika, jetiotropnaja terapija //Consilium medicum. — 2017. — Т. 19. — №. 8. — С. 32-40.

2. Bylund B. G. Diphyllobothrium latum //Parasites of the colder climates. — CRC Press, 2002. — S.183-190.

3. 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.

4. Iizuka H., Kakizaki S., Onozato Y. Diagnostic value of colonoscopy in intestinal Diphyllobothrium latum infection // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2009. — Т. 7. — №. 10. — S. e62-e63.

5. Balandina M. A., Sal'nikova E. O. DIAGNOSTIKA DIFILLOBOTRIOZA //Molodezh' i medicinskaja nauka v XXI veke. — 2016. — С. 59-59.

6. Kozlov S. S., Turicin V. S., Laskin A. V. Diagnostika parazitov. Mify sovremennosti //Zhurnal infektologii. — 2011 — Т. 3. — №. 1. — С. 64-68.

7. Arakel'jan R. S. i dr. Klinicheskie i jepidemiologicheskie aspekty difillobotrioza vzroslyh i detej //Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. — 2022. — №. 8 (122). — С. 55.

8. Truhan D. I., Tarasova L. V. Gel'mintozy: aktual'nye voprosy //Consilium medicum. — 2013. — Т. 12. — С. 52-6.

9. Llaguno M. M. et al. Diphyllobothrium latum infection in a non-endemic country: case report //Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. — 2008. — Т. 41. — С. 301-303.

10. Poljakov V. E., Ivanova I. A., Poljakova N. R. Difillobotrioz //Pediatrija. Zhurnal im. GN Speranskogo. — 2007. — Т. 86. — №. 5. — С. 104-108.

11. Tihonova D. V. Techenie difillobotrioza u rebenka ranego vozrasta //Sechenovskij vestnik. — 2014. — №. 4 (18). — С. 65-67.

12. Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года N 4 Электронный ресурс: <https://docs.cntd.ru/document/573660140?marker=656010> дата обращения 10.02.2023.

#### Авторский коллектив:

*Потапова Татьяна Владимировна* — заведующая отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ассистент кафедры инфекционных болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)409-78-87, e-mail: [tatjana.potapova2013@yandex.ru](mailto:tatjana.potapova2013@yandex.ru)

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

*Юшина Елена Юрьевна* — заведующая отделением дневного стационара для больных вирусными гепатитами и другими инфекциями Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-128-55-71, e-mail: [Yushinaeu1976@mail.ru](mailto:Yushinaeu1976@mail.ru)

*Холин Александр Валентинович* — заведующий отделом медицинской статистики и медицинского архива, врач статистик высшей категории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-78-89, e-mail: [botkin.stat@zdrav.spb.ru](mailto:botkin.stat@zdrav.spb.ru)

*Раздьяконова Ирина Владимировна* — заведующая отделением Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)409-78-87, e-mail: [irinarazd@mail.ru](mailto:irinarazd@mail.ru)

*Власов Николай Николаевич* — доцент кафедры детских болезней ФП и ПП им. профессора И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; e-mail: [vlassovnik12@yahoo.com](mailto:vlassovnik12@yahoo.com)



## ЛИСТЕРИОЗНЫЙ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ КАК ОПОРТУНИСТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

М.В. Нагибина<sup>1,2</sup>, Т.П. Бессараб<sup>2</sup>, Ю.Я. Венгеров<sup>1</sup>, А.И. Мазус<sup>2</sup>, О.А. Тишкевич<sup>3</sup>,  
Т.Ю. Смирнова<sup>3</sup>, Т.С. Свистунова<sup>3</sup>, Б.М. Тугланова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИД, Москва, Россия

<sup>3</sup> Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

### Listeriosis meningoencephalitis as an opportunistic disease in HIV infection

M.V. Nagibina<sup>1,2</sup>, T.P. Bessarab<sup>2</sup>, Yu.Ya. Vengerov<sup>1</sup>, A.I. Mazus<sup>2</sup>, O.A. Tishkevich<sup>3</sup>, T.Yu. Smirnova<sup>3</sup>, T.S. Svistunova<sup>3</sup>,  
B.M. Tuglanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Infectious Diseases Hospital № 2, Moscow, Russia

#### Резюме

**Цель:** выявить признаки и причины, по которым листериоз можно отнести в разряд оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции, требующих своевременной диагностики и лечения для предотвращения развития тяжелого течения заболевания, и минимизировать риски летального исхода.

**Материалы и методы.** Обследовано 38 госпитализированных с установленным в стационаре листериозным менингитом/менингоэнцефалитом. Все больные госпитализировались в боксированные отделения нейроинфекций (о диагнозе ВИЧ-инфекции не было известно) с направительным диагнозом «Менингит неясной этиологии», где по программе «Менингиты» в ПЦР включено обследование на *L. monocytogenes*. Группу сравнения составили больные другими наиболее распространенными бактериальными гнойными менингитами — менингококковым, пневмококковым и больные листериозным менингитом/менингоэнцефалитом без ВИЧ-инфекции.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что больные ВИЧ-инфекцией составили большинство — 26 % (из 38 госпитализированных). Среди больных преобладали мужчины — 60 %, средний возраст  $34,9 \pm 2,2$  лет (29–41), что отличается от общеизвестного возрастного статуса, где группой риска, прежде всего, являются пациенты старше 70 лет мужского пола.

**Заключение.** Полиморфизм клинических проявлений нейрولистериоза в ряде случаев представляет диагностические трудности для врачей первичного звена. Листериоз центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией относится к категории оппортунистических инфекций, которая клинически и при исследовании спинномозговой жидкости представляет трудности для ранней диагностики, что напрямую влияет на сроки начала этиотропной терапии и дальнейшего исхода заболевания.

**Ключевые слова:** вирусные инфекции, ВИЧ-инфекция, листериоз, оппортунистические инфекции.

#### Abstract

**Aim:** To identify the signs and reasons why listeriosis can be classified as opportunistic infections in HIV infection, requiring timely diagnosis and treatment to prevent the development of a severe course of the disease and minimize the risks of death.

**Materials and methods:** 38 hospitalized patients with listeriosis meningitis/ meningoencephalitis were examined. All patients were hospitalized in the boxed departments of neuroinfections (the diagnosis of HIV infection was not known) with a directional diagnosis of meningitis of unclear etiology, where, according to the Meningitis program, a PCR examination for *L. monocytogenes* was included. The comparison group consisted of patients with other most common bacterial pyogenic meningitis (BPM) — meningococcal, pneumococcal and patients with listeriosis meningitis/meningoencephalitis without HIV infection.

**Results:** Studies have shown that patients with HIV infection accounted for the majority — 26 % (out of 38 hospitalized). Men predominated among the patients — 60 %, the average age was  $34.9 \pm 2.2$  years (29 – 41), which differs from the well-known age status, where the risk group is primarily male patients over 70 years of age.

**Conclusion:** Polymorphism of clinical manifestations of neuro listeriosis in some cases presents diagnostic difficulties for primary care physicians. CNS listeriosis in patients with HIV infection belongs to the category of opportunistic infections, which clinically and in the study of cerebrospinal fluid presents difficulties for early diagnosis, which directly affects the timing of the initiation of etiotropic therapy and the further outcome of the disease.

**Key words:** viral infections, HIV infection, listeriosis, opportunistic infections.

## Введение

Первое описание листериоза у человека сделано в 1918 г. (Dumont и Cotonie, Франция, 1918 г., Atkins, Австралия, 1925 г.), а наименование листерий, патогенных для человека, как *Listeria monocytogenes* (ЛМ) сделал Pirie в 1940 г.: он дал название возбудителю болезни в честь английского хирурга Джозефа Листера, основоположника метода асептической хирургии, подчеркнув при этом феномен моноцитоза как одного из ранних и наиболее постоянных симптомов листериозной инфекции у животных.

Данное заболевание стабильно отличается тяжёлым течением, высокой летальностью генерализованных форм болезни, особенно нервной, трудностями диагностики и недостаточной эффективностью лечения [1, 6, 8, 10, 12, 21, 24]. В Российской Федерации заболеваемость листериозом официально регистрируется с 1992 г. и в настоящее время в основном как спорадическая, однако есть основания предполагать, что большая часть случаев не диагностируются. Тяжесть состояния больных генерализованной формой листериоза, затяжное и волнообразное течение болезни обусловлены внутриклеточным паразитированием ЛМ и тем самым меньшей доступностью для действия факторов защиты (клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитоза, который является основным механизмом защиты), а также действия антибиотиков в связи с низким пассажем в цитоплазму инфицированных клеток [5, 9, 18, 20].

В последнее десятилетие рост количества пациентов, заболевших листериозом, связывают с двумя факторами: интенсификацией алиментарного пути передачи в связи с производством продуктов в вакуумной упаковке (особенно сырной продукции) и продуктов быстрого приготовления (фастфуд, гамбургеры и т. д.) [1, 3, 5, 15, 20, 21, 26] и, что особенно важно, ростом числа людей с нарушениями в иммунной системе, обусловленными различными факторами (наркомания, алкоголизм, применение в лечении хронических заболеваний цитостатиков и кортикостероидов) [2, 6, 7, 11, 16, 17, 23, 25, 27]. Важным для возникновения заболевания является бессимптомное носительство листерий в человеческой популяции, которое составляет 2–20 % (из кала здоровых людей листерии выделяют в 5–6% случаев), что может иметь фатальные последствия при иммунодефиците [1, 7, 19, 26, 28]. Особое внимание заслуживают больные ВИЧ-инфекцией, так как уже имеются единичные сообщения в литературе о том, что у инфицированных вирусом иммунодефицита человека листериоз встречается в 150–300 раз чаще, чем в общей популяции и что они подвергаются большему риску инфицирования *L. monocytogenes*, чем

общая популяция [16, 19, 23]. Клинические проявления листериоза на фоне снижения клеточного иммунитета при лимфомах, СПИД, беременности, иммуносупрессивной терапии, наряду с экспериментальными данными, подтверждают ведущую роль клеточного иммунитета в уничтожении и элиминации листерий в организме. При достаточном количестве субпопуляций Т-лимфоцитов и активации макрофагов листерии не размножаются [2, 7, 19, 23, 28]. Подострое или постепенное начало болезни, отсутствие патогномичных симптомов, многообразие клинических форм болезни и возможность верификации диагноза только бактериологическим методом (в последние годы методом ПЦР), наряду с тяжестью течения генерализованной, нервной формы листериоза, обуславливают трудности ранней диагностики и высокую летальность — от 20 до 40 % как в России, так и во всем мире [3–6, 9, 10, 13, 14, 22, 24].

По нашим данным, листериоз нечасто диагностируется у ВИЧ-инфицированных больных, т.к. *L. monocytogenes* не входит в спектр обследования на оппортунистические инфекции методом ПЦР. «Золотым стандартом» диагностики листериоза по-прежнему остается бактериологическое исследование. При этом надо подчеркнуть, что на обычных средах листерии колонизируют слабо и для выделения листерий необходимо использовать специальные (обогащенные) среды. Однако, как показывает практика, в последние годы из-за низкой востребованности исследований на ЛМ больничные бактериологические лаборатории редко оснащены средами для верификации листериоза, что снижает вероятность выделения возбудителя (не более 55%) [3, 5, 10, 20, 23]. Достаточно продолжительный период (3–7 дней), необходимый для полноценного бактериологического обследования, существенно ограничивает возможности клиницистов в быстром установлении диагноза и своевременном назначении этиотропной терапии, а антибактериальный препарат из стандарта эмпирической терапии гнойных менингитов — цефтриаксон, по данным литературы и нашим данным, неэффективен в связи с высокой частотой резистентности к нему листерий и слабой способностью проникать в цитоплазму клеток, инфицированных *L. monocytogenes*, что неблагоприятно сказывается на прогнозе болезни [1, 8, 10, 18, 20, 24].

По нашим наблюдениям, из широкого спектра клинических проявлений, характерных для листериоза, у больных ВИЧ-инфекцией чаще всего выявляются генерализованные формы, инфекции с поражением центральной нервной системы, проявляющиеся менингитом или менингоэнцефалитом. Эти особенности эпидемиологии и клиники листериоза позволяют отнести его к оппортунистическим инфекциям.

**Цель исследования** — выявить признаки и причины, по которым листериоз можно отнести в разряд оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции, требующих своевременной диагностики и лечения для предотвращения развития тяжелого течения заболевания, и минимизировать риски летального исхода.

#### Материалы и методы исследования

В Инфекционной клинической больнице (ИКБ) № 2 за последние 8 лет при установленном в стационаре листериозном менингите/менингоэнцефалите больные ВИЧ-инфекцией составили большинство — 26% (из 38 госпитализированных). Все больные госпитализировались в боксированные отделения нейроинфекций (о диагнозе ВИЧ-инфекция не было известно) с направительным диагнозом «Менингит неясной этиологии», где по программе «Менингиты» в ПЦР включено обследование на *L. monocytogenes*.

Учитывая, что эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в городе Москве остается напряженной, происходит рост кумулятивного числа инфицированных и больных, листериозная инфекция привлекает большее внимание клиницистов в связи с постоянным ростом заболеваемости, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией. По нашим данным, за 2011–2018 гг. среди госпитализированных пациентов ВИЧ-инфекцией больные с диагнозом «Менингит, менингоэнцефалит неясной этиологии» ежегодно составляют от 25,3 до 32,5% (в среднем  $28,78 \pm 1,8$  %). При дополнительном обследовании этих пациентов в  $19,1 \pm 1,5$  % ( $17,5–20,5$  %) случаев возбудитель не устанавливается. Нами проанализированы истории болезни 10 больных нервной формой листериоза — менингит, менингоэнцефалит (ЛМ), у которых ВИЧ-инфекция выявлена либо впервые, либо при поступлении была скрыта. Среди больных преобладали мужчины — 60 %, средний возраст  $34,9 \pm 2,2$  лет ( $29–41$ ), что отличается от общеизвестного возрастного статуса, где группой риска, прежде всего, являются пациенты старше 70 лет мужского пола [1, 3, 6, 12, 21, 24]. Группу сравнения составили больные другими наиболее распространенными бактериальными гнойными менингитами (БГМ) — менингококковым, пневмококковым и больные листериозным менингитом/менингоэнцефалитом без ВИЧ-инфекции.

#### Результаты исследования и обсуждение

При поступлении 3 пациента госпитализированы в боксированные отделения нейроинфекции в состоянии средней тяжести, остальные 7 больных поступили в ОРИТ в тяжелом состоянии, что не отличается от особенностей госпитализации больных листериозным менингоэнцефалитом без

ВИЧ-инфекции, которые также в большинстве случаев (60,4 %) госпитализировались в ОРИТ, в то время как при БГМ другой этиологии больные в тяжелом состоянии при поступлении составляли 48,6 % ( $p < 0,05$ ).

Летальный исход наблюдался у 5 пациентов (50 %) на  $24,3 \pm 5,1$  ( $8–74$ ) дни лечения, без ВИЧ-инфекции — у 18 % больных на  $16,2 \pm 2,5$  ( $3–48$ ) дни лечения, что существенно отличается от БГМ другой этиологии (летальность 12,5 %) — на  $7,1 \pm 1,9$  дни лечения соответственно ( $p < 0,01$ ). Причина летального исхода — ОНГМ, гнойный ventрикулит, абсцесс головного мозга. Высокой летальности способствовала поздняя госпитализация в профильный стационар, больные поступали на  $4,8 \pm 0,3$  ( $4–14$ ) дни болезни, без ВИЧ-инфекции — на  $3,7 \pm 0,4$  ( $3–8$ ) ( $p < 0,05$ ), в отличие от больных БГМ другой этиологии — на  $2,7 \pm 0,3$  ( $1–4$ -й дни болезни) ( $p < 0,001$ ). Полиморфизм клинических проявлений нейрوليистериоза в ряде случаев представлял диагностические трудности для врачей первичного звена. 4 пациента госпитализированы в ИКБ № 2 с диагнозом «Менингит неясной этиологии» переводом из других стационаров, куда поступили с диагнозами «Пневмония», «Кома неясной этиологии», «Острый панкреатит», «ОНМК».

ВИЧ-инфекция диагностирована в стадии 4Б у 2 больных, 4В — у 6 больных, у 2 больных — стадия 3 (латентная). На учёте в МГЦ СПИД состояли 4 больных, но не наблюдались. У 3 пациентов ВИЧ-инфекция диагностирована впервые. АРТ у всех госпитализированных не проводилась. При обследовании иммунного статуса (ИС) у большинства (8 больных) выявлено снижение  $CD4+$  от 28 до  $457$   $\text{мкл}^{-1}$  (в среднем  $156,1 \pm 16,8$ ), вирусная нагрузка (ВН) составила от 22 919 до 2 063 936 (в среднем  $816 532 \pm 259,7$  копий/мл), причём у больных с летальным исходом снижение  $CD4+$  было более выражено —  $51,6 \pm 12,2$  ( $28–84$   $\text{мкл}^{-1}$ ), а ВН  $128 532,5 \pm 159,7$  ( $22 919–302 676$ ) ( $p < 0,001$ ). У 6 больных диагностирован ХВГС, у 2 пациентов — ЦМВИ, у 4 — кандидоз полости рта и пищевода, у 1 — *Herpes zoster*.

Предварительное заключение о листериозном поражении ЦНС можно дать на основании результатов бактериоскопического исследования окрашенных по Граму мазков спинномозговой жидкости (СМЖ), где ЛМ приходится дифференцировать от стрептококков, коринебактерий и деколоризированных клеток *H. influenzae*, что не всегда легко из-за их морфологического сходства: в нашем наблюдении только у 2 больных в мазке СМЖ при поступлении описаны G (+) палочки. Листериоз ЦНС диагностирован в среднем на  $5,6 \pm 0,9$  ( $4–10$ -й) день на основании выделения у всех больных *L. monocytogenes* из СМЖ: у 7 боль-

ных — бактериологическим методом, у 4 больных — методом ПЦР.

Клинически при поступлении отмечалась умеренная лихорадка в пределах  $38,0 \pm 0,6^\circ \text{C}$  (9 больных), что несколько ниже, чем при БГМ другой этиологии, —  $39,7 \pm 0,5^\circ \text{C}$  ( $p < 0,05$ ), головная боль умеренной интенсивности — у 7 больных, тошнота, рвота — у 6, нарушение стула — у 4, пятнисто-папулёзная сыпь — у 2, увеличение печени — у 8, пневмония — у 6, что обусловлено бактериемией и, возможно, наличием других оппортунистических инфекций (кандидоз, ЦМВИ). При осмотре менингеальный синдром выявлен у 7 больных, причём у 5 был не в полном объёме — только ригидность мышц затылка, что соответствует умеренной воспалительной реакции в СМЖ и представляло трудности для ранней диагностики менингита, очаговые симптомы выявлены у 5 пациентов (птоз век, анизокория, парез конечностей), судороги — у 3, нарушение сознания (дезориентация, ступор, сопор, кома) — у 7 больных.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга при поступлении у 3 пациентов выявила косвенные признаки диффузного отёка головного мозга, без видимых воспалительных изменений и очагов, гидроцефалию смешанного типа. На МРТ головного мозга у 4 пациентов после 10-го дня лечения выявлена картина венрикулита, подозрение на множественные абсцессы — у 1, гидроцефалия — у 2 больных.

В СМЖ отмечались при поступлении: у большинства (7 больных) — умеренный плеоцитоз, преимущественно смешанного типа, у 3 пациентов СМЖ имела лимфоцитарный характер, что при невысоком трёхзначном плеоцитозе позволило предположить серозный (вирусный, туберкулёзный) менингит. Белок у всех больных был достоверно выше, чем при других БГМ при поступлении, уровень глюкозы в большинстве случаев (7 больных) так же, как и при других БГМ, снижен,

уровень лактата у всех больных был повышен, что при серозном характере СМЖ настораживало в отношении бактериальной этиологии менингита. Показатели СМЖ при листериозном менингите/менингоэнцефалите у больных ВИЧ-инфекцией в сравнении с пациентами другими БГМ суммарно отражены в таблице 1.

Практически у всех больных при поступлении обращало на себя внимание существенное повышение в СМЖ D-ДФ до  $5,768 \pm 171,6$  нг/мл ( $3,010 - 12,676$  нг/мл) (норма до 500 нг/мл), в то время как при других БГМ уровень был повышен незначительно —  $670,8 \pm 10,7$  нг/мл ( $460 - 1282$  нг/мл). Прямая корреляционная связь уровня D-ДФ с содержанием белка у больных ЛМ при поступлении ( $R = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ) свидетельствует о недостаточной активности фибринолиза и, следовательно, интенсивном формировании отложений фибрина в оболочках, веществе и желудочках головного мозга.

Таким образом, приведённые данные указывают на слабую воспалительную реакцию в СМЖ у больных ЛМ на фоне ВИЧ-инфекции при поступлении (умеренный плеоцитоз преимущественно смешанного характера, более выраженные протеиноракия и лактатацидоз), резко повышенный уровень D-ДФ, что отличается от других БГМ и позволяет предположить на начальном этапе диагностики листериозную этиологию заболевания.

При поступлении в периферической крови у 7 больных количество лейкоцитов не отличалось от нормы —  $(6,3 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$  (от  $(3,5$  до  $9,7) \times 10^9/\text{л}$ ), у 3 пациентов — лейкоцитоз умеренный —  $(11,8 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$  (от  $(9,5$  до  $13,7) \times 10^9/\text{л}$ ), в отличие от больных нервной формой листериоза без ВИЧ-инфекции и других БГМ, при которых выявлялся более существенный лейкоцитоз ( $(14,5 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$  и  $(17,9 \pm 1,7) \times 10^9/\text{л}$  соответственно). Сдвиг лейкоцитарной формулы влево умеренный — до 10–20 %, повышение СОЭ до

Таблица 1

**Показатели СМЖ у больных листериозным менингитом/менингоэнцефалитом у больных ВИЧ-инфекцией при поступлении**

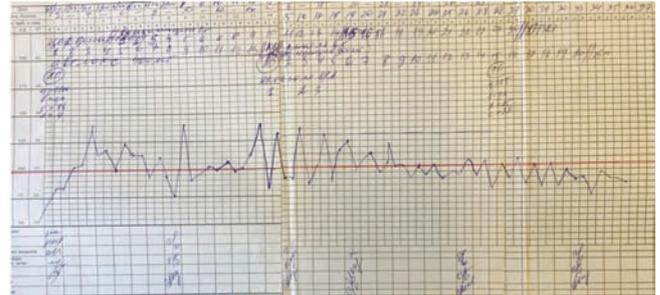
СМЖ	ЛМ на фоне ВИЧ-инфекции	Другие БГМ, без ВИЧ-инфекции	p
Цитоз (мкл <sup>-1</sup> )	$348 \pm 28,1$ 45–1067	$2158 \pm 996$ 680–3550	( $p < 0,05$ )
Нейтрофилы (%)	$61,2 \pm 4,2$ 38–73	$87,5 \pm 1,2$ 78–100	( $p < 0,05$ )
Белок (N = до 0,4 г/л)	$3,2 \pm 0,3$ 0,9–5,1	$2,0 \pm 0,2$ 1,6–2,6	( $p < 0,05$ )
Глюкоза (ммоль/л)	$1,2 \pm 0,2$ 0,2–3,0	$0,6 \pm 1,0$ 0–9,6	( $p > 0,05$ )
Лактат (N = 1,2–2,1 ммоль/л)	$6,2 \pm 1,39$ 5,0–10,3	$11,7 \pm 0,87$ 2,8–15,6	( $p < 0,05$ )

20–50 мм/ч, моноцитоз до 12 % в гемограмме регистрировался в 1 случае. При биохимическом исследовании крови отклонений показателей не выявлено у 3 больных, у остальных – незначительное увеличение АЛТ – от 55 до 116 Ед/л и АСТ – от 76 до 276 Ед/л, у половины больных выявлено повышение ЛДГ – от 543 до 778 Ед/л, ГГТП – от 343 до 1,394 Ед/л. Также у большинства больных (8 пациентов) были повышены неспецифические маркеры воспаления, уровень СРБ составлял от 5,9 до 214 мг/л ( $54,1 \pm 13,3$  мг/л) (норма 0 – 0,5 мг/л), фибриногена – от 4,5 до 20,4 г/л ( $9,1 \pm 3,2$  г/л) (норма 2 – 4 г/л), лактата – от 4,4 до 7,1 ммоль/л ( $5,5 \pm 1,3$  ммоль/л) (норма 0,5 – 2,2 ммоль/л), что говорит о генерализации воспаления.

Всем пациентам с подозрением на гнойный менингит по данным анализа СМЖ до установления этиологии (3–5 дней), согласно стандартам оказания медицинской помощи, проводилась эмпирическая терапия цефтриаксоном. После установления этиологии проводился курс терапии на ванкомицин, меропенем, цiproфлоксацин, рифампицин, ко-тримоксазол, ампициллин в сочетании с гентамицином, в соответствии с рекомендациями для лечения листериозного менингита/менингоэнцефалита [4, 8, 10, 11, 13, 16, 20, 25].

По данным Клинической бактериологической лаборатории ИКБ № 2, у больных листериозом, как при ВИЧ-инфекции, так и без неё, выявлена резистентность к применяемым препаратам: к цефтриаксону – у 76 % больных, что согласуется с данными литературы [8, 10, 18, 25, 28], ампициллину – у 25 %, ко-тримоксазолу – у 15 %, цiproфлоксацину – у 20 %, ванкомицину – у 10 % [24, 25, 27]. У 3 пациентов на фоне лечения (5–8-й дни лечения) *L. monocytogenes* определялась в СМЖ при ПЦР-диагностике и бактериологическом исследовании постмортально, что подтверждает более низкую эффективность антибактериальной терапии в связи с внутриклеточной локализацией возбудителя, формированием фибриновой плёнки, микроабсцессов, венитрикулита.

Динамическое наблюдение за больными выявило определенные особенности, характерные именно для листериозного поражения ЦНС на фоне ВИЧ-инфекции: длительная лихорадка, которая имела волнообразный характер и находилась в пределах  $37,7$ – $38,5$ °С (рис. 1), более длительное сохранение менингеального синдрома, медленная санация СМЖ, более длительная антибактериальная терапия, длительность стационарного лечения и более поздние сроки летальных исходов по сравнению с БГМ другой этиологии (табл. 2).



**Рис. 1.** Температурная кривая у больного ВИЧ-инфекцией: 4В стадия, фаза прогрессирования вне АРТ. Листериозный менингоэнцефалит. Орофарингеальный кандидоз. Осложнение: ОНГМ. Исход – выписка на 36-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии

При динамическом сопоставлении анализов СМЖ (от 5 до 9) установлены следующие отличия от других БГМ: длительное волнообразное изменение плеоцитоза, стабильное повышение белка, лактата и D-ДФ, что будет продемонстрировано показательно в клиническом примере. На момент выписки из больницы мы наблюдали у 4 больных остаточные явления, требующие наблюдения невролога по месту регистрации или перевода в неврологический реабилитационный центр, – головную боль, обусловленную гипертензивным синдромом, ослабление памяти, стойкие парезы и параличи отдельных мышечных групп, атаксия, дизартрия.

#### Клинический пример

Больной А., 41 год, находился на лечении в ИКБ № 2 с 15.08.2018 г. по 13.10.2018 г. (64 к/д). Заболел в начале июля – общая слабость, периодическое повышение температуры тела до  $37,7$ °С. К врачу не обращался, самостоятельно принимал жаропонижающие с кратковременным эффектом. С 10.08.2018 г. – общая слабость, головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, жидкий стул до 3 раз в сутки. Вызвал скорую помощь и был госпитализирован в инфекционное отделение областной больницы, где в течение 5 дней проводилось симптоматическое лечение, выписался под расписку, с незначительным улучшением самочувствия. Сохранились лихорадка до  $37,5$ °С, дискомфорт в животе, кашицеобразный стул раз в сутки. 15.08.2018 г. вновь вызвал скорую помощь, госпитализирован в ИКБ № 2 города Москвы с диагнозом «Кишечная инфекция неясной этиологии». При поступлении состояние средней степени тяжести. В сознании, контактен, поведение адекватное. Язык обложен белым налётом. Живот мягкий, безболезненный. Печень + 2 см. Стул жидкий, обильный, без патологических

Таблица 2

**Длительность клинических проявлений, антибактериальной терапии, госпитализации в стационаре и сроки смерти у больных листериозным менингитом/менингоэнцефалитом в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции и другими бактериальными менингитами ( $M \pm m$ ) (min/max)**

Показатель	ЛМ + ВИЧ-инфекция	ЛМ без ВИЧ-инфекции	Другие БГМ	p 1, 2
	p 1		p 2	
Длительность лихорадки (сутки)	20,5 ± 1,6 12 – 60	16,6 ± 0,6 8 – 20	9,1 ± 1,2 3 – 19	(p < 0,05)
Нарушение сознания (часы)	192,5 ± 15,1 8 – 360	151,7 ± 3,5 24 – 96	73,5 ± 9,1 4 – 288	(p < 0,05)
Длительность менингеального синдрома (сутки)	12,8 ± 1,0 7 – 28	14,0 ± 0,9 1 – 20	7,0 ± 0,5 3 – 22	(p < 0,05)
Длительность антибактериальной терапии (сутки)	29,5 ± 1,4 16 – 36	26,1 ± 1,3 9 – 18	15,3 ± 1,9 14 – 28	(p < 0,05)
Длительность лечения в стационаре (сутки)	32,0 ± 2,2 22 – 78	24,5 ± 1,8 17 – 127	17,5 ± 2,8 15 – 35	(p < 0,05)
Сроки смерти (сутки)	24,3 ± 5,1 8 – 74	16,2 ± 2,5 3 – 48	7,1 ± 1,9 5 – 22	(p < 0,01)

примесей. Менингеальных симптомов и очаговых неврологических симптомов не выявлено. На рентгенограмме ОГК от 18.08.2018 г. — признаки пневмосклероза. Расширение сердечной тени влево. КТ ОГК от 20.08.2018 г. — КТ-картина правосторонней плевропневмонии, небольшой двусторонний выпот в плевральные полости. ФБС от 22.08.2018 г. — картина двустороннего дистального бронхита 1 ст. интенсивности воспаления слизистой оболочки. УЗИ ОБП и почек от 17.08.2018 г. — увеличение и диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы, селезенки, почек. Небольшое количество свободной жидкости в брюшной полости. Назначено лечение цефтриаксоном 4 г/сут в/в, гентамицин 240 мг/сут. 20.08.2018 г. (6-й день госпитализации) — усиление головных болей, присоединение тошноты и рвоты, появление болей в шее, при осмотре выявлена ригидность мышц затылка. Результаты исследования СМЖ при поступлении и в динамике отражены в таблице 3. Учитывая характер изменений СМЖ (умеренный цитоз, серозный характер ликвора, получение отрицательных результатов при бактериоскопии, РЛА, посевах, в ПЦР по программе «Опportunистические инфекции»), ИБ (+) от 17.08.2018 г. и нарастание общемозговой симптоматики, 27.08.2018 г. решено, не дожидаясь консультации фтизиатра, начать противотуберкулезную терапию (ПТТ) (ципрофлоксацин, амикацин, рифампицин, изониазид, этамбутол). Иммунный статус: CD4+ — 84 (4 %), CD8+ — 633 (56 %), CD4+ /CD8+ — 0,13. ВН ВИЧ-1 — 977,710 копий/мл. Состояние не улучшалось, нарастала общемозговая симптоматика, отмечались кратковременные потери сознания. 30.08.2018 г. при повторной люмбальной пункции в СМЖ отмечалось снижение плеоцитоза, однако нарастало содержание белка, лактата

и выявлен высокий уровень D-ДФ. ПЦР — оппортунистических заболеваний ЦНС не обнаружено. Консультация невролога от 21.08.2018 г. — цервикокраниалгия, сочетанная с невралгией тройничного нерва на фоне посттравматического остеохондроза, от 23.08.2018 г. — менингоэнцефалит неуточненной этиологии. ПТТ продолжена, назначены дифлюкан, противоотечная, дезинтоксикационная терапия. Учитывая сохранение повышенной температуры в пределах 37,5–38,3° С, нарастание неврологической симптоматики, 07.09.2018 г. вновь произведена люмбальная пункция с направлением ликвора в лабораторию по программе «Менингиты». В анализе СМЖ — нарастание нейтрофильного цитоза и уровня лактата. Методом ПЦР обнаружена ДНК *L. monocytogenes* и выделена культура *L. monocytogenes*, чувствительная к меропенему, ванкомицину, линезолиду, тетрациклину, устойчивая к ципрофлоксацину, цефтриаксону, умеренно устойчивая к ампициллину. Произведена коррекция антибактериальной терапии — добавлен ванкомицин 2 г/сут в/в. На фоне лечения состояние с минимальной положительной динамикой, в сознании, контактен, адекватен, однако быстро истощается, сонлив, периодически жалуется на головную боль.

21.09.2018 г. — люмбальная пункция, СМЖ прозрачная, со значительным снижением нейтрофильного цитоза, уровня белка, лактата, но по-прежнему высоким содержанием D-ДФ. От 24.09.2018 г. — роста нет, в ПЦР — ДНК *L. monocytogenes*. Терапия продолжена с добавлением ко-тримоксазола 3,840 мг/сут.

Консультации специалистов: фтизиатр: от 07.10.2018 г. — убедительных данных за туберкулез нет (МБТ в СМЖ, моче, лаваже, кале — не обнаружены).

Показатели СМЖ при поступлении и в динамике болезни

Дата	Цитоз, мкл <sup>1</sup>	н/лф/мон, %	Белок, г/л	Глюкоза, моль/л	Лактат, моль/л	Д-ДФ, нг/мл	ПЦР	Бактериология
21.08.2018	240	20/78/2	2,1	0,9	6,2	—	Оппортунисты — не обнаружено	Роста нет
30.08.2018	136	2/97/1	2,45	1,77	8,0	11.213	Оппортунисты — не обнаружено	Роста нет
07.09.2018	363	90/6/4	1,38	1,1	10	—	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i>
21.09.2018	41	Из 40 кл. 32/5/3	0,67	1,6	5,1	10.147	<i>L. monocytogenes</i>	Роста нет
04.10.2018	4	Лимфоциты	1,69	2,0	4,5	10.926	Оппортунисты — не обнаружено	Роста нет

Состояние пациента не улучшалось, уровень сознания — сопор, появились асимметрия лица, анизокория, слабость в правых конечностях.

КТ ГМ от 04.10.2018 г. — очаговых изменений не выявлено. Смешанная гидроцефалия. При люмбальной пункции от 04.10.2018 г. получена СМЖ с нормальным лимфоцитарным цитозом, повышением уровня белка, лактата и Д-ДФ. *L. monocytogenes* не обнаружена (см. табл. 3).

Другие исследования: в крови периодически отмечался нейтрофильный лейкоцитоз от  $10,9 \times 10^9/\text{л}$  до  $17,5 \times 10^9/\text{л}$ , повышение уровня АЛТ (109 — 124 Ед/л), АСТ (111 — 276 Ед/л), ГГТ (332 — 369 Ед/л), ЛДГ (409 — 543 Ед/л), резкое повышение неспецифических «острофазовых» белков воспаления: СРБ от 10 до 160 мг/л, фибриногена от 6,3 до 10,1 г/л. А-НСV положительный от 16.08.2018 г.; ПЦР ЦМВ в крови от 21.09.2018 г. — 1200 копий/мкл. Прокальцитонин от 22.08.2018 г. — менее 0,5; кал на ВД + Salm. — отрицательно.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного прогрессивно ухудшалось, уровень сознания — кома (ШГ 5 б.) и 13.10.2018 г. констатирована биологическая смерть.

Заключительный диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования вне АРТ: манифестная ЦМВ-инфекция с поражением лёгких, ЖКТ, двухсторонний плеврит, энтероколит неуточненный, орофарингеальный кандидоз, снижение массы тела до 10%. Листерийный менингоэнцефалит. Осложнение: отёк головного мозга. Сопутствующий: хронический гепатит С.

Патолого-анатомический диагноз: основное сочетанное заболевание 1. ВИЧ-инфекция, стадия 4В, фаза прогрессирования вне АРТ (иммунный блот положительный от 17.08.2018 г.). Вторичное заболевание: двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (в анализах БАЛ методом ПЦР обнаружено: ДНК *S. albicans*, *S. glabrata*). Манифестная ЦМВ-инфекция с поражением лёгких, ЖКТ (в анализе крови методом ПЦР от 21.09.2018 г. ДНК ЦМВ обнаружена). Кан-

дидоз ротоглотки и пищевода. 2. Менингоэнцефалит, вызванный *L. monocytogenes* (в СМЖ выделена культура от 26.09.2018 г.). Осложнения: вентрикулит. Полиабсцедирование головного мозга. Отёк головного мозга с дислокацией стволовых структур. Геморрагический синдром: кровоизлияния в слизистые оболочки респираторного, пищеварительного, мочеполового трактов, плевру, мягкие оболочки и вещество головного мозга, лёгкие, печень. Отёк лёгких. Сопутствующие: ХВГС (а-НСV положительный от 16.08.2018 г.). Хронический бронхит. Заключение о причине смерти: смерть наступила от листерийного менингоэнцефалита, осложненного деструктивным вентрикулитом, микроабсцедированием и отёком головного мозга (рис. 2).

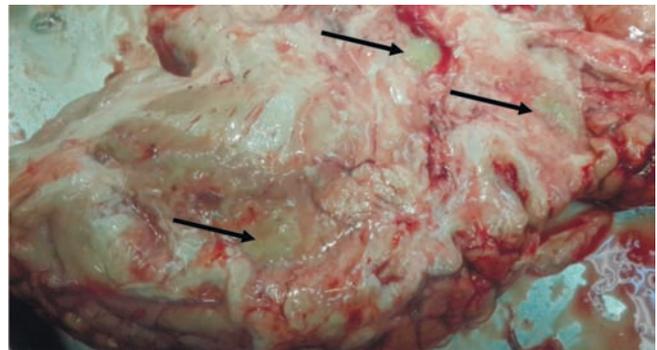


Рис. 2. Макроскопическая картина головного мозга больного А. (стрелками указаны абсцессы мозга)

Гистологическое исследование вещества головного мозга: в коре, белом веществе полушарий картина подострого энцефалита, с формированием мелких абсцессов, вещество мозга с участками выраженного периваскулярного и перицеллюлярного отёка, расстройствами микроциркуляции, очаговыми кровоизлияниями и участками геморрагического пропитывания. При окраске по Граму среди распадающихся лейкоцитов в центральной части некрозов определяются единичные грамположительные палочки.

Этот клинический пример продемонстрировал трудности ранней диагностики, длительный волнообразный характер клинико-лабораторных проявлений болезни, резистентность листерий к примененным антибактериальным препаратам и типичность патоморфологических изменений как причины летального исхода.

### Выводы

1. Листерииоз ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией относится к категории оппортунистических инфекций, которая клинически и при исследовании СМЖ представляет трудности для ранней диагностики.

2. Обследование на листериоз (бактериологическое исследование, ПЦР крови и СМЖ) должно быть включено в число обязательных исследований у больных ВИЧ-инфекцией с клиникой менингита/менингоэнцефалита и слабо выраженными воспалительными изменениями СМЖ на фоне значительного повышения лактата и D-ДФ.

3. Этиотропная терапия при подозрении на листериоз ЦНС (медленное начало, умеренная лихорадка, слабая лейкоцитарная реакция в периферической крови, в СМЖ, умеренный плеоцитоз вне зависимости от клеточного состава, повышении свыше 5 ммоль/л уровня лактата, содержание D-ДФ более 5,000 мг/л) должна проводиться с применением защищенных пенициллинов, меропенема, рифампицина, линезолида, ко-тримоксазола (комбинация).

4. Для профилактики листериоза у больных ВИЧ-инфекцией при выраженной иммуносупрессии (CD4+ <200 /мкл-1) рекомендуется исключение продуктов, в которых наиболее вероятно наличие листерий (сыры мягких сортов, продукты в вакуумной упаковке, продукты быстрого приготовления).

### Литература

1. Бакулов, И.А. Листерии и листериоз : монография / И.А. Бакулов. — Ульяновск: ФГУ ВПО «АУГСХА», 2008. — 166 с.
2. Воробьев, А.А. Иммунитет при листериозе / А.А. Воробьев [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2000. — № 5. — С. 98–102.
3. Ермак, Т.Н. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика: рецензия / Т.Н. Ермак, Г.М. Кожевникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 1. — С. 64.
4. Кузьмина, В.О. клинический случай листериозного менингита / В.О. Кузьмина, О.В. Поддубная // Актуальная инфектология. — 2014. — № 3 (4). — С. 53–55.
5. Лабинский, А.С. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга 2 / А.С. Лабинский, Н.Н. Костюкова, С.М. Иванова. — М.: Издательство БИНОМ, 2015. — 1151 с.
6. Лекции по инфекционным болезням в 2 т. / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 4-е изд., перераб. и доп. — С. 446–455.

7. Пикуль, Е.В. Неизвестный листериоз со столетней историей изучения / Е.В. Пикуль, К.Ю. Прилуцкий // Мир медицины и биологии. — 2011. — № 3 (30). — С.155–159.

8. Самсон, А.А. Листерииоз: этиология, диагностика и лечение / А.А. Самсон, Т.А. Марчук, Е. Филипеня // Ліки України. — 2005. — №2. — С. 27–30.

9. Тартаковский, И.С. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика / И.С. Тартаковский, В.В. Малеев, С.А. Ермолаева. — М.: Медицина для всех, 2002. — 200 С.

10. Arslan F., Meynet E., Sunbul M. et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34 (6), p. 1213 – 1221. DOI: 10.1007/s10096-015-2346-5.

11. Bodro M., Paterson D.L. Listeriosis in patients receiving biologic therapies // Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32, p. 1225 – 30.

12. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G. et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults // Clin. Infect. Dis. 2006, 43, p. 1233 – 1238.

13. Clauss H.E., Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* // Curr. Infect. Dis. Rep. 2008, № 10, p. 300 – 306.

14. Disson O., Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* // Virulence 2012, № 3, p. 213 – 221.

15. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation // Immunol. Med. Microbiol 2003; 31 (3), p. 173 – 175.

16. Georgiev V.St. Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis // Totowa: Humana Press, 2003, 568 P.

17. Jiménez A.P., Jiménez Ríos J.A., López J.R. Colecistitis aguda por *Listeria monocytogenes* en paciente inmunocompetente // Gastroenterología y Hepatología 2016, 40 (1), p. 19.

18. Jones E.M., MacGowan A.P.: Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995, 14, p. 165 – 175.

19. Jurado R, Farley M, Pereira E, et al. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection // Clin Infect Dis 1993; 17, p. 224 – 27.

20. Korsak D., Borek A., Daniluk S., Grabowska A., Pappelbaum K. Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* strains isolated from food and food processing environment in Poland // Int J. Food Microbiol 2012, № 158, p. 203 – 208.

21. Laguna-Del Estal, P Lledó-Ibáñez, G.M. Ríos-Garcés, R. Pintos-Pascual. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* in adults // Rev Neurol 2013, 56, p. 13 – 18.

22. Pagliano P., Arslan F., Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. Infez. Med. 2017 (25), p. 210 – 216.

23. Pagliano P., et al. HIV positive patient with HSV-2 encephalitis: Case report // Le Infezioni in Medicina, 2016, № 3, 245 – 249.

24. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavorable outcome // Infection 2014, 42, p. 817 – 827. DOI:10.1007/s15010-014-0636-y.

25. Rau D., Lang M., Harth A., Naumann M. et al. *Listeria* Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis – Report of Two Cases // Int. J. Mol. Sci. 2015, № 16, p. 14669 – 14676.

26. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. Microbes Infect. 2007, 9, p. 1236 – 1243.

27. Tian-Yan Shi, Yong-Feng Zhang, Xu-Hua Shi, Xiao-Hong Wen. A rare case of meningoencephalitis by *Listeria monocytogenes* in systemic lupus erythematosus: case report

and review // *Clinical Rheumatology* 2018, 37(1), p. 271 – 275.

28. Zenewicz L.A., Shen H. Innate and adaptive immune responses to *Listeria monocytogenes*: A short overview // *Microbes Infect. Inst. Pasteur* 2007, № 9, p. 1208 – 1215.

#### References

1. Bakulov I.A. *Listerii i listerioz* / I.A. Bakulov // Monografiya. – Ul'yanovsk: FGU VPO «AUGSKHA». – 2008. – 166 s.

2. Vorob'ev A.A. *Immunitet pri listerioze* / Vorob'ev A.A., Sereda A.D., Bakulov I.A., Kotlyarov V.M. // *ZHurn. Mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. – 2000, №5. – S.98 – 102.

3. Ermak T.N. *Listerii: rol' v infekcionnoj patologii cheloveka i laboratornaya diagnostika: recenzia* / Ermak T.N., Kozhevnikova G.M. // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. – 2003, №1. – S.64.

4. Kuz'mina V.O. *Klinicheskij sluchaj listerioznogo meningita* / Kuz'mina V.O., Poddubnaya O.V. // *Aktual'naya infektologiya*. – 2014. – № 3 (4), S.53 – 55.

5. Labinskij A.S. *Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. CHastnaya medicinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infekcij. Kniga 2* / Labinskij A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. // *M.* – Izdatel'stvo BINOM. – 2015. – 1151 s.

6. *Lekcii po infekcionnym boleznyam v 2 t. 4 izd. pererabotannoe i dopolnennoe pod red. N.D. YUshchuka, YU.YA. Vengerova* // *M.: GEOTAR-Media*. – 2016. – S.446 – 455.

7. Pikul' E.V. *Neizvestnyj listerioz so stoletnej istoriej izucheniya* / Pikul' E.V., Priluckij K.YU. // *Mir mediciny i biologii*. – 2011. – № 3 (30). – S.155 – 159.

8. Samson A.A. *Listerioz: etiologiya, diagnostika i lechenie* / Samson A.A., Marchuk T.A., Filipenya E. // *Liki Ukraïni*. – 2005, №2. – S. 27 – 30.

9. Tartakovskij I.S. *Listerii: rol' v infekcionnoj patologii cheloveka i laboratornaya diagnostika* / Tartakovskij I.S., Maleev V.V., Ermolaeva S.A. // *M.: Medicina dlya vsekh*. – 2002. – 200 s.

10. Arslan F., Meynet E., Sunbul M. et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34 (6), p. 1213 – 1221. DOI: 10.1007/s10096-015-2346-5.

11. Bodro M., Paterson D.L. Listeriosis in patients receiving biologic therapies // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32, p. 1225 – 30.

12. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G. et al. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults // *Clin. Infect. Dis*. 2006, 43, p. 1233 – 1238.

13. Clauss H.E., Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes* // *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2008, № 10, p. 300 – 306.

14. Disson O., Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes* // *Virulence* 2012, № 3, p. 213 – 221.

15. Doganay M. Listeriosis: clinical presentation // *Immunol. Med. Microbiol* 2003; 31 (3), p. 173 – 175.

16. Georgiev V.St. *Opportunistic Infections: Treatment and Prophylaxis* // Totowa: Humana Press, 2003, 568 P.

17. Jiménez A.P., Jiménez Ríos J.A., López J.R. *Colecistitis aguda por Listeria monocytogenes en paciente inmunocompetente* // *Gastroenterología y Hepatología* 2016, 40 (1), p. 19.

18. Jones E.M., MacGowan A.P.: Antimicrobial chemotherapy of human infection due to *Listeria monocytogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995, 14, p. 165 – 175.

19. Jurado R, Farley M, Pereira E, et al. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin Infect Dis* 1993; 17, p. 224 – 27.

20. Korsak D., Borek A., Daniluk S., Grabowska A., Pappelbaum K. Antimicrobial susceptibilities of *Listeria monocytogenes* strains isolated from food and food processing environment in Poland // *Int J. Food Microbiol* 2012, № 158, p. 203 – 208.

21. Laguna-Del Estal, P Lledó-Ibáñez, G.M. Ríos-Garcés, R. Pintos-Pascual. Meningitis due to *Listeria monocytogenes* in adults // *Rev Neurol* 2013, 56, p. 13 – 18.

22. Pagliano P., Arslan F., Ascione T. Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia. *Infez. Med.* 2017 (25), p. 210 – 216.

23. Pagliano P., et al. HIV positive patient with HSV-2 encephalitis: Case report // *Le Infezioni in Medicina*, 2016, № 3, 245 – 249.

24. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavorable outcome // *Infection* 2014, 42, p. 817 – 827. DOI:10.1007/s15010-014-0636-y.

25. Rau D., Lang M., Harth A., Naumann M. et al. *Listeria* Meningitis Complicating Alemtuzumab Treatment in Multiple Sclerosis – Report of Two Cases // *Int. J. Mol. Sci.* 2015, № 16, p. 14669 – 14676.

26. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007, 9, p. 1236 – 1243.

27. Tian-Yan Shi, Yong-Feng Zhang, Xu-Hua Shi, Xiao-Hong Wen. A rare case of meningoencephalitis by *Listeria monocytogenes* in systemic lupus erythematosus: case report and review // *Clinical Rheumatology* 2018, 37(1), p. 271 – 275.

28. Zenewicz L.A., Shen H. Innate and adaptive immune responses to *Listeria monocytogenes*: A short overview // *Microbes Infect. Inst. Pasteur* 2007, № 9, p. 1208 – 1215.

#### Авторский коллектив:

*Нагибина Маргарита Васильевна* – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; врач-инфекционист отделения профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, д.м.н.; тел.: +7-910-475-76-53, e-mail: infektor03@gmail.com

*Бессараб Тимур Петрович* – старший научный сотрудник, заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, к.м.н., заслуженный врач РФ; тел.: +7-916-402-62-55, e-mail: bessarab@spid.ru

*Венгеров Юрий Яковлевич* – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н.; тел.: +7-905-586-66-89, e-mail: infektor03@gmail.com

*Мазус Алексей Израилевич* – руководитель Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, д.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ, тел.: 8(495)365-55-01, e-mail: lettermazus@spid.ru

*Тишкевич Олег Александрович* – врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2, тел.: +7-916-645-80-44, e-mail: infektor03@gmail.com

*Смирнова Татьяна Юрьевна* – заведующая 3-м инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 2, тел.: +7-916-643-75-27, e-mail: tatyana.908@mail.ru

*Свистунова Татьяна Степановна* – заведующая бактериологической лабораторией Инфекционной клинической больницы № 2, тел.: +7-967-160-07-82, e-mail: tatiana.svistunova2012@yandex.ru

*Тугланова Бэла Мухамедовна* – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; врач-инфекционист отделения профилактики ВИЧ-инфекции Московского городского центра профилактики и борьбы со СПИД, тел.: +7-916-921-34-38, e-mail: tuglanova13@rambler.ru



## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ВЗРОСЛЫХ С COVID-19

О.М. Оленькова<sup>1</sup>, О.П. Ковтун<sup>2</sup>, Ю.Г. Лагерева<sup>1</sup>, Я.Б. Бейкин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Институт иммунологии и физиологии, Екатеринбург, Россия

### Dynamics of changes in immunological parameters in adults with COVID-19

O.M. Olenkova<sup>1</sup>, O.P. Kovtun<sup>2</sup>, Yu.G. Lagereva<sup>1</sup>, Ya.B. Beikin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Clinical and Diagnostic Center, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Immunology and Physiology, Yekaterinburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* оценить иммунный ответ у пациентов с COVID-19 и проследить динамику изменений иммунологических показателей через 2–3 недели от начала заболевания.

*Материалы и методы.* В работе представлены результаты обследования 55 больных в возрасте от 19 до 55 лет с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в 2020 г. У 27 из них было проведено повторное обследование. Первая проба (n=55) была взята в среднем на  $4,3 \pm 0,49$  день от начала заболевания, вторая (n=27) – на  $12,7 \pm 1,12$  день. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n=41). У всех пациентов были определены следующие показатели: наличие РНК SARS-CoV-2, параметры общего анализа крови, основные субпопуляции лимфоцитов, уровень общих иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA), количество ЦИК, поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов, уровень специфических IgM и IgG к SARS-CoV-2.

*Результаты.* В дебюте заболевания установлено статистически значимое снижение уровня лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и их субпопуляций (TNK-клеток ( $p < 0,001$ ), Т-хелперных лимфоцитов ( $< 0,001$ ), цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), NK-клеток ( $< 0,001$ ) и Т-лимфоцитов ( $< 0,001$ )). При этом уровень активированных Т-лимфоцитов был статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) аналогичного показателя в группе контроля. При анализе иммунологических показателей в динамике установлено нарастание общего количества лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), Т-лимфоцитов ( $p = 0,003$ ), Т-хелперов ( $p = 0,015$ ); повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) и низкий уровень TNK-клеток ( $p < 0,001$ ). Показатели фагоцитарного звена у пациентов с COVID-19 в первые дни заболевания были в пределах референсных (аналогичные показатели у лиц контрольной группы). При повторном обследовании (проба 2) отмечено увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитов ( $p < 0,003$  и  $p < 0,09$  соответственно). В начале заболевания уже на 4–5-й день болезни в сыворотке крови больных выявляли специфические антитела – IgM и IgG к SARS-CoV-2, ко 2-й неделе заболевания их уровень был достоверно выше, чем при первом исследовании ( $p < 0,009$ ).

#### Abstract

*Aim.* To evaluate the immune response in patients with COVID-19 and to track the dynamics of changes in immunological parameters 2-3 weeks after the onset of the disease.

*Materials and methods.* The study included the results of a survey of 55 people aged 19 to 55 years with a new coronavirus infection (NCVI, COVID-19) in 2020. 27 of them were re-examined. The first sample (n=55) was taken on average  $4.3 \pm 0.49$  days from the onset of the disease, the second (n=27) –  $12.7 \pm 1.12$  days. The control group consisted of practically healthy individuals (n=41). The following indicators were determined in all patients: the presence of SARS-CoV-2 RNA, the parameters of the general blood test, the main subpopulations of lymphocytes, the level of total immunoglobulins (IgM, IgG, IgA), the number of CEC, the absorption and bactericidal activity of leukocytes, the level of specific IgM and IgG to SARS-CoV-2.

*Results.* At the onset of the disease, a statistically significant decrease in the level of lymphocytes ( $p < 0.001$ ) and their subpopulations (TNK cells ( $p < 0.001$ ), T-helper lymphocytes ( $< 0.001$ ), cytotoxic T-lymphocytes ( $p < 0.001$ ), NK cells ( $< 0.001$ ) and T-lymphocytes ( $< 0.001$ )). At the same time, the level of activated T-lymphocytes was statistically significantly higher ( $p < 0.001$ ) than the same indicator in the control group. When analyzing immunological parameters after  $12.7 \pm 1.12$  days, an increase in the total number of lymphocytes ( $p < 0.001$ ), T-lymphocytes ( $p = 0.003$ ), T-helper cells ( $p = 0.015$ ) was found; an increased content of activated T-lymphocytes ( $p < 0.001$ ) and a low level of TNK cells ( $p < 0.001$ ). The indicators of the phagocytic link in patients with COVID-19 in the first days of the disease were within the reference range (similar indicators in the control group). Repeated examination of patients (sample 2) showed an increase in the phagocytic activity of leukocytes and monocytes ( $p < 0.003$  and  $p < 0.09$ , respectively). At the beginning of the disease, already on the 4th-5th day of the disease, specific IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 were detected in the blood serum of patients, by the second week of the disease their level was significantly higher than in the first study ( $p < 0.009$ ).

*Conclusion.* At the onset of the disease, insufficiency of the cellular link of immunity was noted, which is probably as-

**Заключение.** В дебюте заболевания отмечена неадекватность клеточного звена иммунитета, связанная, вероятно, с нарушением иммунорегуляторных механизмов. В то же время увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов свидетельствует о гиперактивации иммунных реакций, т.е. можно сказать о наличии дисбаланса в иммунном ответе при COVID-19.

**Ключевые слова:** иммунный ответ, лимфоциты, клеточное звено иммунитета, антитела.

## Введение

В декабре 2019 г. в Китае произошла вспышка тяжелой острой респираторной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease-19), вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус распространился почти во все страны мира. На 10.06.2022 г., по данным официальной статистики, в России вирусом заражено 18 369 557 человек ([www.coronavirus-monitor.info](http://www.coronavirus-monitor.info)), а в мире — 537 387 570 человек (<https://gogov.ru/covid-19/world>). Если в начале вспышки информации по иммунному ответу у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, было недостаточно и были представлены лишь некоторые обзоры литературных данных по иммунному ответу против эпидемических коронавирусов [1], то к 2022 г. уже накоплен некоторый опыт по изучению реакции организма человека на внедрение нового коронавируса [2–9].

Установлено, что после начала репликации SARS-CoV-2 в клетках организма хозяина и дальнейшего попадания в кровотоки иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма. Происходят гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель клеток путем активации системы апоптоза [10]. Внедрение вируса в клетку и его взаимодействие с Toll-подобными рецепторами стимулирует чрезмерную, неконтролируемую каскадную реакцию врожденного иммунитета, что вызывает обширное повреждение тканей, эндотелия сосудов, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляцию, активацию тромбоцитов [11]. Активируется адаптивный клеточный иммунитет, при этом преобладающую роль играет адекватная активность цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+, которые обеспечивают выброс цитотоксических гранул, интерферонов и Т-хелперов CD4+, которые, в свою очередь, запускают гуморальный иммунитет [7]. Имунокомпетентные клетки (CD8 и CD4 Т-лимфоциты) и иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, цитотоксические Т-клетки) рекрутируются из крови, как правило, в место воспаления, которым в случае SARS-CoV-2 являются нижние дыхательные

*sociated with a violation of immunoregulatory mechanisms. At the same time, an increase in the level of activated T-lymphocytes indicates an overactivation of immune reactions, i.e. it can be said that there is an imbalance in the immune response in COVID-19.*

**Key words:** immune response, lymphocytes, cellular link of immunity, antibodies.

пути, где накапливаются продукты разрушения вирусом альвеолярных клеток [2]. Нейтрофилы и цитотоксические Т-клетки совместно с секретированными цитокинами и хемокинами могут способствовать повреждению легочной ткани, развитию местного отека и тяжелой пневмонии. Вероятность такого исхода увеличивается с возрастом [12]. Некоторые авторы говорят о наличии двух волн продукции цитокинов и хемокинов. После первой волны, пик которой приходится на 2–3-е сутки после заражения SARS-CoV-2 и которая обусловлена врожденным иммунным ответом, наблюдается вторая волна с пиком на 7-е сутки. Это вторая волна коррелирует с привлечением Т-клеток в ткань легкого. Привлечение Т-клеток по времени совпадает со снижением вирусной нагрузки и развитием пневмонии, что может указывать как на положительную (элиминацию вируса), так и отрицательную (развитие иммунопатологии) роль Т-клеточного ответа [1]. При анализе общего количества В-клеток, Т-клеток и NK-клеток крови пациентов с COVID-19 установлена тенденция к их резкому уменьшению. У всех больных количество Т-клеток почти в 2 раза ниже нормы, особенно при тяжелой форме течения инфекции. Изменяется и субпопуляционное распределение Т-клеток за счет снижения как Т-клеток хелперов, так и Т-клеток супрессоров. Есть предположение, что SARS-CoV-2 повреждает лимфоциты, особенно Т-клетки. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти, имеющий решающее значение для формирования эффективного клеточного иммунного ответа, явно нарушен у больных COVID-19 [13–15].

Значение гуморального иммунного ответа при COVID-19 возрастает на более поздней стадии инфекционного процесса и обусловлено продукцией вируснейтрализующих антител (NAb), во многом предотвращающих повторное заражение. Сероконверсия при COVID-19 формируется к 2–3-й неделе болезни. По мнению ряда авторов, для SARS-CoV-2 характерна задержка формирования антительного ответа, сопряженная с тяжестью течения заболевания [13]. В других исследованиях есть данные, что у большинства пациентов развивается устойчивый ответ антител между 17-м и 23-м

днями, более сильный ответ антител наблюдался у критических пациентов [14].

**Цель исследования** — оценить иммунный ответ у пациентов с COVID-19 и проследить динамику изменений иммунологических показателей через 2–3 недели от начала заболевания.

#### Материалы и методы исследования

В Клинико-диагностическом центре города Екатеринбург в 2020 г. было обследовано 55 взрослых пациентов (возраст от 19 до 55 лет) с диагнозом «COVID-19». У 27 из них было проведено повторное обследование. Первая проба (n = 55) была взята в среднем на 4,3±0,49 день от начала заболевания, вторая (n = 27) — на 12,7±1,12 день. Контрольную группу составили практически здоровые лица (n = 41).

Выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 осуществляли с использованием наборов реагентов «АмплиСен® Cov-Bat-Fl» (производство ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва). Выделение нуклеиновых кислот проводили на системе ThermomKingFishermFlex, амплификацию — на приборах RotorGenn 6000 (Corbett research).

Параметры общего анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе BC-5380 Mindray; основные субпопуляции лимфоцитов — методом проточной цитометрии на анализаторе Facs Canto II (Becton Dickinson); общие сывороточные иммуноглобулины IgA, IgM и IgG — методом латекс-усиленной иммунотурбодиметрии на анализаторе AU-680; уровень циркулирующих иммунных комплексов — методом иммунопреципитации в растворе ПЭГ-6000; поглотительная и бактерицидная активность лейкоцитов оценивалась методом проточной цитометрии. Уровень специфических иммуноглобулинов классов M и G

определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест».

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016, онлайн-сервиса <https://medstatistic.ru/>. Для качественных переменных проведено определение абсолютных значений и их долей, данные представлены в %. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05 и p<0,02. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Пациенты подписывали добровольное письменное согласие на обследование. Критериями включения были возраст пациентов и наличие подтвержденного диагноза COVID-19 (U 07.1).

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

#### Результаты исследования и обсуждение

Все обследованные лица имели лабораторное подтверждение клинического диагноза «COVID-19» (наличие положительного результата при исследовании мазков из носоглотки методом ПЦР). Методами инструментальной диагностики (рентгенография или компьютерная томография) у 33 пациентов была выявлена пневмония (60,0%). Течение болезни в 80,4% случаев было средней тяжести, у 10 человек состояние оценивалось как тяжелое или крайне тяжелое (из них 8 пациентов с пневмонией). Наличие сопутствующего заболевания было отмечено у 21 человека (ВИЧ, бронхиальная астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, хронические заболевания бронхолегочной или сердечно-сосудистой системы).

В ходе наблюдения пациентам были проведены иммунологические исследования (табл. 1).

Таблица 1

#### Результаты иммунологических исследований в динамике заболевания, (M±m)

Показатели	Проба 1 (n = 55)	Проба 2 (n = 27)	Контрольная группа (n = 41)
Лимфоциты (LYMF), 10 <sup>9</sup> /л	1,34±0,084 *	1,76±0,11 **	2,0±0,09
Моноциты (MON), 10 <sup>9</sup> /л	0,73±0,16 *	0,47±0,04	0,4±0,024
TNK(CD3 + CD16 + CD56 +), 10 <sup>9</sup> /л	0,09±0,007 *	0,16±0,025	0,79±0,139 #
В-лимфоциты (CD19 +), 10 <sup>9</sup> /л	0,18±0,015	0,21±0,035	0,18±0,015
Т-хелперы (CD3 + CD4 +), 10 <sup>9</sup> /л	0,61±0,053	0,83±0,065**	0,88±0,040
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +), 10 <sup>9</sup> /л	0,37±0,030 *	0,45±0,038	0,53±0,040
NK-клетки (CD3-CD16 + CD56 +), 10 <sup>9</sup> /л	0,16±0,013 *	0,2±0,024	0,24±0,023
Активные Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +), 10 <sup>9</sup> /л	0,12±0,012 *	0,16±0,022	0,04±0,004 #
Т-лимфоциты (CD3 +), 10 <sup>9</sup> /л	1,0±0,069 *	1,34±0,077**	1,51±0,072

Показатели	Проба 1 (n = 55)	Проба 2 (n = 27)	Контрольная группа (n = 41)
IgA, мг/мл	2,61±0,13	1,87±0,119**	2,33±0,177
IgG, мг/мл	11,97±0,614	10,16±0,518	12,75±0,54 #
IgM, мг/мл	1,5±0,139	1,55±0,32	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	37,01±1,83	41,07±2,227	32,47±1,75 #
НСТ-тест (спонтанный), %	5,96±0,9	3,29±0,281**	5,45±0,766 #
НСТ-тест (стимулированный), %	10,84±1,049	10,07±1,043	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов, 10 <sup>9</sup> /л	0,44±0,063	0,75±0,32	0,31±0,018
Поглотительная активность нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л	5,94±1,282	3,49±0,223	3,45±0,154
ЦИК, ед. опт.	105±12,73 *	88,18±6,78	29,83±2,513#
IgM к SARS-CoV-2	10,51±1,3	15,61±1,1**	—
IgG к SARS-CoV-2	9,5±1,7	17,42±1,1**	—

\* p<0,001 при сравнении результатов исследования первой пробы и группы сравнения; \*\* p<0,05 при сравнении результатов исследований первой и второй проб; # p<0,05 при сравнении результатов второй пробы и группы сравнения.

При анализе результатов исследования в дебюте заболевания были выявлены изменения, которые отличались от контрольных значений (рис. 1). Установлено статистически значимое снижение уровня лимфоцитов (p<0,001) и, как следствие, субпопуляций этих клеток, а именно: TNK-клеток (p<0,001), Т-хелперных лимфоцитов (<0,001), цитотоксических Т-лимфоцитов (p<0,001), NK-клеток (<0,001) и Т-лимфоцитов (<0,001).

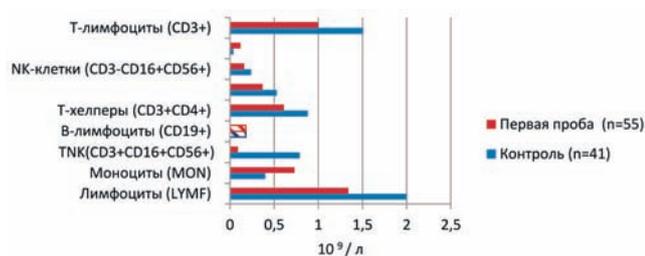


Рис. 1. Показатели иммунограммы в дебюте заболевания (сплошная заливка — p<0,001)

Выявленные изменения в иммунограмме у пациентов с COVID-19 в начале заболевания могут свидетельствовать о наличии у них недостаточности клеточного иммунитета, что может быть непосредственно связано либо с поражением Т-лимфоцитов, либо с нарушением иммунорегуляции [16]. Наличие лимфопении у пациентов с COVID-19 на сегодня подтверждено во многих исследованиях [15].

Вместе с тем, нами установлено, что абсолютное содержание активированных Т-лимфоцитов статистически значимо выше (p<0,001) аналогичного показателя в группе контроля. По экспрессии данного маркера можно судить о выраженности и силе иммунного ответа, повышенный уровень активированных Т-лимфоцитов является свидетелем гиперактивации иммунного ответа. Увеличение

данного показателя может быть связано с наличием хронического воспаления.

Выявлено и увеличение содержание моноцитов (p=0,08) — клеток, которые являются первой линией противомикробной защиты. Мигрируя в ткани, моноциты превращаются в мононуклеарные фагоциты, являющиеся презентующими клетками чужеродного агента для распознавания их Т- и В-лимфоцитами. Кроме того, в связи с тем, что вирусы — это строгий внутриклеточный паразит, то именно активация макрофагов при вирусных инфекциях, включая НКВИ, является одним из важных звеньев защиты.

При анализе иммунологических показателей через 12,7±1,12 дней нами установлено, что имеется нарастание общего количества лимфоцитов (p<0,001), Т-лимфоцитов (p=0,003), Т-хелперов (p=0,015) (рис. 2). Это может быть результатом активации клеточного звена иммунитета, развитием адаптивного иммунного ответа.

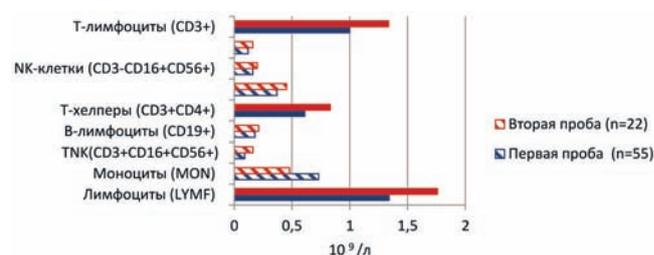


Рис. 2. Результаты обследования пациентов с COVID-19 в динамике болезни (сплошная заливка — p<0,02 или p<0,05)

При этом к концу 2-й недели заболевания сохраняются повышенное содержание активированных Т-лимфоцитов (p<0,001) и низкий уровень TNK-клеток (p<0,001) (рис. 3).

Сохранение высокого уровня активированных Т-лимфоцитов может быть неблагоприятным при-

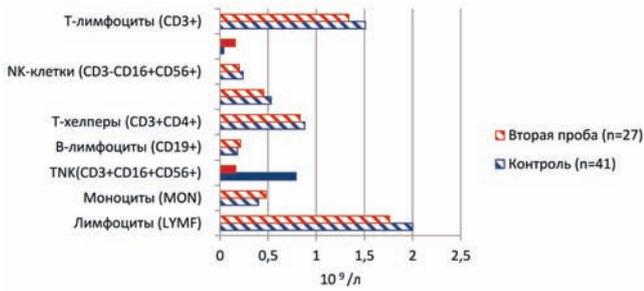


Рис. 3. Результаты иммунограммы в динамике заболевания (сплошная заливка —  $p < 0,02$  или  $p < 0,05$ )

знаком в развитии заболевания, влекущим за собой хронизацию процесса. В свою очередь, недостаточность TNK-клеток, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа, связывая механизмы естественной резистентности и специфической иммунной резистентности, также является отрицательным фактором в развитии инфекционного процесса. Связано это, возможно, с тем, что недостаточность TNK-клеток ведет к снижению уровня продуцируемого ими  $IFN\gamma$ , который должен повышать активность NK-клеток, запускающих апоптоз в клетках-мишенях, зараженных вирусом [17].

Оценка показателей фагоцитарного звена у пациентов с COVID-19 в первые дни заболевания не выявила каких-либо отклонений — все значения были в пределах референсных (аналогичные показатели у лиц контрольной группы). При повторном обследовании пациентов (проба 2) отмечено увеличение фагоцитарной активности лейкоцитов и моноцитов ( $p < 0,003$  и  $p < 0,09$  соответственно), что говорит об увеличении активности фагоцитарного звена в этот период болезни (см. табл. 1). Сравнение данных показателей между результатами пробы 1 и пробы 2 достоверных отличий не выявило. Обращает на себя значение НСТ (спонтанный): его уровень в пробе 2 статистически ниже, чем

в пробе 1, а в пробе 2 ниже аналогичного показателя у здоровых лиц (группа контроля). Снижение НСТ (спонтанного) более характерно для хронического воспалительного процесса, для вторичных иммунодефицитов. Резкое снижение, возможно, свидетельствует о декомпенсации противинфекционной защиты и считается прогностически неблагоприятным признаком.

На протяжении всего периода наблюдения в крови заболевших отмечено высокое содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК),  $p < 0,001$ . Стоит отметить, что высокий уровень иммунных комплексов связан либо с избытком антигена (что особенно актуально в начале заболевания), либо с нарушением процессов нейтрализации патогенов. Кроме того, высокий уровень ЦИК может привести к накоплению их на мембранах мелких сосудов, а это, в свою очередь, может привести к развитию местного воспаления и/или повреждению тканей органов [18].

Оценка гуморального звена иммунного ответа в дебюте заболевания не показала каких-либо значимых изменений (уровни секреторных иммуноглобулинов А, М и G были в пределах нормальных значений). Однако к окончанию 2-й недели заболевания наблюдается снижение уровня секреторных IgG ( $p < 0,001$ ), основная функция которых заключается в нейтрализации чужеродного агента, инактивации вируса. Кроме того, установлено, что с течением времени снижается и уровень IgA ( $p < 0,001$ ). В начале заболевания уже на 4–5-й день болезни в сыворотке крови больных выявляли специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2, ко 2-й неделе заболевания их уровень был достоверно выше, чем при первом исследовании ( $p < 0,009$ ).

Пациенты, результаты которых вошли в исследование, ретроспективно были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести НКВИ: лица со средней ( $n = 45$ ) и с тяжелой или крайне тяжелой степенью тяжести ( $n = 10$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Результаты иммунологических исследований пациентов при тяжелой и среднетяжелой степени тяжести НКВИ, ( $M \pm m$ )**

Показатели	Тяжелое течение (n = 10)	Среднетяжелое течение (n = 45)	Контрольная группа (n = 41)
Лимфоциты (LYMF), $10^9/\text{л}$	1,22±0,228 *	1,4±0,213	2,0±0,09 **
Моноциты (MON), $10^9/\text{л}$	0,56±0,122	0,69±0,105	0,4±0,024
TNK(CD3 + CD16 + CD56 +), $10^9/\text{л}$	0,07±0,013 *	0,10±0,015	0,79±0,139 **
В-лимфоциты (CD19 +), $10^9/\text{л}$	0,19±0,048	0,18±0,028	0,18±0,015
Т-хелперы (CD3 + CD4 +), $10^9/\text{л}$	0,55±0,145	0,64±0,098	0,88±0,040 **
Т-цитотоксические лимфоциты (CD3 + CD8 +), $10^9/\text{л}$	0,33±0,075	0,39±0,059	0,53±0,040 #
NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), $10^9/\text{л}$	0,13±0,041	0,16±0,024	0,24±0,023 **
Активные Т-лимфоциты (CD3 + HLA-DR +), $10^9/\text{л}$	0,15±0,038	0,12±0,019	0,04±0,004 **

Показатели	Тяжелое течение (n = 10)	Среднетяжелое течение (n = 45)	Контрольная группа (n = 41)
Т-лимфоциты (CD3+) 10 <sup>9</sup> /л	0,89±0,175	1,06±0,161	1,51±0,072 **
IgA, мг/мл	3,10±0,484	2,51±0,383	2,33±0,177
IgG, мг/мл	14,42±2,511	11,36±1,734	12,75±0,54
IgM, мг/мл	2,01±0,573	1,4±0,214	1,59±0,119
Бактерицидная активность лейкоцитов, %	38,45±6,152	36,54±5,579	32,47±1,75
НСТ-тест (спонтанный), %	8,3±2,69	4,63±0,707	5,45±0,766
НСТ-тест (стимулированный), %	12,2±2,97	9,86±1,505	10,55±1,317
Поглотительная активность моноцитов, 10 <sup>9</sup> /л	0,47±0,105	0,43±0,066	0,31±0,018 # #
Поглотительная активность нейтрофилов, 10 <sup>9</sup> /л	14,35±6,404 *	3,84±0,586	3,45±0,154 # #
ЦИК, ед. опт.	174,4±43,58 *	91,93±14,035	29,83±2,513
IgM к SARS-CoV-2	9,69±2,282	8,31±1,101	—
IgG к SARS-CoV-2	12,6±3,242	9,38±1,478	—

\* p<0,01 при сравнении результатов исследования при тяжелой и среднетяжелой форме НКВИ; \*\* p<0,01 при сравнении результатов исследований при тяжелой и среднетяжелой формы НКВИ и контрольной группы; # p<0,01 при сравнении результатов исследований при среднетяжелой форме НКВИ и контрольной группы; # # p<0,01 при сравнении результатов исследований при тяжелой форме НКВИ и контрольной группы.

Анализ результатов в сравниваемых группах показал, что изменения в иммунограмме больных с тяжелыми формами НКВИ еще более выражены. Кроме того, по некоторым показателям, таким как уровень лимфоцитов (p<0,001), ТНК-клеток (p=0,017), поглотительная активность нейтрофилов (p=0,001) и количество циркулирующих иммунных комплексов (p=0,014), установлены достоверно значимые различия между группами сравнения (лица с тяжелой и средней степенью тяжести). Если при оценке фагоцитарного звена иммунитета у пациентов со средней степенью тяжести не было выявлено каких-либо особенностей, то у тяжелобольных COVID-19 поглотительная активность нейтрофилов и моноцитов были достоверно выше, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о мобилизации неспецифических защитных механизмов.

### Заключение

В дебюте заболевания отмечено снижение содержания лимфоцитов и их субпопуляций, что подтверждает наличие недостаточности клеточного звена иммунитета, которое, вероятно, связано с нарушением иммунорегуляторных механизмов. В то же время увеличение уровня активированных Т-лимфоцитов свидетельствует о гиперактивации иммунных реакций, т.е. можно сказать о наличии дисбаланса в иммунном ответе при COVID-19, который наиболее выражен у лиц с тяжелой формой НКВИ. На начальном этапе заболевания значительно выражена активность фагоцитарного звена, что является положительным моментом в развитии инфекционного процесса.

В динамике наблюдения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКВИ) выявлено увеличение активации адаптивного звена иммунного ответа, что подтверждено увеличением общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперных лимфоцитов. Отмечено наличие активности фагоцитарного звена. Уровень ЦИК остается на значительно высоком уровне на протяжении всего периода заболевания. Кроме того, сохраняется недостаточность ТНК-клеток, что негативно влияет на процессы апоптоза в клетках-мишенях, зараженных SARS-CoV-2. При тяжелой форме течения НКВИ все названные изменения в иммунограмме еще более и явно выражены.

У пациентов с НКВИ в динамике выявлено снижение показателя НСТ-теста, который является маркером оценки метаболической активности клеток.

Со стороны гуморального звена иммунного ответа у заболевших отмечена недостаточность со стороны секреторных IgA. Положительным моментом в развитии иммунного ответа является увеличение роли специфических IgM и IgG. В динамике наблюдается значимое их увеличение в сыворотке крови больных.

### Литература

1. Пашенков, М.В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов / М.В. Пашенков, М.Р. Хаитов // Иммунология. — 2020. — Т. 41, № 1. — С. 5–18.
2. Смирнов, В.С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В.С. Смирнов, Арег А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10, № 2. — С. 259–268.
3. Taru S. Dutt Comprehensive Immune Profiling Reveals CD56+ Monocytes and CD31+ Endothelial Cells Are In-

creased in Severe COVID-19 Disease / Taru S. Dutt, Stephanie M. LaVergne [at al.] / *J Immunol* February 1, 2022, 208 (3) 685-696; doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100830>

4. Харченко, Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2020. – № 19 (2). – С. 13–30.

5. Namal, Liyanage Unique immune signatures predict potential cardiometabolic risk in sever COVID-19 patients and COVID-10 recovered individuals / Namal Liyanage, Manuja Gunasena, Yasasvi Wijewantha [et al.] // *The Journal of Immunology*, vol.206 no.1. 1 Supplement 20.18 [электронный ресурс] [https://www.jimmunol.org/content/206/1\\_Supplement/20.18](https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/20.18).

6. Tianyang, Mao Divers Functional Autoantibodies that Underlie Immune Perturbations in COVID-19 / Tianyang Mao, Eric Y. Wang, Jon Klein [at el.] // *The Journal of Immunology*, vol. 206 no. 1 Supplement 114.04 [электронный ресурс] [https://www.jimmunol.org/content/206/1\\_Supplement/114.04](https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/114.04).

7. Lauren, A. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19 / Lauren A. Callender Michelle Curran, Stephanie M.Bates // 2020 Aug 11;11:1991. doi: 10.3389/fimmu.2020.01991

8. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19? / [Электронный ресурс].<https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the-...>

9. Matthew, Zirui Tay. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Matthew, Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A.MacAry and Lisa F.P.Ng // doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

10. Хайтович, А.Б. Патогенез COVID-19 / А.Б. Хайтович, П.А. Ермачкова // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 113–132.

11. Heldin, P. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / Heldin, P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. // *Matrix Biol.* 2019; 78-79: 100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.

12. Hendrickson, C.M., Matthay M.A. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic / Hendrickson, C.M., Matthay M.A. // *Semin.Respir.Crit. CareMed.*, 2013, vol.34, no 4, pp.475-486.doi:10.1055/s-0033-1351122.

13. Бугоркова, С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19 / С.А. Бугоркова // [https://www.researchgate.net/publication/342546500\\_Nekotorye\\_aspekty\\_formirovaniya\\_immunnogo\\_otveta\\_u\\_pacientov\\_s\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/342546500_Nekotorye_aspekty_formirovaniya_immunnogo_otveta_u_pacientov_s_COVID-19).

14. Tincati, C. Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 / Tincati, C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G // *Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol.* 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.

15. Lili, Li Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease -2019 Patients / Lili Li, Jie Li, Meiling Gao [et all] // [https://www.researchgate.net/publication/348346316\\_Interleukin-8\\_as\\_a\\_Biomarker\\_for\\_Disease\\_Prognosis\\_of\\_Coronavirus\\_Disease-2019\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/348346316_Interleukin-8_as_a_Biomarker_for_Disease_Prognosis_of_Coronavirus_Disease-2019_Patients)

16. Ярец, Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы / Ю.И. Ярец. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ», 2020. – 38 с.

17. Акинфеева, О.В. N КТ-клетки: характерные свойства и функциональная значимость для регуляции иммунного ответа / О.В. Акинфеева, Л.Н. Бубнова, С.С. Бессмельцев // *Онкогематология*. – 2010. – № 4. – С. 39–43.

18. Мартынов, М.Ю. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения / М.Ю. Мартынов, А.Н. Боголепова, А.Н. Ясманова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – № 121(6). – С. 93–99.

## References

1. Pashchenkov M.V. *Immunologiya*. 2020; V.41,1:5-18 (in Russian).

2. Smirnov V.S. *Infektsii i immunitet*. 2020; V.10, 2: 259-268. doi: 10.15789-7619-III-1440/ (in Russian).

3. Taru S. Dutt Comprehensive Immune Profiling Reveals CD56+ Monocytes and CD31+ Endothelial Cells Are Increased in Severe COVID-19 Disease / Taru S. Dutt, Stephanie M. LaVergne [at al.] / *J Immunol* February 1, 2022, 208 (3) 685-696; doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100830>

4. Kharchenko E.P. *Epidemiologiya i vaksionoprofilaktika*.2020; 19(2):13-30 (in Russian).

5. Namal, Liyanage Unique immune signatures predict potential cardiometabolic risk in sever COVID-19 patients and COVID-10 recovered individuals / Namal Liyanage, Manuja Gunasena, Yasasvi Wijewantha [et al.] // *The Journal of Immunology*, vol.206 no.1. 1 Supplement 20.18 [электронный ресурс] [https://www.jimmunol.org/content/206/1\\_Supplement/20.18](https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/20.18).

6. Tianyang, Mao Divers Functional Autoantibodies that Underlie Immune Perturbations in COVID-19 / Tianyang Mao, Eric Y. Wang, Jon Klein [at el.] // *The Journal of Immunology*, vol. 206 no. 1 Supplement 114.04; [https://www.jimmunol.org/content/206/1\\_Supplement/114.04](https://www.jimmunol.org/content/206/1_Supplement/114.04).

7. Lauren, A. The impact of Pre-existing Comorbidities and Therapeutic Interventions on COVID-19 / Lauren A. Callender Michelle Curran, Stephanie M.Bates // 2020 Aug 11;11:1991. doi: 10.3389/fimmu.2020.01991

8. Baraniuk Chris. Does the Cold Protect You from COVID-19?: <https://www.the-scientist.com/news-opinion/does-the-...>

9. Matthew, Zirui Tay. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / Matthew, Zirui Tay, Chee Meng Poh, Laurent Renia, Paul A.MacAry and Lisa F.P.Ng // doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.

10. Khaytovich A.B. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2020; V.23,4:113-132. (in Russian).

11. Heldin, P. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / Heldin, P., Lin C.Y., Koliopoulos C., Chen Y.H., Skandalis S.S. // *Matrix Biol.* 2019; 78-79: 100-117. doi:10.1016/j.matbio.2018.01.017.

12. Hendrickson, C.M., Matthay M.A. Viral pathogens and acute lung injury: investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic / Hendrickson, C.M., Matthay M.A. // *Semin.Respir.Crit. CareMed.*, 2013, vol.34, no 4, pp.475-486.doi:10.1055/s-0033-1351122.

13. Bugorkova, S.A. Nekotorye aspekty formirovaniya immunnogo otveta u patsientov s COVID-19 / S.A.Bugorkova // [https://www.researchgate.net/publication/342546500\\_Nekotorye\\_aspekty\\_formirovaniya\\_immunnogo\\_otveta\\_u\\_pacientov\\_s\\_COVID-19](https://www.researchgate.net/publication/342546500_Nekotorye_aspekty_formirovaniya_immunnogo_otveta_u_pacientov_s_COVID-19) (in Russian).

14. Tincati, C. Heightened Circulating Interferon-Inducible Chemokines, and Activated Pro-Cytolytic Th1-Cell Phenotype Features Covid-19 / Tincati, C, Cannizzo ES, Giacomelli M, Badolato R, d'Arminio Monforte A and Marchetti G // *Aggravation in the Second Week of Illness. Front. Immunol.* 11:580987. doi: 10.3389/fimmu.2020.

15. Lili, Li Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease -2019 Patients / Lili Li, Jie Li, Meiling Gao [et all] // <https://www.researchgate.net/publi->

cation/348346316\_Interleukin-8\_as\_a\_Biomarker\_for\_Disease\_Prognosis\_of\_Coronavirus\_Disease-2019\_Patients

16. Yarets Yu.I. Interpretation of the results of the immunogram: Gomel: State Institution "RNPC RMiEH", 2020 (in Russian).

17. Akinfeeva O.V. Onkogematologiya. 2010; 4:39-43 (in Russian).

18. Martynov M.Yu. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2021; 121(6):93–99. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112106193> (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Оленькова Ольга Михайловна* — заведующая лабораторией молекулярно-биологических методов исследования Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, к.м.н.; тел.: 8(343)204-71-34, e-mail: oom@kdc-lab.ru

*Ковтун Ольга Петровна* — ректор Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(343)214-86-71, e-mail: usma@usma.ru

*Лагерева Юлия Геннадьевна* — заместитель главного врача по лабораторной диагностике Клинико-диагностического центра г. Екатеринбурга, д.б.н.; тел.: 8(343)204-71-34, e-mail: lyg@kdc-lab.ru

*Бейкин Яков Борисович* — заведующий лабораторией иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии, д.м.н., профессор; тел.: (343)374-00-70, e-mail: iip@iip.uran.ru



## ПРЕДИКТОРЫ ДЛИТЕЛЬНОСТИ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА, ВЫЗВАННОГО COVID-19

Е.С. Панько<sup>1</sup>, С.В. Жаворонок<sup>2</sup>, А.М. Соловчук<sup>3</sup>, С.С. Панько<sup>1</sup>, С.В. Панько<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Брестская областная клиническая больница, Брест, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Брестский государственный технический университет, Брест, Беларусь

<sup>4</sup>Брестский государственный университет им. А.С. Пушкина, Брест, Беларусь

### Predictors of length of hospital stay in patients with acute COVID-19

E.S. Pan'ko<sup>1</sup>, S.V. Zhavoronok<sup>2</sup>, A.M. Solovchuk<sup>3</sup>, S.S. Pan'ko<sup>1</sup>, S.V. Pan'ko<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup>Brest State Technical University, Brest, Belarus

<sup>4</sup>Brest State University named after A.S. Pushkin, Brest, Belarus

### Резюме

**Цель:** поиск предикторов длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2.

**Материалы и методы:** исследование выполнено с декабря 2020 г. по май 2021 г. на 103 (средний возраст  $62 \pm 13$  лет, индекс массы тела  $30,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>, мужчин 59) рандомизированных пациентах со средней тяжести ( $n=68$ ) и тяжелой ( $n=35$ ) формой острого инфекционного процесса COVID-19, проходивших госпитальное лечение с применением поддерживающей неинвазивной кислородотерапии. Построение моделей лог-регрессии с биномиальным распределением использовалось для оценки пригодности отдельных функциональных спирометрических переменных и/или суррогатного индекса оксигенации прогнозировать длительность госпитализации пациентов после дня проведения обследования ( $\leq 7$  против  $> 7$  суток).

**Результаты:** проведенный анализ выявил, что относительный показатель «вентиляционного резерва» (отношение произвольной максимальной минутной вентиляции к минутной вентиляции в покое,  $VR = MVV/MV$ ) обладает достаточной чувствительностью ( $Ч = 82\%$ ), специфичностью ( $С = 69\%$ ) и размером площади под кривой операционных характеристик ( $AUC = 0,7$ ), уступая, однако, предикторным возможностям суррогатного индекса оксигенации  $SpO_2 / FiO_2$  ( $Ч = 78\%$ ,  $С = 84\%$  и  $AUC 0,8$ ). Модель, комбинирующая эти относительные индикаторы газообмена и вентиляционного резерва, показала ещё большее увеличение чувствительности ( $89\%$ ), специфичности ( $84\%$ ) и площади под ROC-кривой ( $0,9$ ).

**Заключение:** разработанная модель оценки вектора развития гипоксии по выраженности вентиляционно-перфузионной диссоциации продемонстрировала, что интегральные показатели оксигенации и вентиляционного резерва дыхательной мускулатуры могут быть использованы независимо и особенно в комбинации как эффективные предикторы исхода острой фазы инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2.

### Abstract

**The aim of the study** was to identify the predictors of length of hospital stay in patients with acute COVID-19, based on the pathophysiological particularities of SARS.

**Materials and methods:** The study was conducted from December 2020 to May 2021 on 103 randomized patients (59 men, mean age  $62 \pm 13$  years, body mass index  $30.3 \pm 5.5$  kg/m<sup>2</sup>) with moderate to severe acute COVID-19 infection who were hospitalized for emergency non-invasive oxygen therapy. Log-regression models were used to assess the suitability of some functional spirometric variables and/or  $SpO_2 / FiO_2$  surrogate oxygenation index to predict the duration of inpatient treatment from the day of the examination ( $\leq 7$  vs.  $> 7$  days).

**Results:** The analysis of the receiver operating characteristic curves showed that the relative indicator of the "ventilatory reserve" (the ratio of maximum voluntary ventilation to minute ventilation at rest,  $VR = MVV / MV$ ) has sufficient sensitivity (82%), specificity (69%) and the area under the curve ( $AUC = 0.7$ ), although the  $SpO_2 / FiO_2$  ratio has a better predictive capacity (78%, 84% and 0.8 accordingly). The model combining these two integral indicators of gas exchange and the respiratory muscles reserve showed the best sensitivity (89%), specificity (84%) and area under the curve (0.9).

**Conclusion:** The proposed model for determining of the hypoxia vector by assessing the severity of ventilation-perfusion dissociation with indicators of oxygenation and ventilation showed that the  $MVV/MV$  ratio and  $SpO_2 / FiO_2$  ratio can be used alone and especially in combination, as effective outcome predictors of the acute phase of the infectious process caused by SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** COVID-19, тихая гипоксия, спирометрия, соотношение MVV/MV, слабость дыхательных мышц, пульсоксиметрия, соотношение  $SaO_2/FiO_2$ , SARS-CoV-2, прогнозирование исхода.

## Введение

Клиническая картина COVID-19 и патомеханизм тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) имеют несколько существенных отличий от типичного острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS).

Во-первых, одышка и диспноэ при COVID-19 пневмонии могут отсутствовать («немая гипоксия»), несмотря на нарастающую гипоксемию у большинства [1] пациентов из-за нарушения восприятия кислорода в гомеостатической сенсорной системе кислорода [2].

Во-вторых, поскольку патоморфологические изменения в легких менее выражены при COVID-19 («химический пневмонит») [3] и диффузия газов относительно хорошо сохраняется, не происходит значительного повышения уровня углекислого газа в крови («подпороговая гиперкапнемия»), что на фоне прямого [4] и/или опосредованного через цитокиновый шторм, аутоиммунный компонент [5] и лихорадку воздействия вируса на нервную систему, изменяющего порог чувствительности к насыщению крови кислородом («тихая гипоксемия»), приводит к продолжительному выпадению симптомов респираторного дистресса у таких пациентов [6].

В-третьих, внезапная глубокая гипоксемия и острая дыхательная недостаточность (ОДН, т.е. собственно SARS) связаны не только с более выраженным внутрилегочным шунтом из-за почти полной потери механизма гипоксической легочной вазоконстрикции («парез ГЛВ») [7], но и с более значительным снижением респираторной вентиляционной функции скелетных мышц (диафрагмы) из-за развивающейся/нарастающей нейромиопатии («скрытая миопатия») [8] на фоне часто сопутствующей саркопении у пожилых [9], диабетиков, людей с ожирением [10] и других групп риска [11].

Таким образом, описанные патофизиологические феномены и сопутствующие им особенности клинической картины пациентов с COVID-19, которые часто приводят к недооценке тяжести текущего состояния пациента с помощью традиционных клиническо-инструментальных методов диагностики и мониторинга, диктуют необходимость поиска новых подходов для оценки риска возникновения, тяжести течения и прогноза SARS, вызванного CoV-2.

**Key words:** COVID-19, Silent hypoxia, spirometry, MVV/MV ratio, respiratory muscle, pulse oximetry,  $SaO_2/FiO_2$  ratio, SARS-CoV-2, outcome prediction.

**Цель исследования** — поиск предикторов длительности стационарного лечения острой фазы инфекционного процесса, вызванного CoV-2.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с декабря 2020 г. по май 2021 г. на 103 (мужчин 59) рандомизированных пациентах с подтвержденным COVID-19, проходивших госпитальное лечение с применением поддерживающей неинвазивной кислородотерапии по причине средней тяжести ( $n=68$ ) и тяжелой ( $n=35$ ) формы острого инфекционного процесса. Средний возраст пациентов составлял  $62 \pm 13$  лет, индекс массы тела  $30,3 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup>, сопутствующие хронические заболевания легких имелись у 11, артериальная гипертензия — у 65 и сахарный диабет — у 14 больных. Процент поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии составил  $43 \pm 24$ . Для расчета суррогатного индекса оксигенации  $SpO_2/FiO_2$  у пациентов, находящихся на масочной и/или через назальные канюли кислородной поддержке в положении пронации, использовались минимальные показания потока кислорода (в пределах 1–15 л/мин), при котором достигался максимальный уровень  $SpO_2$  с верхним порогом  $\leq 97\%$ . Для расчета парциального содержания кислорода в выдыхаемом воздухе использовался подход, описанный формулой, предложенной Frat J.P. et al.:  $FiO_2 = (21 + 3 \cdot \text{поток кислорода (л/мин)}/100)$  [12].

Последующие спирометрические исследования, проведенные согласно инструкции к портативному прибору MAC2-БМ (РБ) с перерывами на поддерживающую кислородотерапию по желанию пациента, выявили у 73 пациентов патологические изменения функции внешнего дыхания преимущественно рестриктивного (47), а также обструктивного (16) и смешанного (10) характера. Обследования пациентов проводились на 2–3-й день после госпитализации, что составило в среднем  $13,5 \pm 6,2$  сут от начала заболевания.

С помощью коэффициента корреляции ( $r=$ ) оценивались направленность и достоверность ( $p < 0,05$ ) связи между каждым спирометрическим параметром и сроками лечения пациентов. Отобранные по критерию достоверности корреляции параметры подвергались дальнейшему анализу.

Построение моделей лог-регрессии с биномиальным распределением (STATISTICA 10) использовалось для оценки пригодности отдельных

функциональных спирометрических переменных и/или суррогатного индекса оксигенации прогнозировать длительность госпитализации пациентов после дня проведения обследования ( $\leq 7$  против  $> 7$  суток). Классификационные свойства моделей оценивались по чувствительности и специфичности для пороговых значений каждой переменной, соответствующих максимальному значению индекса Юдена, с построением кривой операционных характеристик (ROC) и определением площади под ней (AUC).

### Результаты исследования

Оценка ранговых корреляций Спирмена показала, что наибольшая статистически значимая обратная связь ( $r = -0,67$ ) отмечалась между индексом оксигенации и сроками госпитализации после проведения пульсоксиметрии. Из спирометрических параметров подобную направленность, хотя и менее выраженную, по отношению к продолжительности госпитализации после проведения теста имели жизненная емкость легких в % от референтной (VC%,  $r = -0,36$ ). Аналогичны относительный показатель форсированной жизненной емкости (FVC%,  $r = -0,33$ ), а также максимальной минутной вентиляции в литрах (MVV,  $r = -0,32$ ) и показатель отношения вентиляции, форсированной к минутной в покое (MV), т.е. «вентиляционного резерва» ( $VR = MVV / MV$ ,  $r = -0,31$ ). Анализ прогностических возможностей спирометрических показателей выявил, что наименьшей чувствительностью (Ч) и специфичностью (С) обладает модель с предиктором VC% (Ч = 59% и С = 61%, AUC 0,6), немного лучшими свойствами обладали модели, основанные на FVC% (Ч = 65% и С = 69%, AUC 0,6) и MVV (Ч = 36% и С = 90%, AUC 0,6), а достоверными эти оценочные показатели (Ч = 82% и С = 69%, AUC 0,7) были в модели с использованием в качестве маркера относительного показателя «вентиляционного резерва» – VR (рис. 1). Однако показатели в этих моделях уступали предикторным свойствам суррогатного индекса оксигенации с Ч = 78%, С = 84% и AUC 0,8 (рис. 2).

Модель, комбинирующая относительные индикаторы газообмена и вентиляционного резерва (рис. 3), показала ещё большее достоверное увеличение чувствительности (89%), специфичности (84%) и площади под ROC-кривой (0,9).

### Обсуждение

При пневмонии, вызванной COVID-19, первичными мишенями SARS-CoV-2 являются не только эпителиальные клетки, но и гладкомышечные клетки легочных сосудов, а возникающая в результате воспаления дыхательных путей гипоксемия усугубляется почти полной потерей гипоксической легочной вазоконстрикции, что изначально

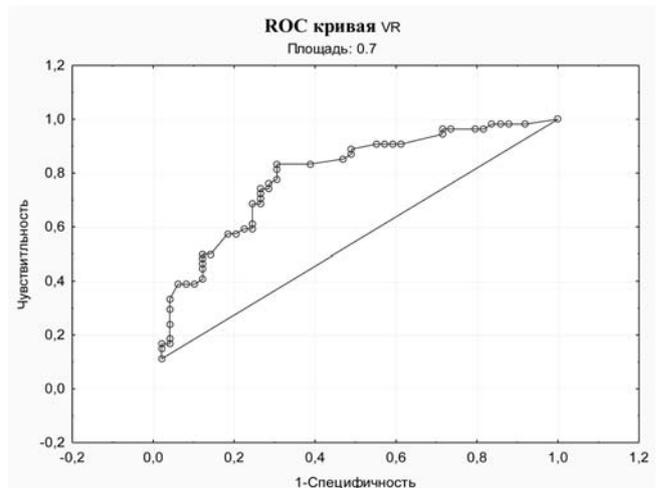


Рис. 1. Кривая операционных характеристик (ROC) для относительного показателя вентиляционного резерва – VR

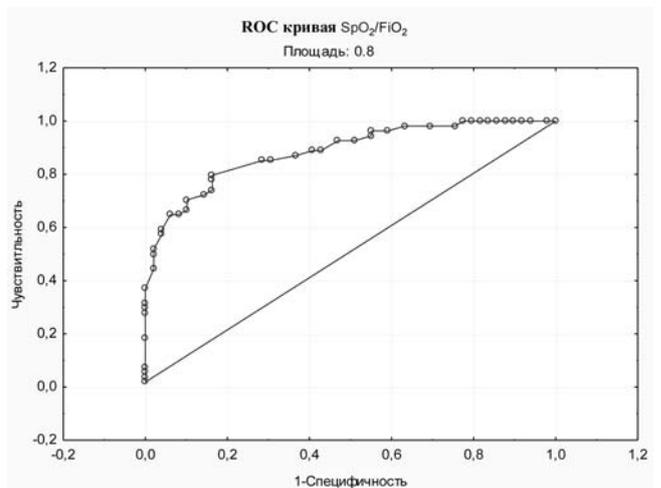


Рис. 2. Кривая операционных характеристик (ROC) для суррогатного индекса оксигенации  $SpO_2/FiO_2$

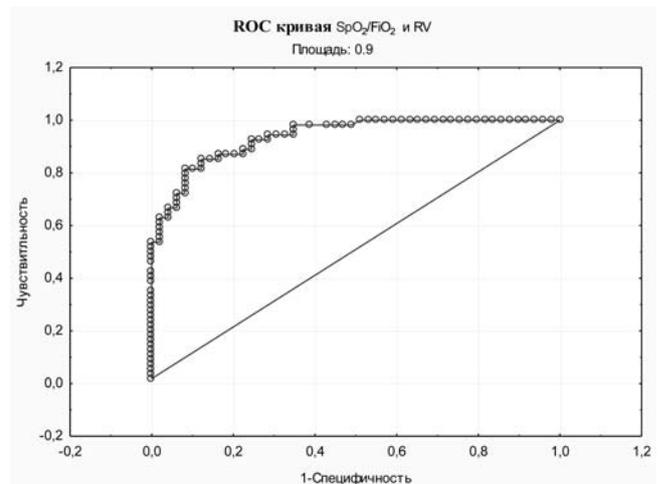


Рис. 3. Кривая операционных характеристик (ROC) при комбинировании суррогатного индекса оксигенации  $SpO_2/FiO_2$  и относительного показателя вентиляционного резерва – VR

приводит к значительной и трудно компенсируемой, часто усугубляющейся легочными микроэмболами или нарастающей вентиляцией мертвого пространства вентиляционно-перфузионной ( $V/Q$ ) диссоциации [2].

В начале пандемии COVID-19 клиницисты обнаружили феномен немой гипоксии или тихой гипоксемии, который приводил к недооценке тяжести пациентов, проявлялся несоответствием между тяжестью гипоксемии по данным газометрии (низкий индекс оксигенации –  $PaO_2/FiO_2$ ) и относительно легким респираторным дискомфортом (без выраженного тахипноэ и диспноэ) у почти 80% госпитализированных пациентов, имеющих аномальные результаты компьютерной томографии (86%) и потребность в дополнительном кислороде (41%) [1]. Тогда же появилось предложение [13] использовать суррогатный индекс оксигенации –  $SpO_2/FiO_2$  в качестве неинвазивного и доступного маркера для улучшения ранней адаптации, лечения и прогноза выживаемости проходивших курс интенсивной терапии пациентов с COVID-19.

Для идентификации «тихой гипоксемии» необходимо установить наличие и выраженность диссоциации между показателями газообмена и респираторной динамики [14,15], т.е. выраженность вентиляционно-перфузионного ( $V/Q$ ) дисбаланса, для чего в идеале необходимы пульсоксиметрический контроль сатурации ( $SpO_2$ ), газометрические показатели парциального давления  $O_2$  и  $CO_2$  в крови, а также исследование толерантности к физической нагрузке, например, 6-минутный прогулочный тест [16], с определением в динамике показателей дыхания, а также диссоциации показателей сатурации и газометрии крови («скрытой гипоксемии») [17].

Исследование госпитализируемых пациентов в приемных отделениях во время вспышек COVID-19 также показало высокую эффективность  $SpO_2/FiO_2$  с AUC более 0,9 для прогнозирования легкой ( $PaO_2/FiO_2 > 400$  мм рт. ст.) или умеренной ( $PaO_2/FiO_2 < 300$  мм рт. ст.) гипоксемии среди пациентов как без, так и с SARS-CoV-2-инфекцией при пороговых значениях, равных 350 и 470 соответственно [18].

Мультицентровое исследование в 22 отделениях интенсивной терапии PRoVENT-COVID [19] подтвердило прогностическую способность  $SpO_2/FiO_2$  в отношении смертности пациентов с SARS на 2-е (порог 179) и 3-е (порог 179) сутки от начала инвазивной вентиляции легких, при отсутствии связи индекса с исходом на 1-й день. Учитывая, что повторное определение после 24-часовой оксигенации показателя  $SpO_2/FiO_2$  улучшало прогноз исхода и хорошо коррелировали с  $PaO_2/FiO_2$ , даже несмотря на то, что оценочное значение  $PaO_2/FiO_2$  было умеренно, но систематически ниже, чем из-

меренное значение  $PaO_2/FiO_2$ . Мы также для построения моделей использовали значения индекса, рассчитанного по показателям пульсоксиметрии и потока увлажненного кислорода, замеренным не менее чем через 1 сутки после начала проведения поступившим пациентам неинвазивной оксигенотерапии. Пороговое значение S/F в нашем исследовании было 315, соответствовало среднему арифметическому нашей выборки и предложенному «первопроходцами суррогатного индекса оксигенации» в исследовании ARDS Network [20] порогу для оценки ОРДС при значениях  $SpO_2 \leq 97\%$  ( $SpO_2/FiO_2$  235 и 315 коррелируют с  $SpO_2/FiO_2$  200 и 300), что подтверждает адекватность метода определения порогового потока  $O_2$ , после которого сатурация не растёт, но в пределах линейного диапазона кривой диссоциации оксигемоглобина [21]. Полученные нами показатели ( $Ч = 78\%$ ,  $С = 84\%$  и AUC 0,8 порог 315) по предикции сроков госпитализации в острую фазу COVID-19 подтвердили 15-летний опыт эффективного/успешного применения индекса оксигенации в качестве прокси-меры, когда  $PaO_2$  недоступен/ограничен, для: 1) расчета оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом [22]; 2) прогноза исхода острого респираторного дистресс-синдрома [23]; 3) контроля острой дыхательной недостаточности во время неинвазивной искусственной вентиляции легких [24]; 4) сегрегации в приемных отделениях [25]; 4) непрерывного мониторинга функции газообмена у искусственно вентилируемых пациентов с COVID-19 [10].

Эффективность применения индекса оксигенации в качестве прогностического маркера у пациентов с ARDS и SARS, имеющих различную клиническую стадию и/или фенотип болезни, объясняется интегральностью этого показателя, отражающего процесс газообмена в организме в целом и, учитывая оксигенотерапию, преимущественно и/или с большей точностью, перфузионный компонент диссоциации  $V/Q$ .

Что касается вентиляционной составляющей этой диссоциации, т.е. слабости дыхательных мышц [26] («скрытой миопатии»), то еще до пандемии COVID-19 были описаны единичные успешные попытки поиска объективных физиологических (спирометрических) показателей резерва функции внешнего дыхания для прогноза риска возникновения острой дыхательной недостаточности. Terzi N. et al. [27] проанализировали данные функциональных пульмональных тестов пациентов, находившихся на искусственной вентиляции в ОРИТ по поводу различных патологий, с помощью построения моделей логистической регрессии, описывающих способность каждого спирометрического показателя прогнозировать риск возникновения постэк-

стубационной дыхательной недостаточности, требующей неинвазивную вентиляцию либо повторную интубацию, и установили, что измеренное после экстубации значение форсированной жизненной емкости легких FVC в миллилитрах может служить объективным предиктором данного риска при пороговом значении 1430 мл с чувствительностью 85%, специфичностью 72% и AUC 0,76. В представленном исследовании ни FVC%, возможно из-за относительности % ( $\text{Ч} = 65\%$  и  $\text{С} = 69\%$  AUC 0,6), ни другие спирометрические показатели не обладали достаточной чувствительностью, специфичностью и AUC для использования их в качестве предикторов сроков госпитализации. Поэтому, учитывая отсутствие значимой корреляции между произвольной максимальной вентиляцией минутной и минутной в покое, был предложен показатель «вентиляционного резерва» пациента, т.е. отношение  $\text{MVV}/\text{MV}$ , и построена модель при пороговом значении  $<4,0\geq$ , которая подтвердила достаточные его прогностические свойства в качестве независимого физиологического маркера для данной когорты пациентов ( $\text{Ч} = 82\%$  и  $\text{С} = 69\%$ , AUC 0,7). Предложенный показатель резерва дыхательной помпы является интегральным для вентиляционной составляющей  $\text{V}/\text{Q}$  диссоциации, поскольку отражает работу как диафрагмы, так и дополнительной дыхательной мускулатуры и в этом имеет преимущества перед недавно предложенными попытками применения электронейро- и миографии для выявления нервно-мышечных причин и маркеров для стратификации пациентов в ОРИТ, обуславливающих невозможность прекращения искусственной вентиляции легких у тяжелых больных SARS-CoV-2 [25].

Если отношение  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  преимущественно отражает текущий статус пациента, т.е. дисбаланс  $\text{V}/\text{Q}$  в данный момент, то соотношение  $\text{MVV}/\text{MV}$  отражает риск внезапной эскалации данной диссоциации из-за недостаточных резервных возможностей дыхательной помпы. С учетом позитивной корреляции ( $r = 0,37$ )  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  и  $\text{MVV}/\text{MV}$ , была построена модель для оценки синергетического потенциала данных маркеров длительности стационарного лечения, которая выявила значительное улучшение результатов биномиальной функции по сравнению с однофакторными моделями ( $\text{Ч} = 88\%$  и  $\text{С} = 88\%$ , AUC 0,9).

Таким образом, принимая во внимание многочисленные подтверждения фенотипических различий ARDS и SARS (в частности, феномен тихой гипоксии), предложенная двухкомпонентная модель и метод оценки возможной эскалации гипоксии в тяжелый острый респираторный синдром, основанные на суррогатном индексе оксигенации  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  и относительном показателе вентиля-

ционного резерва «VR» дыхательной мускулатуры  $\text{MVV}/\text{MV}$ , являются патофизиологически обоснованным, относительно надежным и перспективным базисным инструментом для стратификации, прогноза сроков и эффективности лечения пациентов с COVID-19. Преимуществом предлагаемого подхода оценки рисков у пациентов с COVID-19 является простота (неинвазивность) и доступность проведения необходимых исходных тестов для получения/исчисления интегральных маркеров состояния газообмена и резерва функции внешнего дыхания непосредственно в палате и при необходимости – в приемном отделении (боксе).

### Выводы

1. Разработанная патофизиологическая модель/метод оценки вектора развития гипоксии по выраженности вентиляционно-перфузионной ( $\text{V}/\text{Q}$ ) диссоциации продемонстрировали, что интегральные показатели оксигенации  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  и вентиляционного резерва дыхательной мускулатуры  $\text{MVV}/\text{MV}$  могут быть использованы самостоятельно и в комбинации как эффективные предикторы тяжести течения острой фазы инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2.

2. Учитывая многообразие выявленных/открытых во время пандемии факторов, влияющих на исход инфекционного процесса у пациентов с COVID-19, необходимо проведение/расширение исследований по созданию с использованием нейронных сетей и искусственного интеллекта многофакторных/комплексных моделей и алгоритмов сегрегации/стратификации, оценки эффективности терапии и прогноза тяжести, основанных на иерархическом сочетании маркеров вентиляционно-перфузионной ( $\text{V}/\text{Q}$ ) диссоциации, лабораторно-инструментальных предикторов и факторов риска.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.*

### Литература

1. 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):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
2. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. *Circulation.* 2020;142(2):101-104. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915/
3. Цинзерлинг, В.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 5–11. – DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the

respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92: 552–555, 2020. doi:10.1002/jmv.25728.

5. Алексеева, Т.М. Дебют генерализованной миастении после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т.М. Алексеева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, № 4. – С. 127-132. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

7. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(4):864-867.

8. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.

9. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):191-207. doi:10.1007/s10741-016-9549-4.

10. Халимов, Ю.Ш. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий / Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева // Журнал инфектологии. – 2022. Т. 14, № 2. – С. 27–38. – DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-5-13.

11. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:669-675 <https://doi.org/10.2147/COPD.S130790>.

12. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>

13. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4

14. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.* 2020;213:54–56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.,

15. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care.* 2020;24:154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

16. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163. Published 2020 Jun 29. doi:10.1186/s12931-020-01429-6

17. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

18. Catoire P, Tellier E, de la Rivi re C, et al. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;44:116-120. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092

19. Roozeman JP, Mazzinari G, Serpa Neto A, et al. Prognostication using SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in invasively ventilated ICU patients with ARDS due to COVID-19 – Insights from the PRoVENT-COVID study. *J Crit Care.* 2022;68:31-37. doi:10.1016/j.jcrc.2021.11.009

20. Rice T.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 2007;132(2):410–417. doi: 10.1378/chest.07-0617

21. Ren S, Zupetic JA, Tabary M, et al. Machine learning based algorithms to impute PaO<sub>2</sub> from SpO<sub>2</sub> values and development of an online calculator. *Sci Rep.* 2022;12(1):8235. Published 2022 May 17. doi:10.1038/s41598-022-12419-7

22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288

23. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Med.* 2018;7(8):205. doi:10.3390/jcm7080205

24. Frat JP, Marie D, Thille AW. Acute respiratory failure: nonintubation assist methods for the acutely deteriorating patient. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25(6):591-596. doi:10.1097/MCC.0000000000000670

25. Catoire P, Tellier E, de la Rivi re C, et al. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021;44:116-120. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092

26. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 25 *Pulmonology.* 2020;doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013

27. Terzi N, Lofaso F, Masson R, et al. Physiological predictors of respiratory and cough assistance needs after extubation. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):18. Published 2018 Feb 5. doi:10.1186/s13613-018-0360-3.

28. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433.

## References

1. 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 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.

2. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema: Therapeutic Implications. *Circulation.* 2020;142(2):101-104. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047915/

3. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A., Sukhanova Yu.V., Semenova N.Yu., Gusev D.A. Issues of pathology of a new coronavirus infection COVID-19. *J Infectologii.* 2020;12(2): 5-11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11. (in Russian).

4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 92: 552–555, 2020. doi:10.1002/jmv.25728.

5. Alekseeva T.M., Isabekova P.Sh., Topuzova M.P., Skripchenko N.V. New onset of generalized myasthenia gravis developed after a new coronavirus infection (COVID-19). *J Infectologii.* 2021;13(4): 127-132. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-127-132 (in Russian).

6. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep.* 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1

7. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol* (1985). 2020;129(4):864-867.

8. Shi Z, de Vries HJ, Vlaar APJ, van der Hoeven J, Boon RA, Heunks LMA, et al. Diaphragm pathology in critically ill patients with COVID-19 and postmortem findings from 3 medical centers. *JAMA Intern Med* 2021;181:122–124.
9. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):191-207. doi:10.1007/s10741-016-9549-4.
10. Khalimov Yu.Sh., Agafonov P.V., Kireeva E.B. Obesity and COVID-19: insights from two pandemics. *J Infectologii*. 2022;14(2): 27-38. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-5-13 (in Russian).
11. Byun MK, Cho EN, Chang J, Ahn CM, Kim HJ. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-675 <https://doi.org/10.2147/COPD.S130790>.
12. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>
13. Lu X, Jiang L, Chen T, et al. Continuously available ratio of SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> serves as a noninvasive prognostic marker for intensive care patients with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):194. Published 2020 Jul 22. doi:10.1186/s12931-020-01455-4
14. Gibson P.G., Qin L., Puah S.H. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): Clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med. J. Aust.* 2020;213:54–56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.
15. Gattinoni L., Chiumello D., Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit. Care*. 2020;24:154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.
16. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21(1):163. Published 2020 Jun 29. doi:10.1186/s12931-020-01429-6
17. Rahman A, Tabassum T, Araf Y, Al Nahid A, Ullah MA, Hosen MJ. Silent hypoxia in COVID-19: pathomechanism and possible management strategy. *Mol Biol Rep*. 2021;48(4):3863-3869. doi:10.1007/s11033-021-06358-1
18. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, et al. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;44:116-120. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092
19. Roozeman JP, Mazzinari G, Serpa Neto A, et al. Prognostication using SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in invasively ventilated ICU patients with ARDS due to COVID-19 – Insights from the PROVENT-COVID study. *J Crit Care*. 2022;68:31-37. doi:10.1016/j.jcrc.2021.11.009
20. Rice T.W., Wheeler A.P., Bernard G.R., et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest*. 2007;132(2):410–417. doi: 10.1378/chest.07-0617
21. Ren S, Zupetic JA, Tabary M, et al. Machine learning based algorithms to impute PaO<sub>2</sub> from SpO<sub>2</sub> values and development of an online calculator. *Sci Rep*. 2022;12(1):8235. Published 2022 May 17. doi:10.1038/s41598-022-12419-7
22. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
23. Chen WL, Lin WT, Kung SC, Lai CC, Chao CM. The value of oxygenation saturation index in predicting the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Med*. 2018;7(8):205. doi:10.3390/jcm7080205
24. Frat JP, Marie D, Thille AW. Acute respiratory failure: nonintubation assist methods for the acutely deteriorating patient. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):591-596. doi:10.1097/MCC.0000000000000670
25. Catoire P, Tellier E, de la Rivière C, et al. Assessment of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio as a tool for hypoxemia screening in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2021;44:116-120. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.092
26. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Nov 25] *Pulmonology*. 2020;doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
27. Terzi N, Lofaso F, Masson R, et al. Physiological predictors of respiratory and cough assistance needs after extubation. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):18. Published 2018 Feb 5. doi:10.1186/s13613-018-0360-3.
28. Scarpino M, Bonizzoli M, Lazzeri C, et al. Electrodiagnostic findings in patients with non-COVID-19- and COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2021;144(2):161-169. doi:10.1111/ane.13433.

---

*Авторский коллектив:*

*Панько Екатерина Сергеевна* – врач 1-го инфекционного отделения Брестской областной клинической больницы; тел.: +375(29)727-66-09, e-mail: [panko.yekaterina@gmail.com](mailto:panko.yekaterina@gmail.com)

*Жаворонок Сергей Владимирович* – профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел: +375(29)655-33-87, e-mail: [zhavoronok.s@mail.ru](mailto:zhavoronok.s@mail.ru)

*Соловчук Александр Михайлович* – аспирант кафедры интеллектуальных информационных технологий Брестского государственного технического университета; e-mail: [solovchuk\\_aleksandr@mail.ru](mailto:solovchuk_aleksandr@mail.ru)

*Панько Светлана Сергеевна* – заведующая 1-м инфекционным отделением Брестской областной клинической больницы; тел.: +375(29)618-08-32, e-mail: [inf1@hospital.brest.by](mailto:inf1@hospital.brest.by)

*Панько Сергей Владимирович* – хирург отделения торакальной хирургии Брестской областной клинической больницы; заведующий кафедрой анатомии, физиологии и безопасности человека Брестского государственного университета им. А.С. Пушкина, д.м.н., профессор; тел: +375(162)21-70-40, e-mail: [medicine@brsu.brest.by](mailto:medicine@brsu.brest.by)



## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТИВОКОКЛЮШНЫХ АНТИТЕЛ У ШКОЛЬНИКОВ С ДЛИТЕЛЬНЫМ КАШЛЕМ

Т.А. Скирда<sup>1</sup>, О.Ю. Борисова<sup>1,2</sup>, А.Б. Борисова<sup>1</sup>, С.Ю. Комбарова<sup>1</sup>, А.С. Пименова<sup>1</sup>, Н.Т. Гадуа<sup>1</sup>, И.А. Чагина<sup>1</sup>, М.С. Петрова<sup>1</sup>, Л.И. Кафарская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### Determination of anti-pertussis antibodies in schoolchildren with long-term cough

T.A. Skirda<sup>1</sup>, O.Yu. Borisova<sup>1,2</sup>, A.B. Borisova<sup>1</sup>, S.Yu. Kombarova<sup>1</sup>, A.S. Pimenova<sup>1</sup>, N.T. Gadua<sup>1</sup>, I.A. Chagina<sup>1</sup>, M.S. Petrova<sup>1</sup>, L.I. Kafarskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель:** оценка противококлюшного иммунитета у школьников 7–17 лет, обратившихся с жалобами на длительный кашель, в течение 11-летнего периода наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 1046 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского с жалобами на длительный кашель в период с 2010 по 2020 г. Сыворотки крови исследовали в ИФА с определением IgM, IgG, IgA антител с помощью тест-системы «RIDASCREEN» (Германия).

**Результаты.** Активная инфекция с выявлением антител классов IgM и (или) IgA, IgG выше пороговых уровней выявлена у 51,3% детей с длительным кашлем, при этом ежегодно в достаточно высоком проценте на протяжении всего периода наблюдения. Активная коклюшная инфекция, установленная на основании выявления в образцах сывороток крови антител IgM, IgG, IgA выше пороговых значений, преобладала у детей 12–15 лет, составляя выше 60% у детей с длительным кашлем. Противококлюшный иммунитет в результате проведенной в детстве вакцинации или перенесенного заболевания выявили у 16,1–20,2% лиц в период 2010–2014 гг. и у 12,8–20,9% – в 2015–2020 гг.

**Заключение.** Полученные нами результаты по изучению противококлюшного иммунитета у школьников подтверждают наличие активной скрытой циркуляции возбудителя коклюша среди школьников и, следовательно, наличие недоучтенных случаев заболевания. Это подтверждает важность своевременной диагностики коклюша, изоляции детей на период активной инфекции и обосновывает необходимость повсеместного введения второй ревакцинации против коклюша.

**Ключевые слова:** коклюш, школьники, противококлюшный иммунитет, антитела классов IgM, IgG и IgA.

### Abstract.

**Objective:** to assess anti-pertussis immunity in schoolchildren aged 7–17 who complained of a prolonged cough during the 11-year follow-up period.

**Materials and methods.** The study included 1046 patients aged 7 to 17 years who applied to the Consultative and Diagnostic Center of the G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology with complaints of prolonged cough in the period from 2010 to 2020. Blood serums were examined in ELISA with the determination of IgM, IgG, IgA antibodies using RIDASCREEN test system (Germany).

**Results.** An active infection with the detection of IgM and/or IgA, IgG antibodies above threshold levels was detected in 51,3% of children with prolonged cough, while annually in a fairly high percentage throughout the follow-up period. Active pertussis infection, established based on the detection of IgM, IgG, IgA antibodies above thresholds in blood serum samples, prevailed in children 12–15 years old, accounting for more than 60% in children with prolonged cough. Anti-pertussis immunity as a result of childhood vaccination or previous disease was detected in 16.1-20.2% of people in the period 2010–2014 and in 12.8-20.9% in 2015–2020.

**Conclusion.** The results obtained by us on the study of anti-pertussis immunity in schoolchildren confirm the presence of active latent circulation of the pathogen whooping cough among children of this age cohort and, therefore, the presence of unaccounted for cases of the disease. This confirms the importance of timely diagnosis of pertussis, isolation of children for the period of active infection and justifies the need for the widespread introduction of a second revaccination against pertussis.

**Key words:** whooping cough, schoolchildren, anti-pertussis immunity, IgM, IgG, IgA.

## Введение

Несмотря на эффективную массовую иммунизацию детского населения, коклюш остается актуальным инфекционным заболеванием. В последние годы увеличилось число зарегистрированных случаев коклюша с максимальными показателями заболеваемости среди детей до 1 года. В 2020 г. зарегистрировано 6069 случаев коклюша, показатель заболеваемости составил 4,1 на 100 тысяч населения, что на 58,2% ниже, чем показатель заболеваемости в 2019 г., зарегистрировано 2 летальных случая (непривитые дети в возрасте до 1 года и 1,5 лет [1]).

Коклюшная инфекция является опасным и порой смертельным заболеванием, в первую очередь, для новорожденных и детей первых месяцев жизни [2–5], если они не получили трансплацентарных материнских антител вследствие серонегативности матери. Плановая вакцинация против коклюша, проводимая на первом году жизни, приводит к выработке поствакцинального иммунитета и формированию невосприимчивости детей к коклюшной инфекции. К 7 годам поствакцинальный иммунитет ослабевает [5, 6], и сохраняется только клеточная память. При поступлении в школу формируются новые коллективы, и при заносе коклюша в коллектив заболевают непривитые дети и дети, утратившие поствакцинальный иммунитет, которые, как правило, переносят коклюш в легкой форме с нетипичным кашлем [1, 7]. Эпидемиологические исследования показали, что от 7% до 17% случаев продолжительного кашля у подростков связаны с инфекцией *Bordetella pertussis*. По данным разных авторов, именно дети школьного возраста являются источником инфекции для детей первых месяцев жизни и ответственны за 75% инфекций *B. pertussis* у младенцев [5–8].

**Цель исследования** – оценка противококлюшного иммунитета у школьников 7–17 лет, обратившихся с жалобами на длительный кашель, в течение 11-летнего периода наблюдения

## Материалы и методы исследования

В исследование включено 1046 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностический центр Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (МНИИЭМ) им. Г.Н. Габричевского с жалобами на длительный кашель (более 2 недель) в период с 2010 по 2020 г. Из них детей в возрасте 7 лет – 138, 8 лет – 166, 9 лет – 142, 10 лет – 154, 11 лет – 117, 12 лет – 90, 13 лет – 79, 14 лет – 68, 15 лет – 43, 16 лет – 36 и 17 лет – 13 человек.

Взятие крови осуществляли натощак из локтевой вены в объеме 3 мл. Сыворотки крови детей

7–17 лет исследовали в иммуноферментном анализе (ИФА) с определением противококлюшных антител трех классов IgM, IgG, IgA с помощью зарегистрированной тест-системы RIDASCREEN («R-Biopharm AG», Германия). В данной работе использована тест-система для выявления антител классов IgG и IgA к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру, для выявления антител класса IgM использован полный экстракт антигенов *B. pertussis*. Положительным результатом считали: уровень IgM – АТ > 17 Ед/мл, IgG – АТ > 18 Ед/мл, IgA – АТ > 26 Ед/мл. В 1046 сыворотках крови определяли антитела 3 классов – IgM, IgG, IgA. Всего проведено 3138 исследований в ИФА. Интерпретацию полученных результатов проводили по следующим показателям: активная инфекция – выявление антител 3 классов – IgM, IgG, IgA выше пороговых значений; недавно перенесенная инфекция – определение антител классов IgM, IgA ниже порогового уровня, IgG – выше 100 Ед/мл; наличие противококлюшного иммунитета – определение антител классов – IgM, IgA ниже порогового уровня, IgG –  $\geq 18$  /Ед/мл < 100 Ед/мл; серонегативные – определение антител классов – IgM, IgG, IgA ниже пороговых значений.

## Результаты исследования

Профиль выявленных антител в образцах сывороток крови обследованных детей был различным. Активная инфекция с выявлением антител классов IgM, IgA, IgG или IgA, IgG выше пороговых уровней за период с 2010 по 2020 г. выявлена у 51,3% (538) лиц, обратившихся с жалобами на длительный кашель (IgM – 120 Ед/мл, IgG – 300 Ед/мл, IgA – 29 Ед/мл, IgM – 12 Ед/мл, IgG-300, IgA – 80 Ед/мл и др.) (табл. 1). У 11,1% (116) лиц антитела классов IgM и IgA определялись ниже пороговых уровней, а антитела IgG значительно его превышали (IgM – 16 Ед/мл, IgG – 130 Ед/мл, IgA – 18 Ед/мл), что свидетельствовало, вероятно, о недавно перенесенной коклюшной инфекции, а коклюшеподобный кашель связан с сохранением реактивности кашлевого центра. Наличие противококлюшного иммунитета в результате перенесенной инфекции или проведенной в детстве вакцинации выявлено у 15,8% (167) лиц, о чем свидетельствовало определение антител классов IgM и IgA ниже пороговых уровней, а антител IgG – выше порогового уровня – 18 Ед/мл, но не больше 100 Ед/мл. У 21,8% (225) лиц антитела классов – IgM, IgG, IgA выявлены ниже пороговых уровней, что указывало на серонегативный статус исследуемых лиц, а выявленные ниже пороговых значений антитела расценивали как фоновый уровень интактных лиц.

Для более детального изучения детей с разными формами иммунного статуса все обследуемые дети с 2010 по 2020 г. были разделены на 2 периода

Таблица 1

**Удельный вес образцов сывороток крови (%) с разными формами инфекционного процесса в разные периоды исследования**

Форма инфекции	2010 – 2020 гг.	2010 – 2014 гг.	2015 – 2020 гг.
Активная инфекция	538 (51,3 ± 2,1%)	250 (47,2 ± 3,2%)	288 (55,8 ± 2,9%)
Недавно перенесенная инфекция	116 (11,1 ± 2,9%)	89 (16,9 ± 3,9%)	27 (5,2 ± 4,3%)
Наличие противокклюшного иммунитета	167 (15,8 ± 2,8%)	91 (17,2 ± 3,9%)	76 (14,7 ± 4,1%)
Серонегативные	225 (21,8 ± 2,7%)	100 (18,9 ± 3,9%)	125 (24,2 ± 3,8%)
ВСЕГО	1046 (100%)	530 (100%)	516 (100%)

сравнения определяемых показателей – 2010–2014 и 2015–2020 гг. Активная форма коклюшной инфекции в период 2010–2014 гг. выявлена у 47,2% школьников, в 2015–2020 гг. этот показатель был достоверно выше – 55,8% ( $p < 0,05$ ). Детей, предположительно перенесших инфекцию, на основании серологических данных, было достоверно больше в период 2010–2014 гг. – 16,9% по сравнению с периодом 2015–2020 гг. – 5,2% ( $p < 0,05$ ). Наличие противокклюшного иммунитета в обоих периодах определено с незначительным превышением в 2010–2014 гг. – у 17,2% и 14,7% ( $p > 0,05$ ). Серонегативных лиц выявлено 18,9% и 24,2% ( $p > 0,05$ ) (см. табл. 1).

Оценка противокклюшного иммунитета у школьников по годам в изучаемые периоды показала, что дети с активной инфекцией выявлялись ежегодно в значительном проценте случаев: в период с 2010 по 2014 г. эти показатели составляли 47,7%, 51,6%, 52,0%, 46,5% и 38,1% соответственно по годам. В период с 2015 по 2020 г.: 63,7%, 50,5%, 55,1%, 58,8%, 60,6% и 27,6% соответственно по годам. Проведение серологических исследований детям с длительным кашлем при обращении в клинику-диагностический центр позволило выявить специфические антитела, свидетельствующие об активности коклюшной инфекции, что позволит принять меры по ограничению распространения в детском коллективе и в семье.

При анализе полученных данных установлено, что длительный кашель у детей после перенесенной ранее коклюшной инфекции, обусловленный повышенной реактивностью, выявили в период 2010–2014 гг. у 6 (25,8%) детей, в 2015–2020 гг. – у 2,8 (10,3%) детей. Поэтому своевременно установленный диагноз коклюша и предупреждение врачей-педиатров о возникновении коклюшеподобного кашля у детей, перенесших коклюш и заболевших ОРЗ, позволило бы родителям быть осведомленными по поводу такого кашля. При

сопоставлении полученных данных с данными о вакцинальном статусе оказалось, что противокклюшный иммунитет в результате проведенной в детстве вакцинации или перенесенного заболевания выявили у 16,1–20,2% лиц в период 2010–2014 гг. и у 12,8–20,9% – в 2015–2020 гг. Серонегативных среди обследованных лиц в период 2010–2014 гг. было от 8,6% до 35,7% (12,1%, 8,6%, 17,0%, 22,2% и 35,7% соответственно по годам), в период 2015–2020 гг. – от 18,7% до 44,8% (18,7%, 19,1%, 28,2%, 24,8%, 23,9% и 44,8% соответственно по годам). Следовательно, в течение 11 лет наблюдения среди школьников, обратившихся в диагностический центр на проведение серологического исследования по оценке противокклюшного иммунитета, ежегодно выявлялся достаточно высокий процент (от 27,6% до 63,7%) лиц с активной коклюшной инфекцией.

В возрастном аспекте наибольшее количество обратившихся детей с длительным кашлем было в возрасте 7–11 лет – 68,6% (в возрасте 7 лет – 13,2%, 8 лет – 15,9%, 9 лет – 13,6%, 10 лет – 14,7% и 11 лет – 11,2%), в возрастной группе 12–17 лет доля составила 31,4% (12 лет – 8,6%, 13 лет – 7,6%, 14 лет – 6,5%, 15 лет – 4,1%, 16 лет – 3,4% и 17 лет – 1,2%).

Далее нами был проанализирован иммунный ответ при разных формах инфекционного процесса у детей разных возрастов (табл. 2).

Активная коклюшная инфекция, установленная на основании выявления в образцах сыворотки крови антител классов IgM, IgG, IgA выше пороговых значений, преобладала у детей 12–15 лет, составляя выше 60% у детей с длительным кашлем. Максимальный показатель – 69,8% выявлен у детей 15 лет; 65,6% – 12 лет, 64,6% – 13 лет и 61,7% – 14 лет. Активная инфекция у детей 11, 10 и 16 лет выявлена у 57,3%, 52,0% и 52,8% соответственно, у детей 8–9 лет – у 47,0% и 42,2%, у детей 7 лет – 36,2% детей с кашлем. Минимальный показатель

Таблица 2

**Удельный вес образцов сывороток крови (%) у детей с разными формами инфекционного процесса в период с 2010 по 2020 г. по возрастам**

Возраст, лет	Всего детей	Из них с			
		активной инфекцией (IgM, IgG, IgA > пороговых уровней)	недавно перенесенной инфекцией (IgG > 100 Ед/мл)	наличием иммунитета (IgG ≥ 18 Ед/мл ≤ 100 Ед/мл)	серонегативные (IgM, IgG, IgA < пороговых уровней)
		Абс. /%	Абс. /%	Абс. /%	Абс. /%
7	138 / 13,2	50 / 36,2 ± 4,1	8 / 5,8 ± 1,9	27 / 19,6 ± 3,4	53 / 38,4 ± 4,1
8	166 / 15,9	78 / 47,0 ± 3,9	22 / 13,2 ± 2,6	26 / 15,7 ± 2,8	40 / 24,1 ± 3,3
9	142 / 13,6	60 / 42,2 ± 4,1	21 / 14,8 ± 2,9	25 / 17,6 ± 3,2	36 / 25,4 ± 3,6
10	154 / 14,7	80 / 52,0 ± 4,0	19 / 12,3 ± 2,6	21 / 13,6 ± 2,8	34 / 22,1 ± 3,3
11	117 / 11,2	67 / 57,3 ± 4,6	9 / 7,7 ± 2,5	21 / 17,9 ± 3,5	20 / 17,1 ± 3,5
12	90 / 8,6	59 / 65,6 ± 5,0	10 / 11,1 ± 3,3	13 / 14,4 ± 3,7	8 / 8,9 ± 3,0
13	79 / 7,6	51 / 64,6 ± 5,4	7 / 8,9 ± 3,2	9 / 11,4 ± 3,9	12 / 15,2 ± 4,0
14	68 / 6,5	42 / 61,7 ± 5,9	8 / 11,8 ± 3,9	10 / 14,7 ± 4,3	8 / 11,8 ± 3,9
15	43 / 4,1	30 / 69,8 ± 7,0	3 / 7,0 ± 3,9	7 / 16,2 ± 5,6	3 / 7,0 ± 3,9
16	36 / 3,4	19 / 52,8 ± 8,3	3 / 8,3 ± 4,6	6 / 16,7 ± 6,2	8 / 22,2 ± 6,9
17	13 / 1,2	2 / 15,4 ± 10,4	6 / 46,1 ± 14,4	2 / 15,4 ± 10,4	3 / 23,1 ± 12,2
ВСЕГО	1046 100%	538 51,3 ± 1,5%	116 11,1 ± 0,9	167 15,8 ± 1,1	225 21,8 ± 1,3

(15,4%) определен в 17 лет. Длительный кашель вследствие перенесенной коклюшной инфекции из-за сохраняющейся реактивности кашлевого центра предполагали на основании определения в образцах сывороток крови высокого уровня антител класса IgG (> 100 Ед/мл) и уровней антител классов IgM и IgA ниже пороговых значений. Максимальный показатель (46,1%) определен у детей 17 лет, 14,8% – 9 лет, 13,2% – 8 лет и 12,3% – 10 лет.

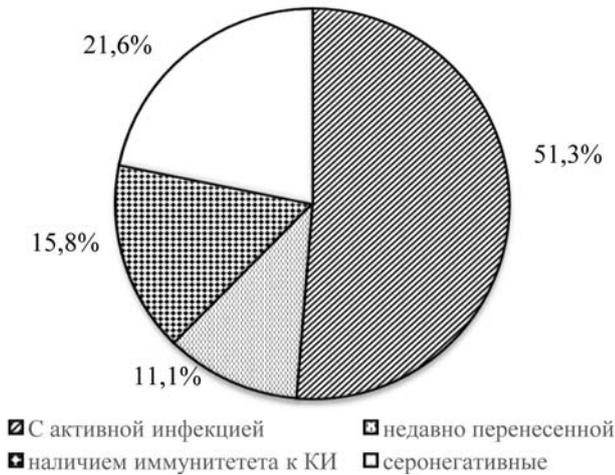
Наличие противококлюшного иммунитета определяли по выявлению антител класса IgG в количестве  $\geq 18$  Ед/мл  $\leq 100$  и антител классов IgM и IgA ниже пороговых значений в образцах сывороток крови. Указанный уровень специфических антител выявлен у 11,4–19,6% обратившихся детей с кашлем.

Серонегативных лиц определяли по выявлению антител классов IgM, IgG, IgA ниже пороговых значений в образцах сывороток крови. Среди обратившихся детей с длительным кашлем таких

лиц выявлено от 7% до 38,4%. Максимальное количество серонегативных детей было в возрасте 7 лет – 38,4%, 9 лет – 25,4% и 8 лет – 24,1%, 16 и 17 лет – 22,2% и 23,1% соответственно. Минимальное количество серонегативных выявлено в возрасте 15 лет – 7%.

Таким образом, суммируя данные за 11-летний период, выявили, что 51,3% детей с длительным кашлем были с активной коклюшной инфекцией (рис.), у которых, вероятно, диагноз коклюша не был своевременно поставлен, и они обратились на проведение серологических исследований на различные инфекции. Контакт таких детей со здоровыми детьми, а также в семье мог послужить причиной инфицирования окружающих лиц.

Иммунный ответ у детей 7–17 лет с активной коклюшной инфекцией за период с 2010 по 2020 г. был рассмотрен по спектру антител классов IgM, IgG, IgA, выявленных в образцах сывороток крови (табл. 3).



**Рис.** Удельный вес образцов сывороток крови (%) у детей с разными формами инфекционного процесса в период с 2010 по 2020 г.

Из 538 обследованных детей (100%) с активной инфекцией антитела классов IgM, IgG, IgA выше пороговых уровней (IgM – 50, IgG – 200, IgA – 65 Ед/мл; IgM – 110, IgG – 300, IgA – 180 Ед/мл и др.) были выявлены в 46,1% (248 чел.) образцов сывороток крови, в 34,2% (184 чел.) – выявлены антитела классов IgG, IgA выше, а IgM – ниже пороговых уровней (IgM – 13, IgG – 300, IgA – 48 Ед/мл и др.). У 13,0% (70 чел.) детей с активной инфекцией в образцах сывороток крови определялись антитела классов IgM и IgG выше, а IgA – ниже порогового уровня (IgM – 40, IgG – 170, IgA – 22 Ед/мл; IgM – 28, IgG – 58, IgA – 19 Ед/мл. и др.). Антитела острой фазы инфекции IgM или IgA выше пороговых значений при значении антител IgG ниже порогового уровня (IgM – 70, IgG – 2, IgA – 3 Ед/мл; IgM – 2, IgG – 17, IgA – 50 Ед/мл и др.) выявлены у 5,0%. Антитела острой фазы инфекции IgM и IgA выше пороговых значений при значении антител IgG ниже порогового уровня (IgM – 180, IgG – 3, IgA – 46 Ед/мл и др.) определены у 1,7% детей.

Таким образом, из 538 детей (100%) с активной формой коклюшной инфекции у 65,8% (354 чел.) иммунный ответ протекал по первичному типу и, вероятно, свидетельствовал об отсутствии проведенной в детстве вакцинации, а у 34,2% (184 чел.) –

по вторичному типу иммунного ответа, связанного с сохранением клеточной памяти у вакцинированных в детстве детей.

Наибольший удельный вес образцов сывороток крови с антителами классов IgM, IgG, IgA (64,3% и 60,0%) выявлен у детей 14 и 9 лет; 47,4% и 43,3% – у детей 12, 16, 8, 15 лет (47,4%, 47,4%, 46,1%, 43,3% соответственно) и 38,8% и 36,0% – у детей 11 и 7 лет. Максимальное количество образцов сывороток крови с антителами классов IgG и IgA выше порогового уровня и IgM ниже порогового значения определялись у детей 15 лет (53,3%), 16 лет (47,4%), 13 лет (45,1%). Ниже 40% выявлено у детей 10, 12, 11, 14, 7 лет (38,75%; 37,3%; 31,3%; 30,9% и 30,0% соответственно). У детей 8 и 9 лет в 25,61% и 23,3% образцов сывороток крови выявлены антитела классов IgG и IgA выше порогового уровня и IgM – ниже порогового. Антитела классов IgM, IgG выше пороговых значений и IgA – ниже порогового уровня определялись у детей 11 лет в 20,9%, 7 лет – 18,0% и 10 лет – 17,5% образцов сывороток крови, у детей 12 и 9 лет – в 10,0 – 10,2%, в остальных возрастах – от 3,33% до 5,38%. Активная инфекция с выявлением антител классов IgM или IgA выше порогового уровня и ниже порогового – IgG определялась от 10,0% до 2,0% образцов сывороток крови у детей 7–13 лет. Антитела классов IgM и IgA выше порогового уровня и IgG ниже порогового значения выявлены в 2,0–5,13% образцов сывороток крови у детей 7, 8, 11 и 16 лет.

Таким образом, активный инфекционный процесс характеризовался определением в образцах сывороток крови детей различного сочетания количества антител классов IgM, IgG, IgA, что подтверждает необходимость проведения серологической диагностики коклюшной инфекции, используя определение всех 3 классов антител.

**Обсуждение**

Полученные нами результаты согласуются и дополняют результаты ранее проведенных скрининговых исследований состояния противокклюшного иммунитета, основанные на изучении наличия антител класса IgG в ИФА, у детей школьного возраста на территории Российской Федерации [9 – 15]. Так, по данным Куровой Н.Н. и

Таблица 3

**Удельный вес детей 7–17 лет с активной коклюшной инфекцией по спектру выявленных антител классов IgM, IgG, IgA**

Всего	Активная инфекция с выявленными антителами классов				
	IgM+ IgG- IgA- или IgM-IgG-IgA+	IgM+ IgG -IgA+	IgM+ IgG+ IgA+	IgM-IgG+ IgA+	IgM+ IgG+ IgA-
	Абс. /%	Абс. /%	Абс. /%	Абс. /%	Абс. /%
538	27 /	9 /	248 /	184 /	70 /
100%	5,0 ± 0,9	1,7 ± 0,6	46,1 ± 2,1	34,2 ± 2,0	13,0 ± 1,4

др. [9], при изучении иммунитета к коклюшу у детей в возрасте от 3 до 17 лет г. Санкт-Петербурга и районных центров СЗФО было показано, что серонегативными оказались 19% сывороток крови, причем доля серопозитивных сывороток была выше в старших возрастных группах (15–17 лет). У детей, проживающих в г. Санкт-Петербурге, доля сывороток с высоким уровнем IgG антител в возрасте 6–7 лет была у 11,9% детей, в возрасте 8–10 лет – 27,8% детей и 15–17 лет – 33,9% детей. У детей, проживающих в районных центрах СЗФО, высокий уровень IgG антител был выявлен только в возрасте 6–7 лет – в 11,9% случаев, в возрасте 8–10 лет – у 27,8% случаев и 15–17 лет – в 33,9% случаев. По данным другого исследования была выявлена значительная доля (10–25%) детей в возрасте 7–13 лет с признаками недавно перенесенной инфекции [10]. По данным Басова А.А. и др. [11], при изучении иммунитета к коклюшу у школьников 6–17 лет, проживающих в Московской области, показано, что удельный вес серонегативных к коклюшу детей составил 38,8%, 31,3%, 33,3% и 12,1% в возрастных группах 6–8 лет, 9–11 лет, 12–14 лет и 15–17 лет соответственно. Кроме того, авторами показано, что в группе детей, у которых с момента ревакцинации прошло около 1 года, удельный вес серонегативных составил 14%, спустя более 2 лет – 28%, 5,5 лет – 39%, а спустя 8,5–11 лет составляет 31–33%. Однако у подростков, получивших ревакцинацию около 14 лет назад, доля серонегативных составила всего 12%, что подтверждает скрытое переболевание коклюшем. По данным Фисенко Е.Г. и др. [12] показано, что удельный вес серопозитивных к коклюшу среди школьников 7–14 лет, проживающих в г. Минске, варьировал от 81,5% до 90,9%, среди которых в 85,1% случаев преобладали дети, привитые по схеме согласно возрасту, и в 5,4% случаев – с нарушениями интервалов. Аналогичная ситуация отмечалась и среди серонегативных, что, по мнению авторов, наиболее вероятно связано с утратой поствакцинального иммунитета. По данным Маянского Н.А. и др. [13], при изучении противокклюшного иммунитета у школьников 11–17 лет в 7 регионах РФ было показано, что 56,2% детей в возрасте 11–12 лет и 71,1% детей в возрасте 15–17 лет имели протективный иммунитет вследствие перенесенного заболевания. По данным других авторов [14, 15], проводивших исследования противокклюшного иммунитета по уровню суммарных антител в РПГА, также было показано, что иммунитет отсутствовал только у 5% обследованных детей, проживающих в г. Краснодаре, и у 27,5% детей, проживающих в г. Липецке. По данным Субботиной К.А. и др. [16], полученным в РПГА, доля защищенных детей 6–7 лет составила 65,9%, и в 34,7 раза увеличилась доля детей

с высоким содержанием антител в сыворотке крови. Все это свидетельствует об активизации эпидемического процесса коклюшной инфекции среди школьников, которые, учитывая их социальное взаимодействие, становятся источниками распространения возбудителя. Полученные данные дают право полагать, что вторая ревакцинация даст дополнительные преимущества в борьбе с коклюшной инфекцией [17–20].

### Заключение

Проведение нами многолетнего исследования состояния противокклюшного иммунитета детей, проживающих в г. Москве, показало, что активная инфекция выявлена у 51,3% детей с длительным кашлем. Следует отметить, что дети с активной инфекцией выявлялись ежегодно в достаточно высоком проценте случаев на протяжении всего периода наблюдения от 38,1% (2014 г.) до 63,7% (2015 г.), которые являлись активными источниками инфекции. Дети с коклюшеподобным кашлем, возникающим при любом простудном заболевании, вследствие сохранения реактивности кашлевого центра в результате перенесенного коклюша составляли в изучаемый период в среднем 11,1% (от 5,2% до 16,9%). Противокклюшный иммунитет в результате проведенной в детстве вакцинации или перенесенной инфекции определен у 15,8% детей. Таким образом, полученные нами результаты по изучению противокклюшного иммунитета у школьников подтверждают наличие активной скрытой циркуляции возбудителя коклюша среди детей данной возрастной когорты («проэпидемичивание») и, следовательно, наличие недоучтенных случаев заболевания. Заболевание в этой возрастной группе не представляет особой опасности для жизни детей, но они становятся активными источниками инфекции, продолжая посещать школу, если не установлен диагноз коклюша и они не изолированы из коллектива. Наибольшее значение как источники инфекции имеют больные дети со стертой картиной инфекции в семьях, где есть младшие дети, новорожденные и беременные женщины. Кроме того, посещая врача и процедурный кабинет, кашляющие дети, встречаясь с здоровыми детьми, могут инфицировать их. Все это подтверждает важность своевременной диагностики коклюша, изоляции детей на период активной инфекции и обосновывает необходимость повсеместного введения второй ревакцинации против коклюша.

### Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

2. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 6. — С. 19–24.
3. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.
4. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / И.И. Краснов [и др.] // *Детские инфекции*. — 2018. — Т. 1, № 1. — С. 12–17.
5. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug;47(3):328-38.
6. Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В. Нестерова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2019. — Т. 11, № 1. — С. 17–24.
7. Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, et al. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *Br J Gen Pract*. 2013 Aug;63(613):e573-9.
8. Пименова, А.С. Эффективность применения молекулярно-генетической диагностики при обследовании очагов коклюшной инфекции / А.С. Пименова [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 162–170.
9. Курова, Н.Н. Противококлюшный иммунитет у детей в городах Северо-Западного федерального округа с разной численностью населения / Н.Н. Курова, Г.Я. Ценева, А.Б. Жебрун // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2013. — № 4. — С. 33–37.
10. Kurova N, Timofeeva EV, Guiso N, Macina D. A cross-sectional study of *Bordetella pertussis* seroprevalence and estimated duration of vaccine protection against pertussis in St. Petersburg, Russia. *Vaccine*. 2018 Dec;36(52):7936-42.
11. Басов, А.А. Состояние специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детей / А.А. Басов [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — № 3. — С. 84–88.
12. Фисенко, Е.Г. Иммуноструктура к коклюшу среди детей г. Минска / Е.Г. Фисенко [и др.] // *Медицинский журнал*. — 2012. — № 3. — С. 128–131.
13. Маянский, Н.А. Серологический мониторинг уровня антител к возбудителям столбняка, дифтерии и коклюша у школьников 11–17 лет в семи регионах Российской Федерации / Н.А. Маянский [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. — 2019. — Т. 22, № 2. — С. 81–87.
14. Сутовская, Д.В. Иммунологическая защищенность лиц в возрасте от 3 до 25 лет против коклюшной инфекции: региональное одномоментное исследование / Д.В. Сутовская [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20, № 1. — С. 62–66.
15. Тимофеева, Т.В. Особенности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детского населения г. Липецка, новые возможности управления инфекцией / Т.В. Тимофеева, Э.Г. Гооге, Н.М. Фатина // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 18, № 3. — С. 60–64.
16. Субботина, К.А. Эпидемиологическое обоснование к изменению стратегии и тактики специфической профилактики коклюша в современных условиях / К.А. Субботина [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 19, № 2. — С. 27–33.
17. Domenech de Celles M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The impact of past vaccination coverage and immunity on pertussis resurgence. *Sci Transl Med*. 2018 Mar;10(434):eaaj1748.
18. Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, et al. Effectiveness of routine and booster pertussis vaccination in children and adolescents, Federal State of Brandenburg, Germany, 2002-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):513-9.
19. Marchal C, Belhassen M, Guiso N, et al. Vaccination coverage rates for diphtheria, tetanus, poliomyelitis and pertussis booster vaccination in France between 2013 and 2017: learnings from an analysis on national health system real-world data. *Vaccine*. 2021 Jan;39(3):505-11.
20. Noel G, Badmasti F, Nikbin VS, et al. Transversal sero-epidemiological study of *Bordetella pertussis* in Tehran, Iran. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0238398.

## References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Protection and Human Welfare, 2022. 340 p (in Russian).
2. Petrova M.S. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2012;6:19-24 (in Russian).
3. Babachenko I.V. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(2):88-96 (in Russian).
4. Krasnov V.V. *Detskie infekcii*. 2018;1(1):12-17 (in Russian).
5. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug;47(3):328-38.
6. Nesterova Ju.V. *Zhurnal infektologii*. 2019;11(1):17-24 (in Russian).
7. Philipson K, Goodyear-Smith F, Grant CC, et al. When is acute persistent cough in school-age children and adults whooping cough? A prospective case series study. *Br J Gen Pract*. 2013 Aug;63(613):e573-9.
8. Pimenova A.S. *Infekcija i immunitet*. 2017;7(2):162-170 (in Russian).
9. Kurova N.N. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii immunobiologii*. 2013;4:33-37 (in Russian).
10. Kurova N, Timofeeva EV, Guiso N, Macina D. A cross-sectional study of *Bordetella pertussis* seroprevalence and estimated duration of vaccine protection against pertussis in St. Petersburg, Russia. *Vaccine*. 2018 Dec;36(52):7936-42.
11. Basov A.A. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2015;3:84-88 (in Russian).
12. Fisenko E.G. *Medicinskij zhurnal*. 2012;3:128-131 (in Russian).
13. Majanskij N.A. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. 2019;22(2):81-87 (in Russian).
14. Sutovskaja D.V. *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2021;20(1):62-66 (in Russian).
15. Timofeeva T.V. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2019;18(3):60-64 (in Russian).
16. Subbotina K.A. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2019;19(2):27-33 (in Russian).
17. Domenech de Celles M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The impact of past vaccination coverage and immunity on pertussis resurgence. *Sci Transl Med*. 2018 Mar;10(434):eaaj1748.
18. Haller S, Dehnert M, Karagiannis I, et al. Effectiveness of routine and booster pertussis vaccination in children and adolescents, Federal State of Brandenburg, Germany, 2002-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 May;34(5):513-9.
19. Marchal C, Belhassen M, Guiso N, et al. Vaccination coverage rates for diphtheria, tetanus, poliomyelitis and pertussis booster vaccination in France between 2013 and 2017: learnings from an analysis on national health system real-world data. *Vaccine*. 2021 Jan;39(3):505-11.
20. Noel G, Badmasti F, Nikbin VS, et al. Transversal sero-epidemiological study of *Bordetella pertussis* in Tehran, Iran. *PLoS One*. 2020 Sep;15(9):e0238398.

*Авторский коллектив:*

*Скирга Татьяна Александровна* — ведущий научный сотрудник лаборатории кокковых инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-916-119-91-73, e-mail: t.skirda@mail.ru

*Борисова Ольга Юрьевна* — руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; профессор кафедры микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: olgborisova@mail.ru

*Борисова Анастасия Борисовна* — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

*Комбарова Светлана Юрьевна* — директор Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н.; тел.: 8(495)452-18-16, e-mail: kombarova311@bk.ru

*Пименова Алена Сергеевна* — ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: alenaa\_85@mail.ru

*Гагуа Натия Торникеевна* — ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: 8nati8@mail.ru

*Чагина Ирина Алексеевна* — старший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: skaller84@mail.ru

*Петрова Марина Семеновна* — ведущий научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8 (495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

*Кафарская Людмила Ивановна* — заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-463-49-52, e-mail: likmed@mail.ru



## ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

С.Ш. Галимова<sup>1</sup>, К.С. Мочалов<sup>1</sup>, Н.И. Абдрахманова<sup>2</sup>, А.Р. Коблев<sup>3</sup>, А.Д. Куфтерина<sup>1</sup>,  
К.Ш. Галимов<sup>3</sup>, Е.С. Бодрова<sup>3</sup>, Э.Ф. Галимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

<sup>2</sup> Республиканская клиническая инфекционная больница № 4, Уфа, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

### Cytokine profile of patients with severe hemorrhagic fever complicated with acute renal failure

S.Sh. Galimova<sup>1</sup>, K.S. Mochalov<sup>1</sup>, N.I. Abdrakhmanova<sup>2</sup>, A.R. Koblev<sup>3</sup>, A.D. Kufterina<sup>1</sup>, K.Sh. Galimov<sup>3</sup>, E.S. Bodrova<sup>3</sup>, E.F. Galimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

<sup>2</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital № 4, Ufa, Russia

<sup>3</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель:** определение цитокинового профиля в сыворотке крови у больных с тяжелым течением геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью

**Материалы и методы.** Обследуемые лица были разделены на контрольную группу – 46 человек (здоровые), группу пациентов со средней тяжестью заболевания – 35 человек и группу пациентов с заболеванием тяжелой степени, осложненной острой почечной недостаточностью, – 38 чел. У обследуемых отбиралась кровь на исследование цитокинов. Определение цитокинов осуществлялось методом иммуноферментного анализа с применением тест-наборов в соответствии с инструкцией производителей.

**Результаты.** У больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, как средней, так и тяжелой степени, отмечалось повышение интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 по сравнению с контрольной группой. Однако значения данных интерлейкинов были достоверно выше у пациентов с тяжелым течением геморрагической лихорадки, осложненной острой почечной недостаточностью по сравнению с группой пациентов со средней тяжестью. Значения IL-8, IFN- $\gamma$  и SDF-1 $\alpha$  изменялись только у пациентов с тяжелым течением. При этом отмечалось усиление экспрессии IL-8 и снижение IFN- $\gamma$  по сравнению с контрольной группой. У пациентов, только поступивших в стационар, а также пациентов средней степени тяжести IL-8 и IFN- $\gamma$  статистически не менялись. Специфичным для пациентов с тяжелым течением заболевания также оказалось изменение хемокина SDF-1 $\alpha$ : его значения возрастали в сравнении с контрольной группой. У пациентов, только поступивших в стационар, а также в группе больных со средней степенью тяжести заболевания достоверных изменений SDF-1 $\alpha$  выявлено не было.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения

### Abstract

**Objective:** to determine the cytokine profile in blood serum in patients with severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure

**Materials and methods.** The examined persons were divided into a control group – 46 people (healthy), a group of patients with an average course of the disease – 35 people, and a group of patients with severe severity, complicated by acute renal failure – 38 people. Blood was taken from the subjects for the study of cytokines. The determination of cytokines was carried out by enzyme immunoassay using test kits in accordance with the manufacturer's instructions.

**Results.** In patients with hemorrhagic fever, both with moderate and severe, there was an increase in interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 compared with the control group. However, the values of these interleukins were significantly higher in patients with severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure compared with the group of patients with moderate severity. The values of IL-8, IFN- $\gamma$  and SDF-1 $\alpha$  changed only in patients with severe course. At the same time, there was an increase in the expression of IL-8 and a decrease in IFN- $\gamma$  compared with the control group. IL-8 and IFN- $\gamma$  did not change statistically in patients who had just been admitted to the hospital, as well as in patients with an average degree of the disease. A change in the SDF-1 $\alpha$  chemokine also turned out to be specific for patients with a severe course of the disease: its values increased in comparison with the control group. No significant changes in SDF-1 $\alpha$  were detected in patients who had just been admitted to the hospital, as well as in the group of patients with moderate severity of the disease.

**Conclusion.** The results obtained indicate the diagnostic value of cytokine determination in severe hemorrhagic fever complicated by acute renal failure. Changes in the parameters of some cytokines, detected only in the profile of patients with severe severity, require further research to clarify their role in the pathogenesis of hemorrhagic fever, and also open up opportunities for considering them as biomarkers.

цитокинов при тяжелом течении геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложнённой острой почечной недостаточностью. Изменения показателей некоторых цитокинов, выявляемые только в профиле больных с тяжёлым течением, требуют дальнейших исследований по уточнению их роли в патогенезе геморрагической лихорадки, а также открывают возможности для рассмотрения их в качестве биомаркеров.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, острая почечная недостаточность.

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное инфекционное заболевание природно-очагового характера. ГЛПС вызывается РНК-содержащим ортохантавирусом (семейство *Hantaviridae*, отряд *Orthohantavirus*) [1]. Ежегодно во всем мире заболевает до 200 000 человек. ГЛПС занимает верхние позиции в перечне самых распространенных природно-очаговых заболеваний человека в Российской Федерации. Высокая заболеваемость характерна для Дальнего Востока, а также для некоторых регионов европейской части России и характеризуется периодическими подъёмами. Наибольшую долю всей заболеваемости ГЛПС в России составляет Приволжский федеральный округ (ПФО), в первую очередь – Республика Башкортостан. Хантавирусы попадают в организм главным образом при вдыхании, а заражение обычно сопровождается вирусемией, что позволяет предположить, что циркуляция является вероятным путем системного распространения вируса. Тяжелое течение ГЛПС сопровождается осложнениями, такими как кровотечение, острая почечная недостаточность, абдоминальный отек, панкреатит, отек легких и неврологические симптомокомплексы [1, 2]. Летальность при ГЛПС в Российской Федерации составляет 1 – 10% в зависимости от регионов РФ.

Острая почечная недостаточность (ОПН) при ГЛПС является одним из основных грозных осложнений данной нозологии и определяется внезапной потерей выделительной функции почек. ОПН – это синдром внезапной потери выделительной функции почек, сопровождающийся олигурией, повышением сывороточного креатинина на  $\geq 26,5$  мкмоль/л. Синдром ОПН развивается в течение первых 48 ч от начала основного заболевания [1, 3]. Повреждение почек связано с иммунопатологическими механизмами, вызывающими характерное ухудшение функции эндотелиальных клеток и нарушение барьерных функций сосудистой сети. Для диагностики ОПН исследуют уровни сывороточного креатинина и наличие диуреза продолжительностью  $\leq 7$  дней. Несмотря на про-

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, acute renal failure.

гресс в заместительной почечной терапии, ОПН по-прежнему ассоциируется с неблагоприятными исходами течения заболевания [3–5]. Развитие ОПН при ГЛПС связано с потерей клеточного контакта в эндотелии, что приводит к повышению проницаемости клубочков. В целом, патогенез ГЛПС обусловлен вирусными, иммунными и генетическими факторами [6–9]. Вместе с тем, иммунопатогенетические механизмы ГЛПС с ОПН еще не раскрыты. Не разработаны также и тест-системы для прогноза течения ГЛПС.

Перспективными маркерами прогноза и течения ГЛПС являются цитокины. Исследования, проведенные за последние годы, позволили сформировать представление о цитокинах как важных медиаторах иммунного реагирования [10–12]. При нормальном функционировании цитокины выполняют сигнальную функцию. Широкий спектр цитокинов принимает участие в процессах гуморального иммунитета, опосредуя течение локальных клеточных процессов, характерных для различных патологических состояний [13], в том числе и при заболеваниях почек [14]. Существует также агрессивная активация иммунной системы, которая может привести к «цитокиновому шторму» с развитием осложнений. Патофизиологический механизм активации цитокинов тесно связан с передачей сигналов ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) [15]. Гиперцитокинемия коррелирует с тяжестью заболевания ГЛПС с повреждением почек [16]. Цитокины инициируют и патологическую активность отдельных звеньев системы иммунитета при различных заболеваниях [17].

Уровень цитокинов при ГЛПС исследовался в ряде работ, в том числе в разные периоды заболевания и с разной тяжестью [18–20], однако оценка широкого цитокинового спектра при тяжелом течении ГЛПС с почечной недостаточностью специально не проводилась.

**Цель исследования** – определение цитокинового профиля в сыворотке крови у больных с тяжёлым течением геморрагической лихорадки

с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью

### Материалы и методы исследования

В настоящее исследование включены 73 пациента, проходившие лечение в стационаре на базе Республиканской клинической инфекционной больницы (г. Уфа). Средний возраст пациентов составил  $37,4 \pm 3,1$  лет. Исследование проводилось в период с 2018 по 2021 г. Среди исследуемых пациентов мужчины составили 48 человек (65,8%), женщины – 25 (34,2%). Клинический диагноз ГЛПС у пациентов был выставлен на основании клиники и подтвержден серологически в парных сыворотках.

Были выделены пациенты с клинически и серологически подтвержденным диагнозом ГЛПС средней (35 человек) и тяжелой степенью заболевания, осложненной ОПН (38 человек). Инфицированные ГЛПС пациенты до поступления в инфекционную больницу не принимали противовирусные препараты. В исследование была также включена контрольная группа (46 человек, средний возраст  $32,5 \pm 4,3$ ). Забор сыворотки крови у пациентов проводили на момент поступления в стационар. Повторный забор крови проводили в олиго- и/или анурический периоды развития заболевания.

В сыворотке крови больных определяли фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) и интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-11, IL-13, IL-17, IL-18 с применением тест-систем фирмы «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия). Также определяли хемокин SDF-1 $\alpha$  с применением тест-набора фирмы «BCM Diagnostics» (США). Исследование проводили в соответствии с инструкциями производителей. Все участники исследования подписали форму информированного согласия. Полученные образцы сывороток крови были заморожены и хранились при  $-70^\circ\text{C}$  до процедуры исследования.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica for Windows». Методом описательной статистики высчитывали средние арифметические значения (M) и стандартные ошибки средних (m). Для проверки нормальности распределения применяли критерий Шапиро – Уилка. Поскольку распределение соответствовало нормальному, то применяли t-критерий Стьюдента для сравнения групп. Статистическая значимость была установлена на уровне  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

Действие хантавируса способствует, прежде всего, повреждению клеток почек, в том числе клеток подоцитов, эндотелиальных, мезангиальных, тубулярных эпителиальных клеток, с поражением

клубочковой фильтрации, что находит выражение и в клинических проявлениях. В таблице 1 отражены основные клинические симптомы пациентов с острой почечной недостаточностью.

Таблица 1

### Клиническая характеристика ГЛПС тяжелой степени тяжести в олиго-/анурический период (n=38)

Симптомы	Число пациентов с данными симптомами	
	Абсолютное значение	%
Олиго-/анурия	38	100
Боли в поясничной области	38	100
Боль в животе	27	71
Слабость	38	100
Лихорадка	38	100
Протеинурия в моче	36	94,7
Микрогематурия	34	89,5
Макрогематурия	23	60,5
Повышение уровня сывороточного креатинина	38	100

У всех пациентов отмечались такие клинические проявления, как олиго-/анурия, боли в поясничной области, слабость, лихорадка, повышение уровня сывороточного креатинина. В большинстве случаев наблюдалась протеинурия и микрогематурия.

Исследование сыворотки больных ГЛПС выявило сдвиги в широком спектре цитокинов. В то же время для цитокинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-11, IL-13, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$  не было установлено достоверных изменений. В профиле цитокинов, для которых были выявлены статистически значимые изменения, представлены IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-8, SDF-1 $\alpha$ . Данные изменения существенно отличались в зависимости от периода и степени тяжести ГЛПС (табл. 2).

У пациентов, только поступивших в стационар, отмечалось достоверное увеличение IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10: IL-1 $\beta$  увеличивался в 3,5 раза, IL-6 в 2,6 раза, IL-10 в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой. Наиболее выраженные изменения были характерны для группы с тяжелым течением ГЛПС, осложненной ОПН. Помимо повышения концентрации данных цитокинов, у этих пациентов также отмечалось увеличение IL-8 и хемокина SDF-1 $\alpha$ .

На фоне роста уровня цитокинов обращает на себя внимание снижение IFN- $\gamma$ . Если у пациентов, только поступивших в стационар, а также у пациентов со средним течением заболевания IFN- $\gamma$  статистически значимо не менялся, то у группы больных с тяжелым течением ГЛПС отмечалось снижение IFN- $\gamma$  в 1,8 раза по сравнению

Таблица 2

Уровни цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , SDF-1 $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с ГЛПС

Значение интерлейкина (пг/мл)	Пациенты в день поступления пациента в стационар (n = 73)	Пациенты с ГЛПС средней степени тяжести (n = 35)	Пациенты ГЛПС с тяжелой степенью заболевания с ОПН (n = 38)	Контрольная группа (n = 46)
IL-1 $\beta$	253,2 $\pm$ 8,6*	184,5 $\pm$ 12,1*	398,1 $\pm$ 8,2*,**	70,2 $\pm$ 9,0
IL-6	3,9 $\pm$ 0,2*	3,5 $\pm$ 1,3*	18,9 $\pm$ 0,5*,**	1,5 $\pm$ 0,1
IL-8	22,4 $\pm$ 2,8	23,7 $\pm$ 2,4	89,4 $\pm$ 5,3*,**	18,3 $\pm$ 2,3
IL-10	107,4 $\pm$ 9,6*	107,1 $\pm$ 4,1*	190,4 $\pm$ 16,6*,**	48,3 $\pm$ 5,4
IFN- $\gamma$	130,2 $\pm$ 14,5	121,2 $\pm$ 19,4	78,2 $\pm$ 12,4*,**	140,1 $\pm$ 18,3
SDF-1 $\alpha$	2730,5 $\pm$ 190,3	2657,1 $\pm$ 131,2	5790,4 $\pm$ 230,6*,**	2635,1 $\pm$ 158,3

\* – статистически значимые результаты при сравнении с данными контрольной группы при  $p < 0,05$ ;

\*\* – статистически значимые результаты при сравнении групп пациентов с ГЛПС средней и тяжелой степени тяжести при  $p < 0,05$ .

с контролем. Помимо исследуемых цитокинов, был проанализирован хемокин SDF-1 $\alpha$ . У пациентов, только поступивших в стационар, а также в группе со средней тяжестью болезни достоверных изменений SDF-1 $\alpha$  выявлено не было. Однако в группе с тяжелым течением ГЛПС было установлено увеличение SDF-1 $\alpha$  в 2,2 раза в сравнении с контрольной группой. Характер выявленных изменений концентрации цитокинов у пациентов с ГЛПС тяжелой степени позволяет предположить, что при действии хантавируса на почечный эпителий главным образом активируется экспрессия провоспалительных цитокинов, а также противовоспалительного цитокина IL-10. При этом уровни IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 возрастали также и у пациентов со средней тяжестью заболевания. Однако количественные параметры этих цитокинов в группе тяжелобольных пациентов были многократно выше (рис.).

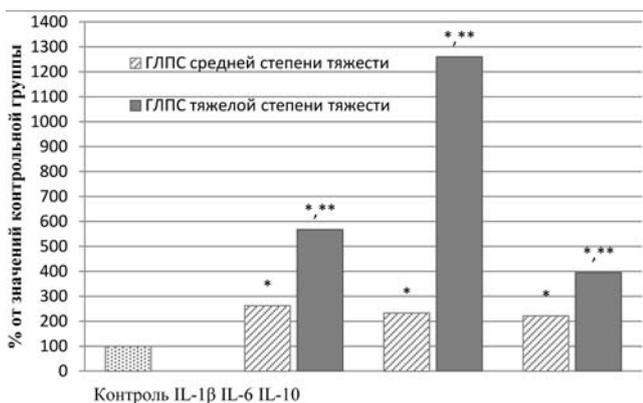


Рис. Уровни IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 в группах пациентов со средним и тяжелым течением заболевания в сравнении с контрольной группой: \* – статистически значимые результаты при сравнении с данными контрольной группы при  $p < 0,05$ ; \*\* – статистически значимые результаты при сравнении групп пациентов с ГЛПС средней и тяжелой степени тяжести при  $p < 0,05$

Так, если IL-1 $\beta$  возрастал лишь в 2,6 раза у больных со средней степенью тяжести, то при тяжелой степени заболевания он был выше в 5,7 раза в сравнении с контролем. Кроме того, IL-6 возрастал в 5,4 раза интенсивнее в группе пациентов с тяжелым течением, а IL-10 – в 1,7 раза. Повышение уровней IL-10 и IL-1 $\beta$  при ГЛПС отмечалось и в других исследованиях, в которых были также установлены более высокие значения данных цитокинов при тяжелом течении заболевания [20]. Таким образом, избыточная активация данных цитокинов может являться диагностическим маркером тяжелого течения ГЛПС.

## Обсуждение

Проведенные исследования позволили выявить характерные особенности в изменении цитокинового профиля при ГЛПС, осложненной ОПН. Среди изученных цитокинов особого внимания заслуживает TNF- $\alpha$ . Избыточная продукция TNF- $\alpha$  может привести к повышению проницаемости моноцитарного эндотелиальных клеток без видимого цитопатического эффекта [20], поэтому отсутствие значимых изменений в уровнях TNF- $\alpha$  оценивается как благоприятный фактор. В других работах отмечалось увеличение TNF- $\alpha$  при тяжелом течении ГЛПС в период разгара, однако далее наблюдалось его снижение и достоверное падение ниже контрольных значений в период поздней реконвалесценции [19].

Специфичным для пациентов с тяжелым течением заболевания оказалось изменение хемокина SDF-1 $\alpha$ : его значения возрастали в сравнении с контрольной группой. Высокие показатели SDF-1 $\alpha$  можно интерпретировать неоднозначно, поскольку этому цитокину принадлежит важная роль в клеточной регуляции при восстановлении эндотелия и поддержании сосудистого гомеостаза [21]. Основным патогенетическим механизмом при ОПН являются ишемия и расстройство функ-

ции почек. Гипоксия в ишемизированных участках почек способствует повышению SDF-1 $\alpha$ . SDF-1 $\alpha$  непосредственно участвует в регуляции миграции и пролиферации предшественников гладкомышечных клеток, играющих важную роль в росте и созревании капилляров и артериол [22]. Возможно, прирост SDF-1 $\alpha$  указывает на раннее расстройство функции почек с последующим медленным ухудшением и развитием стойкой почечной дисфункции. С этой точки зрения SDF-1 $\alpha$  может выступать как прогностический фактор развития острой почечной недостаточности при ГЛПС [23].

На фоне общего повышения показателей цитокинов при тяжелом течении ГЛПС выделяются пониженные показатели IFN- $\gamma$ . Возможно, высокая вирусная нагрузка подавляет секрецию интерферонов и способна ингибировать индукцию IFN- $\gamma$ . Низкие показатели IFN- $\gamma$  являются маркером прогноза тяжести течения ГЛПС, поскольку существует связь между нагрузкой на РНК хантавируса и тяжестью течения заболевания. Низкий уровень IFN- $\gamma$  при ГЛПС был выявлен и другими авторами, которыми он рассматривается как признак угнетения интерфероногенеза и неблагоприятный фактор заболевания [20].

### Заключение

Установлена повышенная экспрессия IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 при тяжелом течении ГЛПС с ОПН по сравнению с группой со средней степенью тяжести, а изменение уровней IL-8, IFN- $\gamma$  и SDF-1 $\alpha$  оказалось характерным только для группы пациентов с тяжелым течением. Цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-8 являются медиаторами, вызывающими лихорадку, септический шок и выработку белков острой фазы. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-6 являются цитокинами, ответственными за повышенную проницаемость эндотелиальных клеток почек с нарушением их функций. Профили цитокинов могут указывать на деградацию внеклеточного матрикса, повышенную пролиферацию мононуклеарных лейкоцитов и трансэндотелиальную миграцию при нарушении функции почек при ГЛПС. Полученные результаты свидетельствуют о диагностической ценности определения уровня цитокинов при тяжелом течении ГЛПС, осложнённой острой почечной недостаточностью. Изменение уровня отдельных цитокинов у больных с тяжелым течением заболевания требует дальнейших исследований по уточнению их роли в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом, а также возможности их рассмотрения в качестве биомаркеров развития ОПН.

### Литература

1. Liem, T. Bui-Mansfield Imaging of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Potential Bioterrorism Agent of Mili-

tary Significance / T. Liem, D. Cressler // *Military Medicine*. — 2011 — Vol. 176, N 11. — P. 1327-1334. — DOI:10.7205/MILMED-D-11-00048.

2. Jiang, H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2016. — Vol. 3, N 6. — P. 1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.

3. Kellum, J.A. Acute kidney injury / J.A. Kellum [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. — 2021. — Vol. 7. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z

4. Meijers, B. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease / B. Meijers, P. Evenepoel, H. J. Anders // *Nature Reviews Nephrology*. — 2019. — Vol. 15. — P. 531–545.

5. Lee, S.A. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review / S.A. Lee, M Cozzi, E.L. Bush, H. Rabb // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2018. — Vol. 72. — P. 846–856. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.03.028

6. Гилязова, И.Р. Ассоциация полиморфного варианта RS1127327 гена-мишени микрорнк-146a ссdc6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из волгоуральского региона России / И.Р. Гилязова [и др.] // *Якутский медицинский журнал*. — 2022. — № 2 (78). — С. 5–8. — <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-2022-2.pdf>

7. Анисимова, Т.А. Динамика иммунологических и лабораторных показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом при различных формах тяжести / Т.А. Анисимова, Л.М. Карзакова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2012. — № 4. — <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6857>

8. Grigoriev D.N. Local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury / D.N. Grigoriev [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. — 2008. — Vol. 19. — P. 547-558. DOI: 10.1681/ASN.2007040469.

9. Ma, H. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling / H. Ma [et al.] // *Journal of Virology*. — 2017. — Vol. 91. — № 9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

10. Ouyang, W. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation / W. Ouyang, J.K. Kolls, Y. Zheng // *Immunity*. — 2008. — Vol. 28, N 4. — P. 454-467. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004.

11. Tominaga, K. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1beta for IFN-gamma production from human T cells / K. Tominaga // *Int Immunol*. — 2000. — Vol. 12, N. 2. — P. 151-160. DOI: 10.1093/intimm/12.2.151.

12. Schooling, C.M. Interleukin-18 and COVID-19 / C.M. Schooling, M. Li, S.L. Au Yeung // *Epidemiol Infect*. — 2021. — Vol. 150. — e14. DOI: 10.1017/S0950268821002636.

13. Галимова, Э.Ф. Дисбаланс хемокинов и ростовых факторов в патогенезе мужского бесплодия / Э.Ф. Галимова [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. — 2017. — Т. 11, № 2 (20). — С. 273–275. — <https://rusimmun.ru/jour/article/view/652/540>

14. Su, H. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update / H. Su, C.T. Lei, C. Zhang // *Front Immunol*. — 2017. — Vol. 8. — P. 405. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405.

15. Chen, Q.Z. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release / Q.Z. Chen [et al.] // *W. Biochem Biophys Res Commun*. — 2017. — Vol. 493, N 1. — P.807-813.

16. Raftery, M.J. Replication in the Mononuclear Phagocyte System (MPS) as a Determinant of Hantavirus Pathogenicity / M.J. Raftery [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2020. — Vol. 10. — P. 281. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00281.

17. Галимов, Ш.Н. Цитокиновый спектр сыворотки крови и спермоплазмы при идиопатическом бесплодии / Ш.Н.

Галимов, Э.Ф. Галимова, В.Н. Павлов // Пермский медицинский журнал. — 2012. — Т. 29, № 6. — С. 58–63.

18. Карзакова, Л.М. Особенности продукции цитокинов в различные периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Л.М. Карзакова [и др.] // Acta Medica Eurasica. — 2016. — № 3. — С. 22–28.

19. Мартыненко, А.Ю. Динамика цитокинов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.Ю. Мартыненко, Г.С. Томила, Г.Г. Обухова // Дальневосточный медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 47–50.

20. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. — 2016. — № 3 (95). — С. 99–103. — [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_26153225\\_39628426.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_26153225_39628426.pdf)

21. Cui, L. Stromal-derived factor-1 and its CXCR4 receptor in adult neurogenesis after cerebral ischemia / L. Cui // Restor Neurol Neurosci. — 2013. — Vol. 31. — P. 239-251. DOI: 10.3233/RNN-120271

22. Cheng, Xi The role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in the regeneration of neurons after cerebral ischemia / Xi. Cheng [et al.] // Front Neurosci. — 2017. — 11. — P. 590. DOI: 10.3389/fnins.2017.00590

23. Yuang, X. The stromal cell-derived factor-1  $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/cysteine-X-cysteine chemokine receptor 4 (CXCR4) axis: a possible prognostic indicator of acute ischemic stroke / X. Yuang // J Int Med. — 2019. — Vol. 47, N 5. — P. 1897-1907. DOI: 10.1177/0300060519827173.

#### References

1. Liem T, Cressler D. Bui-Mansfield Imaging of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome: A Potential Bioterrorism Agent of Military Significance. Military Medicine. 2011; 176 (11):1327-1334. DOI:10.7205/MILMED-D-11-00048.

2. Jiang H, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. Front Cell Infect Microbiol. 2016; 3 (6):1. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00001.

3. Kellum JA, et al. Acute kidney injury. Nat Rev Dis Primers. 2021; Vol.7. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z

4. Meijers B, Evenepoel P, Anders HJ. Intestinal microbiome and fitness in kidney disease. Nature Reviews Nephrology. 2019; 15:531–545.

5. Lee SA, Cozzi M, Bush EL, Rabb H. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review. American Journal of Kidney Diseases. 2018; 72: 846–856. DOI: 10.1053/ajkd.2018.03.028

6. Gilyazova IR, et al. Association of polymorphic variant RS1127327 of the target gene microRNA-146a ccdc6 with a reduced risk of developing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. Yakutskij medicinskij zhurnal. 2022; 2 (78):5-8. (In Russ.) <http://ymj.mednauka.com/files/YMJ-2022-2.pdf>

7. Anisimova TA, Karzakova LM. Dynamics of immunological and laboratory parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in various forms of severity // Sovremennye problemy nauki i obrazovani-

ya. 2012; 4. (In Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=6857>

8. Grigoriev DN, et al. Local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2008; 19:547-558. DOI: 10.1681/ASN.2007040469.

9. Ma H, et al. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling. Journal of Virology. 2017; 91 (9). DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

10. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. Immunity. 2008; 28 (4): 454-467. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004.

11. Tominaga K, et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1 $\beta$  for IFN- $\gamma$  production from human T cells. Int Immunol. 2000; 12 (2):151-160. DOI: 10.1093/intimm/12.2.151.

12. Schooling CM, Li M, Au Yeung SL. Interleukin-18 and COVID-19. Epidemiol Infect. 2021; 150:e14. DOI: 10.1017/S0950268821002636.

13. Galimova EF, et al. Imbalance of chemokines and growth factors in the pathogenesis of male infertility. Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal. 2017; 11 (20): 273-275. (In Russ.) <https://rusimmun.ru/jour/article/view/652/540>

14. Su H, Lei CT, Zhang C, Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. Front Immunol. 2017; 8:405. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00405.

15. Chen QZ, et al. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release. W. Biochem Biophys Res Commun. 2017; 493 (1): 807-813.

16. Raftery MJ, et al. Replication in the Mononuclear Phagocyte System (MPS) as a Determinant of Hantavirus Pathogenicity. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10: 281. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00281.

17. Galimov ShN, Galimova EF, Pavlov VN. Cytokine spectrum of blood serum and sperm plasma in idiopathic infertility. Permskij medicinskij zhurnal. 2012; 29(6): 58-63. (In Russ.)

18. Karzakova LM, et al. Features of the production of cytokines in different periods of hemorrhagic fever with renal syndrome. Acta Medica Eurasica. — 2016; 3: 22-28. (In Russ.)

19. Martynenko AYU, Tomilka GS, Obukhova GG. Dynamics of cytokines in hemorrhagic fever with renal syndrome. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2015; 4: 47-50. (In Russ.)

20. Ustokova YuG, Pavelkina VF. Dynamics of immunological parameters in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of varying severity. Prakticheskaya medicina. 2016; 3 (95):99-103. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_26153225\\_39628426.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_26153225_39628426.pdf)

21. Cui L, et al. Stromal-derived factor-1 and its CXCR4 receptor in adult neurogenesis after cerebral ischemia. Restor Neurol Neurosci. 2013; 31: 239-251. (In Russ.) DOI: 10.3233/RNN-120271

22. Cheng Xi, et al. The role of SDF-1/CXCR4/CXCR7 in the regeneration of neurons after cerebral ischemia Front Neurosci. 2017;11:590. DOI: 10.3389/fnins.2017.00590

23. Yuang X, et al. The stromal cell-derived factor-1  $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ )/cysteine-X-cysteine chemokine receptor 4 (CXCR4) axis: a possible prognostic indicator of acute ischemic stroke. J Int Med. 2019; 7 (5): 1897-1907. DOI: 10.1177/0300060519827173.

#### Авторский коллектив:

Галимова Саида Шамилевна — ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-917-361-36-82, e-mail: [saida9319@mail.ru](mailto:saida9319@mail.ru)

Мочалов Константин Сергеевич — заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского государственного медицинского университета, к.б.н.; тел. +7-987-613-42-71, e-mail: [ksmochalov@yandex.ru](mailto:ksmochalov@yandex.ru)

*Абдрахманова Нурия Искандаровна* — заведующая инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы № 4; тел.: +7-905-351-97-35, e-mail: nuria.abdrahmanova@mail.ru

*Коблев Астемир Русланович* — студент 3-го курса Института клинической медицины им. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-953-085-61-54, e-mail:koblev.85@mail.ru

*Куфтерина Александра Дмитриевна* — студентка 6-го курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-965-645-02-68, e-mail: sasha.kufterina@yandex.ru

*Галимов Камиль Шамилович* — соискатель кафедры патологической физиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-985-733-14-88, e-mail: kamil9819@mail.ru

*Богрова Елизавета Сергеевна* — ординатор первого года обучения кафедры общей терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: +7-916-043-16-41, e-mail: ebodrova.9919@mail.ru

*Галимова Эльмира Фанисовна* — профессор кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-917-468-94-08, e-mail: efgalimova@mail.ru



## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В СОЦИАЛИСТИЧЕСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ВЬЕТНАМ

В.Т. Хоанг<sup>1,2</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, А.Е. Зобов<sup>1</sup>, А.А. Зобова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия Вьетнама, Ханой, Вьетнам

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

### Features of the system of epidemiological surveillance of infectious diseases in the Socialist Republic of Vietnam

V.T. Hoang<sup>1,2</sup>, A.A. Kuzin<sup>1</sup>, A.E. Zobov<sup>1</sup>, A.A. Zobova<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Vietnam Military Medical University, Ha Noi, Viet Nam

<sup>3</sup> Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Представлены результаты анализа системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями в Социалистической Республике Вьетнам и оценки возможностей ее совершенствования. Показаны уровни организации эпидемиологического надзора во Вьетнаме, их соответствие административному делению страны (государственный, провинциальный, районный и коммунальный уровни). Отмечено, что эпидемиологический надзор имеет пассивный характер и основывается на системе онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины, с 2016 г. являющегося официальным каналом уведомления о 42 инфекционных заболеваниях. Для целей эпидемиологического надзора все регистрируемые инфекционные болезни подразделяют на 3 группы по потенциалу к эпидемическому распространению (А, В и С), от которых зависят стратегии проведения санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Установлено, что современные компьютерные технологии, в том числе геоинформационные системы, во Вьетнаме нашли свое применение в отдельных направлениях эпидемиологического надзора за актуальными инфекционными заболеваниями, но при этом требуется дальнейшее совершенствование методик их использования для данных целей.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, эпидемиологический мониторинг, инфекционные болезни, геоинформационная система, Социалистическая Республика Вьетнам (Вьетнам).

#### Введение

Инфекционные заболевания остаются одной из основных причин высокого социально-экономического ущерба здоровью населения Социалистической Республики Вьетнам (далее — Вьетнам), несмотря на успехи в борьбе с ними.

#### Abstract

The results of the analysis of the system of epidemiological surveillance of infectious diseases in the Socialist Republic of Vietnam and the assessment of the possibilities of its improvement are presented. The levels of organization of epidemiological surveillance in Vietnam, their compliance with the administrative division of the country (state, provincial, district and commune levels) are shown. It is noted that epidemiological surveillance has a passive nature and is based on the online reporting system of the Department of Preventive Medicine, which has been the official notification channel for 42 infectious diseases since 2016. For the purposes of epidemiological surveillance, all registered infectious diseases are divided into 3 groups according to the potential for epidemic spread (A, B and C), on which strategies for carrying out sanitary and anti-epidemic (preventive) measures depend. It has been established that modern computer technologies, including geoinformation systems, in Vietnam have found their application in certain areas of epidemiological surveillance of current infectious diseases, but further improvement of the methods of their use for these purposes is required.

**Key words:** epidemiological monitoring, epidemiological surveillance, infectious disease, geographic information system, Socialist Republic of Vietnam (Vietnam).

Для целей эпидемиологического надзора целесообразно применять информационные системы (в том числе геоинформационные), предоставляющие оперативную и всеобъемлющую эпидемиологическую информацию. Такой подход позволяет повысить эффективность управления эпидеми-

ческим процессом инфекционных заболеваний. Использование новых достижений компьютерных технологий способствует развитию систем эпидемиологического надзора в мире. В конце XX в. и начале XXI в. во многих развитых странах система эпидемиологического надзора перешла на широкое использование электронной передачи отчетных данных, а в последующем — на веб-отчетность [1, 2].

Среди развивающихся стран Вьетнам является одним из активных пользователей современных компьютерных технологий в области здравоохранения, в том числе в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия.

**Цель исследования** — изучить особенности функционирования системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями во Вьетнаме и оценить направления ее совершенствования.

**Материалы и методы исследования**

В работе использовались законодательные акты, нормативно-правовые документы в сфере здравоохранения Вьетнама. Применялись аннотирование, реферирование и контент-анализ данных.

**Результаты исследования и обсуждение**

Эпидемиологический надзор во Вьетнаме, как и в России, осуществляется на всех административ-

ных уровнях, которые включают в себя центральный (или государственный), провинциальный, районный и коммунный уровни. Вьетнам включает в себя 58 провинций и 5 городов центрального подчинения (провинциальный уровень). Каждый из них делится на районы (уезды), города провинциального подчинения и поселки (районный уровень). В свою очередь, административные единицы районного уровня разделяются на коммуны, деревни и городские кварталы (коммунный уровень).

Координатором эпидемиологического надзора и проводимых санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий (СППМ) являются организации здравоохранения. На центральном уровне это Департамент профилактической медицины, на провинциальном — Провинциальный центр контроля заболеваний (CDC), на районном — Районный медицинский центр, а на коммунном — Коммунный медицинский пункт.

Важно отметить, что функция координации эпидемиологического надзора и проводимых мероприятий по профилактике и борьбе с инфекционными заболеваниями является одной из их специализированных функций. Данные организации отвечают за консультирование Народного комитета соответствующего уровня по организации и осуществлению СППМ на закрепленных за ними территориях (рис. 1).



Рис. 1. Схема системы эпидемиологического надзора Вьетнама

Кроме того, на центральном уровне имеются 2 Института Пастера в городах Ньячанг и Хошимин, а также два Национальных института гигиены и эпидемиологии в городах Ханой и Тайнгуен. Указанные учреждения осуществляют научно-методическое и консультативное сопровождение деятельности Департамента профилактической медицины, а также подчиненных CDC, и контроль их работы.

Для целей эпидемиологического надзора с 2007 г. все регистрируемые на территории страны инфекционные болезни подразделяют на 3 группы – А, В и С. Основу разделения на указанные группы составляют различный эпидемический потенциал этих инфекционных заболеваний, уровни летальности и этиологическая структура. Источниками данных для системы эпидемиологического надзора являются сведения о выявленных больных любой формой, бессимптомных носителях, лицах, подозрительных на инфекционные заболевания групп А и В, а также сведения о выявленных возбудителях указанных инфекций, их резервуарах, факторах передачи и рисках эпидемического распространения (табл.). Необходимо отметить, что аналогичный подход к группировке

инфекционных болезней применяется, например, в Китае [1, 3].

Важно подчеркнуть, что одной из особенностей системы регистрации заболеваемости во Вьетнаме является фиксация клинического случая диареи как самостоятельной нозологической формы без обязательной этиологической расшифровки. Этиологическая структура острой кишечной инфекции изучается в отдельных эпидемиологических исследованиях, что не дает возможности точной оценки эпидемиологической обстановки на всей территории страны или в отдельных районах.

При организации эпидемиологического надзора во Вьетнаме применяются 2 основных методических подхода: эпидемиологический надзор на основе показателей и эпидемиологическое наблюдение на основе сигнальных событий. Эпидемиологический надзор на основе показателей – это сбор данных о заболеваемости, ветеринарных, поведенческих, экологических и других данных [4]. Эпидемиологическое наблюдение на основе сигнальных событий – это наблюдение за необычными событиями, которые могут быть сигналом для раннего выявления начала вспышек инфекционных заболеваний [5].

Таблица

**Группировка инфекционных болезней во Вьетнаме**

Группа	Нозологические формы	Отчетное время*
Группа А – особо опасные инфекционные заболевания с возможностью чрезвычайно быстрого распространения и высокой летальностью или опасные инфекционные болезни неизвестной этиологии	Ближневосточная респираторная инфекция (MERS-CoV); грипп А(H5N1); грипп А(H7N9); желтая лихорадка; лихорадка Западного Нила; лихорадка Ласса; геморрагическая лихорадка Марбург; полиомиелит; холера; чума; геморрагическая лихорадка Эбола; опасные инфекционные болезни неизвестной этиологии	24 ч
Группа В – опасные инфекционные заболевания с возможностью быстрого распространения и с возможностью летальных исходов	Геморрагическая лихорадка денге; дифтерия; корь; краснуха; менингококковый менингит; сибирская язва; стрептококковая инфекция свиней у людей; энтеровирусный везикулярный стоматит	24 ч
	Бешенство; брюшной тиф; вирусный гепатит А; вирусный гепатит В; вирусный гепатит С; коклюш; легочный туберкулез; лептоспироз; малярия; столбняк новорожденных; другой вид столбняка; японский энцефалит; другие вирусные энцефалиты; острый вялый паралич с подозрением на полиомиелит	48 ч
Группа С – наименее опасные инфекционные заболевания, способность к передаче которых невысокая	Амебная дизентерия; бактериальная дизентерия; ветряная оспа; грипп; диарея; другие вирусные гепатиты; заболевание, вызванное аденовирусом; эпидемический паротит	1 месяц
	ВИЧ/СПИД	2 раза в год (в январе и в июле). В экстренном порядке не передаются
Группа С – наименее опасные инфекционные заболевания, способность к передаче которых невысокая	Фарингит, сифилис, хламидиоз, гонорея, гельминтозы, цитомегаловирусная инфекция, герпес, риккетсиозы, трихомоноз, лихорадка цуцугамуши и др.	

\*Отчетное время – временной интервал, в течение которого необходимо представить данные в систему эпидемиологического надзора (от момента выявления).

В настоящее время государственная система отчетности Вьетнама состоит из плановой онлайн-отчетности, плановой письменной отчетности (по официальной почте или факсом в случае невозможности представления онлайн-отчетности) и экстренной отчетности. Экстренная отчетность представляется в случае выявления вспышек инфекционных заболеваний или чрезвычайных ситуаций в сфере эпидемиологического благополучия. Данный тип отчетности представляется в виде немедленного сообщения по телефону и его дублирования в течение 24 ч в онлайн-режиме или в письменной форме. Здесь необходимо отметить, что вся документация и отчеты во всех видах исполнения (в том числе при онлайн-отчетности) должны быть распечатаны и храниться на бумажном носителе в учреждении, создавшем их.

Нерегулярный отчет представляется по запросу вышестоящего органа для каждой конкретной работы.

С 01.07.2016 г. система онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины Вьетнама после успешного пилотного исследования в 2012–2014 гг. стала официальным каналом уведомления о 42 инфекционных заболеваниях. Эффективность подхода к проведению эпидемиологического надзора на основе веб-отчетности была доказана во многих странах. Примерами данного подхода являются SurvNet в Германии [6], SmiNet-2 в Швеции [7], National Notifiable Diseases

Surveillance System (NNDSS) в США, Австралии [2] и в Китае [1].

Важно подчеркнуть, что система онлайн-отчетности дает координаторам эпидемиологического надзора возможность своевременно получать информацию, чтобы оперативно реагировать на осложнения эпидемической ситуации. В период до применения данной системы (2003–2010 гг.) в перечень инфекционных заболеваний, подлежащих официальной регистрации, входило 28 нозологических форм. При этом экстренный отчет (в течение 24 ч после выявления) требовался только при подозрении или выявлении инфекционных заболеваний группы А. Однако после того как система онлайн-отчетности была внедрена в практику, количество заболеваний, подлежащих регистрации, увеличилось с 28 до 42 инфекционных заболеваний, а время представления отчетности сократилось с 1 недели до 24–48 ч.

Имея доступ к данной системе, специалисты, осуществляющие эпидемиологический надзор, получают сведения о количестве случаев инфекционных заболеваний, случаев смерти на своей территории, а также отчеты о проведенных СППМ, таких как применение инсектицидов для уничтожения комаров, проведение дезинфекции в образовательных учреждениях, просветительская работа и др. (рис. 2). Данные представляются в виде таблиц и могут быть скачаны в виде файлов Microsoft Excel. Кроме того, пользователь может



Рис. 2. Действующая схема представления отчетности об инфекционных заболеваниях из групп А и В в Социалистической Республике Вьетнам

использовать функцию веб-карты для просмотра распределения уровней заболеваемости по административным единицам на закрепленных за ними территориях после выбора интересующих его параметров. При этом данное исполнение является статичным. Это означает, что пользователь может одновременно просматривать только одну карту по одному показателю, то есть не может проводить сравнительный анализ пространственного распределения уровней заболеваемости одной нозологической формой в разные периоды времени или разными нозологическими формами в текущем периоде времени.

Основную часть информации в сфере эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями (информация об уровнях заболеваемости, смертности, результатах проведения вакцинации и др.) специалисты, осуществляющие эпидемиологический надзор, пассивно получают из нижестоящих организаций и лечебно-профилактических учреждений своего уровня. Данные организации проводят анализ данных и прогнозирование эпидемиологической обстановки, вырабатывают и контролируют проведение мероприятий профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями, в последующем определяют эффективность проводимых мероприятий на своих территориях.

При наличии в коммуне случаев инфекционных болезней группы С или случаев инфекционных болезней группы В, количество которых не превышает среднего числа случаев того же периода за последние 3 года, и при отсутствии летальных исходов коммунальный медицинский пункт отвечает за консультирование Коммунального народного комитета по организации и осуществлению СППМ.

Когда количество случаев инфекционной болезни группы В превышает среднее число случаев того же периода за последние 3 года или зарегистрирован хотя бы 1 случай смерти, то осуществление СППМ организует Народный комитет района, а отвечает за его консультирование районный медицинский центр (то есть вышестоящий уровень управления).

Провинциальный центр контроля заболеваний своевременно уведомляет Провинциальный департамент здравоохранения для консультирования Народного комитета провинции по организации и осуществлению СППМ при наличии 1 случая инфекционных заболеваний группы А; а также 2 или более случаев смертельных исходов, вызванных одним инфекционным заболеванием или одним и тем же возбудителем болезней группы В в одном и том же районе в течение месяца.

В случае, если нижестоящие организации не могут проводить противозидемические мероприятия в необходимом объеме из-за ограничения

имеющихся ресурсов или сложной эпидемической ситуации, они должны немедленно проинформировать вышестоящие организации для получения помощи.

Важно отметить, что только инфекционные заболевания, способные к быстрому распространению, входят в перечень нозологических форм, отчет о которых необходимо представлять в системе онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины.

Для профилактики и борьбы с паразитарными заболеваниями, в том числе с малярией, имеется отдельная подсистема. Координаторы данной подсистемы отличаются от предыдущей только тем, что на центральном уровне 3 национальных института маляриологии, паразитологии и энтомологии в городах Ханой, Куйньон и Хошимин осуществляют научно-методическое и консультативное сопровождение деятельности Департамента профилактической медицины, а также подчиненных CDC учреждений и контроль их работы. Эпидемиологический надзор осуществляется аналогично, но отчет представляется ежемесячно, ежеквартально и ежегодно в письменном виде с дублированием через электронную почту на всех уровнях подсистемы. Система онлайн-отчетности для данной группы заболевания в настоящее время находится в процессе разработки.

В сфере профилактики и борьбы с ВИЧ-инфекцией координатором на центральном уровне является Департамент профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИД. Отчет представляется ежеквартально и ежегодно в письменном виде или онлайн (<http://bc03.hivonline.info/>). Департамент профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИД также является координатором мероприятий по профилактике и борьбе с инфекциями, передающимися половым путем, а Национальный госпиталь дерматовенерологии осуществляет научно-методическое и консультативное сопровождение его деятельности. Отчет представляется в январе и в июле в письменном виде или через систему онлайн-отчетности.

Для остальных инфекционных заболеваний, относящихся к группе С, не существует информационной системы эпидемиологического надзора. Статистическая информация о заболеваемости данными инфекционными заболеваниями, как и неинфекционными заболеваниями, получается путем обобщения данных из «Доклада о смертности в местном сообществе» (форма 8/ВСХ, 13/ВСН, 13/ВСТ) и «Доклада о заболеваемости и смертности в больнице по МКБ-10» (форма 14/ВСН, 14/ВСТ, 7.2/ВСТУ).

Институты Пастера, Национальные институты гигиены и эпидемиологии, Национальные институты маляриологии, паразитологии и энтомо-

гии, а также CDC проводят выборочные целевые исследования для более подробной оценки эпидемиологической обстановки и определения тенденций развития эпидемического процесса.

Во Вьетнаме в области здравоохранения, в том числе в сфере эпидемиологического благополучия, активно применяются современные компьютерные технологии. Во время начала пандемии COVID-19 был разработан и реализован широкий спектр технологических продуктов для осуществления эпидемиологического надзора, профилактики и борьбы с COVID-19, включая приложения для смартфонов и веб-сайты, например, PC-COVID, Bluezone, NCOVI tokhaiyte.vn и т.д. [8].

В провинциях было создано много общедоступных электронных карт заболеваемости COVID-19. Данные карты были созданы различными способами и отличаются по содержанию информации. В частности, в них содержится информация об административных границах, местах тестирования, медицинских учреждениях, количестве и распределении случаев заболевания и др.

Необходимо отметить, что с 2001 г. для осуществления эпидемиологического надзора за отдельными инфекционными болезнями на территориях небольшого количества провинций использовались элементы геоинформационных систем (ГИС). В данных исследованиях ГИС в основном использовалась для картирования распределения случаев инфекционных заболеваний, районирования на основе уровней заболеваемости, изучения влияния природных и социально-экономических факторов на развитие эпидемического процесса. Результаты некоторых исследований во Вьетнаме подтверждали эффективность использования ГИС для целей эпидемиологического надзора. Эффективность ГИС-технологий также доказана опытом ее применения во многих странах, включая Россию [9].

Учитывая изложенное, использование ГИС-технологий в эпидемиологическом надзоре представляется одним из актуальных направлений совершенствования его организации. При этом необходимо отметить, что использование ГИС для эпидемиологического надзора во Вьетнаме в настоящее время имеет ряд трудностей: отсутствие специализированного оборудования и программного обеспечения, отсутствие технических возможностей для внедрения ГИС как в работу организаций здравоохранения, так и в систему подготовки кадров в медицинских университетах, в связи с чем имеется недостаток высококвалифицированных специалистов по ГИС, отсутствие базового представления о возможностях и путях использования ГИС у большинства работников здравоохранения и ряд других. Кроме того, имеет место ситуация, когда специализирован-

ные базы данных или другие продукты на основе ГИС-технологий создаются, в основном, в рамках исследовательских проектов, а после их окончания не развиваются в дальнейшем в связи с тем, что инвестиции в ГИС требуют значительного количества времени, человеческих ресурсов и массивного финансирования.

### Заключение

В Социалистической Республике Вьетнам система эпидемиологического надзора имеет сложную многоуровневую структуру и основывается на системе онлайн-отчетности Департамента профилактической медицины. К настоящему времени применение компьютерных технологий, в том числе геоинформационных систем, при организации эпидемиологического надзора во Вьетнаме достигло определённых успехов, но требует дальнейшего совершенствования. Одним из перспективных подходов является разработка научно обоснованной методики эпидемиологического мониторинга с применением ГИС-технологий, учитывающей комплексную оценку региональных природных, социально-экономических особенностей и эпидемиологическую обстановку каждого региона (провинции) страны.

### Литература

1. Wang L, Wang Y, Jin S, et al. Emergence and control of infectious diseases in China. *The Lancet*. 2008; 372(9649): 1598-1605. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61365-3.
2. Bagherian H, Farahbakhsh M, Rabiei R, et al. National communicable disease surveillance system: A review on information and organizational structures in developed countries. *Acta Inform Med*. 2017; 25(4): 271-6. DOI: 10.5455/aim.2017.25.271-276.
3. Wang L, Jin L, Xiong W, et al. Infectious disease surveillance in China. In *Early Warning for Infectious Disease Outbreak*. Academic Press. 2017: 23-33. DOI: 10.1016/B978-0-12-812343-0.00002-3.
4. World Health Organization. "Implementation of Early Warning and Response with a focus on Event-Based Surveillance". *Early Detect Assess response to acute public Health events*. 2014: 1-64.
5. Balajee SA, Salyer SJ, Greene-Cramer B, et al. The practice of event-based surveillance: concept and methods. *Global Security: Health, Science and Policy*. 2021; 6(1): 1-9. DOI: 10.1080/23779497.2020.1848444.
6. Krause G, Altmann D, Faensen D, et al. SurvNet electronic surveillance system for infectious disease outbreaks, Germany. *Emerging infectious diseases*. 2007; 13(10): 1548-55. DOI:10.3201/eid1310.070253.
7. Rolfhamre P, Jansson A, Arneborn M, et al. SmiNet-2: Description of an internet-based surveillance system for communicable diseases in Sweden. *Euro Surveill*. 2006; 11(5): 103-7.
8. Quyết định 165/QĐ-BYT "Kế hoạch phòng chống dịch bệnh truyền nhiễm năm 2022" ngày 21 tháng 01 năm 2022.
9. Ершов, В.И. Опыт разработки и ведения ГИС «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» / В.И. Ершов [и др.] // *Здоровье населения и среда обитания* — ЗНиСО. — 2019. — № 8 (317). — С. 11 — 19. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-11-19.

**References**

1. Wang L, Wang Y, Jin S, et al. Emergence and control of infectious diseases in China. *The Lancet*. 2008; 372(9649): 1598-1605. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61365-3.
2. Bagherian H, Farahbakhsh M, Rabiei R, et al. National communicable disease surveillance system: A review on information and organizational structures in developed countries. *Acta Inform Med*. 2017; 25(4): 271-6. DOI: 10.5455/aim.2017.25.271-276.
3. Wang L, Jin L, Xiong W, et al. Infectious disease surveillance in China. In *Early Warning for Infectious Disease Outbreak*. Academic Press. 2017: 23-33. DOI: 10.1016/B978-0-12-812343-0.00002-3.
4. World Health Organization. «Implementation of Early Warning and Response with a focus on Event-Based Surveillance». *Early Detect Assess response to acute public Health events*. 2014: 1-64.
5. Balajee SA, Salyer SJ, Greene-Cramer B, et al. The practice of event-based surveillance: concept and methods. *Global Security: Health, Science and Policy*. 2021; 6(1): 1-9. DOI: 10.1080/23779497.2020.1848444.
6. Krause G, Altmann D, Faensen D, et al. SurvNet electronic surveillance system for infectious disease outbreaks, Germany. *Emerging infectious diseases*. 2007; 13(10): 1548-55. DOI:10.3201/eid1310.070253.
7. Rolfhamre P, Jansson A, Arneborn M, et al. SmiNet-2: Description of an internet-based surveillance system for communicable diseases in Sweden. *Euro Surveill*. 2006; 11(5): 103-7.
8. Decision 165/QD-BYT "Plan for prevention and control of infectious diseases in 2022" dated January 21, 2022.
9. Ershov, V.Y. Опыты разработки и ведения GIS «Elektronnyy epidemiyologicheskyy atlas Pryvolzhskogo federal'nogo okruga» / V.Y. Ershov [y dr.] // *Zdorov'e nasele-niya y sreda obytaniya – ZNySO*. – 2019. – № 8 (317). S. 11-19. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-11-19.

---

*Авторский коллектив:*

*Хоанг Ван Тхан* — адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; врач при кафедре военной эпидемиологии Военно-медицинской академии Вьетнама; тел.: +7-911-953-76-45; e-mail: hoangthan.hvqu@gmail.com

*Кузин Александр Александрович* — начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: paster-spb@mail.ru

*Зобов Андрей Евгеньевич* — преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел: +7-950-031-84-26, e-mail: andrey73-2010@mail.ru

*Зобова Анна Андреевна* — студентка Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого; тел.: +7-996-780-28-79, e-mail: zobova.2019@mail.ru



## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИССЕМНИРОВАННОГО ПНЕВМОЦИСТОЗА С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ И ТОНКОЙ КИШКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

В.В. Свистунов<sup>1</sup>, А.Е. Макарова<sup>1</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

### Case of successful treatment of disseminated pneumocystosis with lesions of lungs and small intestine in an HIV-infected patient

V.V. Svistunov<sup>1</sup>, A.E. Makarova<sup>1</sup>, V.A. Zinserling<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Описан редчайший случай пневмоцистоза тонкого кишечника, диагностированный в операционном материале у мужчины 39 лет, страдавшего ВИЧ-инфекцией, с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. После проведенного лечения пациент выписан.

**Ключевые слова:** пневмоцистоз, тонкий кишечник, морфологическая диагностика, иммуногистохимия.

#### Abstract

The paper describes a rare case of pneumocystosis of the small intestine, diagnosed in the surgical material of a 39-year-old man with HIV infection using histological and immunohistochemical methods. After the treatment, the patient was discharged.

**Key words:** pneumocystosis, small intestine, morphological diagnostics, immunohistochemistry.

#### Введение

Пневмоцистоз представляет собой оппортунистическую инфекцию, преимущественно проявляющуюся атипичным поражением легких на фоне иммунодефицитных состояний. Возбудителем инфекции является *Pneumocystis carinii/jiroveci hominis* — условно-патогенные грибы с внеклеточным циклом развития, относящиеся к почкующимся дрожжеподобным грибам *Blastomycetes*, занимающим промежуточное положение между фикомицетами и высшими грибами [1].

В 1909 г. бразильский врач К. Шагас впервые выделил этот микроорганизм из легких гвинейских свинок и расценил его как одну из форм развития трипаномы [2]. В 1912 г. Ф. Деланое и др. нашли данный микроорганизм в легочной ткани крыс и предложили выделить его в отдельный род *Pneumocystis*, вид *Carinii*, который долгое время считали непатогенным [3]. Однако в 1942 г. была установлена его этиологическая роль в возникновении интерстициальной плазмноклеточной пневмонии, вспышки которой регистрировались у недоношенных новорожденных и у детей с иммунодефицитными состояниями. В последующем название возбудителя пневмоцистной пневмонии у человека было изменено на *Pneumocystis jiroveci*

*hominis* в честь чешского ученого-паразитолога Отто Йировица (*Jirovec*), впервые описавшего этот микроорганизм как причину заболевания пневмонией у человека. В 1976 г. Френкель доказал, что *Pneumocystis jiroveci* — возбудитель пневмоцистоза у людей, морфологически сходен с *Pneumocystis carinii* — возбудителем этого заболевания у животных, но отличается по антигенной структуре. Более того, различные генотипы *P. carinii* были обнаружены у разных больных пневмоцистной пневмонией, а также у одного и того же больного при повторных эпизодах пневмоцистной инфекции. В 1994 г. эти данные послужили основанием к введению триномиальной номенклатуры, включающей название не только рода и вида, но и хозяина на латинском языке: например, *Pneumocystis carinii f.sp. hominis* — выделенные у человека, *Pneumocystis carinii f.sp. carinii* — обнаруженные у крыс [4, 5].

Несмотря на то, что пневмоцистоз обнаружен у многих лабораторных, домашних и диких животных и в эксперименте была доказана возможность его передачи от животных к человеку, большинство данных свидетельствуют о том, что пневмоцистоз не является зоонозом и передается только от человека к человеку, т.е. это антропоноз [6].

Пневмоцистоз, как правило, протекает в виде острых респираторных заболеваний, обострений хронических бронхолегочных заболеваний, obstructивного бронхита, ларингита, а также по типу пневмоний с нарушениями газообмена (интерстициальных пневмоний). Пневмоцистная пневмония даже в фатальных случаях редко выходит за пределы легких, что связано с крайне низкой вирулентностью *Pneumocystis carinii* / *jiroveci* [1].

Клиническая картина пневмоцистоза не имеет четких характерных признаков [6]. Для диагностики пневмоцистоза необходимо использовать комплекс лабораторных методов исследования, включающий паразитологический и иммунологический.

Паразитологический метод основан на прямом морфологическом выявлении паразитов характерных размеров и формы (цисты, прецисты и трофозоиты) в биологическом материале (легочной ткани, бронхоальвеолярном лаваже, индуцированной мокроте) [7, 8]. Для окраски препаратов с целью выявления *Pneumocystis jiroveci* используют классические методы: импрегнацию метенамин-серебряным нитратом по Гомори, окраску толуидиновым синим, гематоксилином и эозином по Граму и раствором Шиффа, а также методом Романовского – Гимзы [7, 8].

К иммунологическим методам относят иммунофлюоресцентные методы (НРИФ, РИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). Иммунофлюоресцентные методы для выявления цист и трофозоитов основаны на использовании как моноклональных, так и поликлональных антител [6, 7].

На фоне нарушенного клеточного иммунитета пневмоцистоз может проявляться в виде внелегочных поражений. Диссеминация возбудителя осуществляется лимфогенным и гематогенным путями. По различным оценкам, частота внелегочных форм пневмоцистоза составляет от 1 до 3% [9, 10]. При этом лимфоузлы страдают в 40–50% случаев, селезенка, печень и костный мозг – в 30–40%. Возможно также поражение ЖКТ, почек, мочевых путей, половых органов, надпочечников, щитовидной железы, сердца, поджелудочной железы, глаз, ушей, кожи. Также могут развиваться отиты, мастоидиты и гаймориты пневмоцистной этиологии [6].

Возможно случайное выявление внелегочного пневмоцистоза при аутопсии, иногда – во время обследования (очаги пониженной плотности при КТ селезенки, ватообразные экссудаты на глазном дне). При биопсии обнаруживают *Pneumocystis carinii* / *jiroveci* и характерный пенистый экссудат [1, 6].

Если до начала эпидемии вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) было зарегистрировано только 16 случаев внелегочного пневмоцистоза у лиц с иммунодефицитом вследствие различных

сопутствующих заболеваний, то с начала эпидемии ВИЧ-1 и связанной с ним пневмоцистной пневмонией к 1996 г. было зарегистрировано не менее 90 случаев внелегочного пневмоцистоза [11].

Предполагается, что появлению внелегочного пневмоцистоза могло способствовать использование пентамидина в виде аэрозоля в профилактических целях у ВИЧ-инфицированных [9].

Судя по всему, в мировой литературе описано лишь 1 наблюдение, сделанное в Чили, в котором у 41-летнего мужчины, страдавшего ВИЧ-инфекцией, осложненной генерализованным пневмоцистозом, в биопсийном материале сигмовидной кишки выявлена его типичная морфологическая картина, назначенное этиотропное лечение оказалось эффективным [12].

### Клинический случай

Мужчина, 39 лет, поступил в терапевтическое отделение Иркутской городской клинической больницы (ИГКБ) № 1 8.09.2021 г. с жалобами на кашель с продукцией гнойной мокроты в большом количестве, в основном ночью, общую слабость, повышение температуры тела до 38°C. В анамнезе ВИЧ-инфекция от 10.04.2001 г. CD4 0,009×10<sup>9</sup>/л, без ВААРТ.

Anamnesis morbi: считает себя больным в течение 5 месяцев, когда стал беспокоить кашель, появилась и прогрессировала слабость, отмечал повышение температура, до 37,5°C, лечился самостоятельно, названия препаратов не помнит. В течение последних 2 месяцев отметил ухудшение самочувствия, кашель с продукцией зеленой мокроты, периодическое повышение температуры до 37,5–38°C. Амбулаторно получал лечение: антибактериальная терапия (супракс, левофлоксацин, амоксиклав), дозировки не помнит. За неделю до госпитализации выполнено МСКТ органов грудной клетки, при которой обнаружен диссеминированный процесс в обоих легких с признаками распада (дифференциальный ряд между микобактериальной и грибковой инфекцией, септической пневмонией, неопластическим процессом). Результаты исследования мокроты на КУБ отрицательные. Дважды консультирован фтизиатром – данных за туберкулез нет. Учитывая отсутствие положительного эффекта от амбулаторного лечения, направлен в ИГКБ № 1 с диагнозом: «Внебольничная двусторонняя деструктивная полисегментарная пневмония, тяжелой степени, ДН 0–1 ст.». Госпитализирован в терапевтическое отделение.

Anamnesis vitae: не работает. Хронические заболевания: псориаз, ВИЧ с 2001 г., ВААРТ не получает. Страдает хроническим вирусным гепатитом С. В течение многих лет курит. Злоупотребляет алкоголем. Аллергические реакции на лекарства отрицает. Операций не было. Туберкулез, заболевания,

передающиеся половым путём, переливание крови отрицает, от COVID-19 не вакцинировался.

Объективный статус: рост 172 см, вес 62 кг. Индекс массы тела 21 (норма). Состояние средней степени тяжести. Положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. По передней и задней поверхности тела множественные пятна розового цвета диаметром около 0,3 см. Грибковое поражение стоп, кистей. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. Температура 36,6°C.

Органы дыхания: грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук над легкими притуплен. Дыхание везикулярное, достоверно хрипов не выслушивается. ЧДД 17 в мин, SpO<sub>2</sub> 94% без кислорода.

Органы кровообращения: границы сердца в норме. Тоны сердца ритмичные, ясные. ЧСС 105 в мин, пульс 105, АД 132/88 мм рт. ст.

Органы пищеварения: язык влажный, чистый. Грыжевых выпячиваний нет. Живот обычной формы и величины. При пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика выслушивается, активная. Печень не выходит из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Мочевыделительная система: поясничная область не изменена. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный справа, слева. Мочеиспускание свободное.

По итогам обследования выставлен диагноз: «Внебольничная двусторонняя деструктивная полисегментарная пневмония, тяжелой степени, ассоциированная с неуточненным возбудителем».

Осложнения: дыхательная недостаточность 1 ст.

Сопутствующий диагноз: ВИЧ-инфекция без ВААРТ. Псориаз. Хронический вирусный гепатит С с неуточненной степенью биохимической активности.

План обследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, СРБ, фибриноген, коагулограмма, Р-графия грудной клетки – контроль; ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ брюшной полости и плевральных полостей, прокальцитонин, группа крови, резус-фактор, типирование, ВИЧ, вирусная нагрузка, иммунный статус, Д-димер, электролиты, посев мокроты, общий анализ мокроты, ФБС, консультация онколога, инфекциониста.

План лечения: режим палатный, стол ОВД, кислородотерапия по потребности, цефтриаксон 2 г 1 раз в день, в/в капельно. Бисептол 2 таб. 3 раза в день, флуконазол 150 мг 1 раз в день, парацетамол 100,0 в/в струйно при повышении температуры тела более 38°C, амброксол 30 мг 3 раза в день.

Проведено обследование: общий анализ крови от 09.09.2021 г. Эритроциты  $4,38 \times 10^9$  единиц, гемо-

глобин 145 г/л, лейкоциты  $4,46 \times 10^9$  /л, тромбоциты  $202 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: эозинофилы 0, нейтрофилы юные 0%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 77%, лимфоциты 10%, моноциты 11%, СОЭ 57 мм/ч. Биохимический анализ крови: креатинин 65 мкмоль/л, АлАт 37 МЕ/л, АсАт 62,8 МЕ/л, мочевая кислота 441 мкмоль/л, мочевины 1,7 ммоль/л, ферритин 500 нг/мл, билирубин общий 17,5 мкмоль/л, общий белок 85,6 г/л, СРБ 141,3 мг/л, щелочная фосфатаза 178 Ед/л, амилаза 51 Ед/л, калий 4,34 ммоль/л, натрий 134,2 ммоль/л, прокальцитонин 0,17, РМП отрицательная. Д-димер 1317 нг/мл, гамма-ГТП 193 ед/л.

HBsAg отрицательный, антиген IgM к гепатиту С положительный, антиген IgG к гепатиту С положительный.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 84%, фибриноген 5,46 г/л, АПТВ 43,7 с, МНО 1,11 единиц. СКФ по СКД-ЕП 116,5 мл/мин.

Общий анализ мокроты 10.09.2021 г. – лейкоциты 10–15 в поле зрения, эритроциты в значительном количестве, грибы не обнаружены, КУБ не обнаружены.

Rg-графия грудной клетки в день поступления в стационар в 2 проекциях. Легкие расправлены. По всей поверхности обоих легочных полей (больше в верхних и средних отделах) определяются участки неомогенного снижения прозрачности очагово-сливного характера с полостями распада в проекции S 1–2 левого легкого. Легочный рисунок на видимых участках обогащен, деформирован за счет интерстициального компонента. Корни не расширены, структурны. Купола диафрагмы расположены обычно. Латеральные синусы свободны. Тень сердца незначительно расширена в поперечнике. Заключение: рентген-признаки диссеминированного процесса с обеих сторон.

Мазок на РНК SARS-CoV-2 (дважды: за неделю до поступления в стационар и в день поступления) – не обнаружено.

13.09.2021 г. в 9.00 появились жалобы на тянущие боли в правом боку, правом подреберье, повышение температуры до 38–39°, сатурация 96% без кислорода. В 20.25 боли в животе более интенсивные, не может ходить. Назначено УЗИ органов брюшной полости для исключения хирургической патологии. В 20.45 УЗИ – обнаружена жидкость в брюшной полости. На обзорном снимке в 22.20 этого же вечера: под куполом диафрагмы определяется полоска свободного воздуха, рентгенологические признаки перфорации полого органа, переведен в хирургическое отделение. Консультирован хирургом – перитонит, показано экстренное оперативное вмешательство. 13.09.2021 г. в 23.45 начата операция.

На операции: во всех отделах мутный выпот с фибрином. В 20 см от связки Трейца множество

конгломератов л/у в брыжейке тонкой кишки. В 150 см в тощей кишке перфорационное отверстие 1,0×0,5 см, вокруг которого плотный участок инфильтрации до 3,0 см диаметром. Тощая кишка с перфорацией мобилизована, выполнена резекция 10 см с наложением анастомоза конец в конец. Гемостаз. Дренирование брюшной полости. Диагноз после операции: «Туберкулез брюшной полости. Перфорация тощей кишки. Разлитой серозно-фибринозный перитонит».

Препарат до 8 см тонкой кишки. Поверхность синюшная, сосуды инъецированы, на серозном покрове серые пленки фибрина. В центре препарата белесоватый очаг до 3,0 см диаметром, стенка кишки здесь уплотнена. Со стороны слизистой имеется изъязвление с перфорационным отверстием.

При микроскопическом исследовании некрозы слизистой до мышечной оболочки, видны эозинофильные массы (рис. 1), морфологически напоминающие скопление пневмоцист, умеренная инфильтрация мононуклеарами и лейкоцитами. Выполнены дополнительные окраски ШИК реакция, окраска по Цилю – Нельсену. PAS-реакция положительна (рис. 2). При иммуногистохимическом исследовании выявлен антиген *P. carinii* (рис. 3). Заключительный диагноз – пневмоцистоз тонкой кишки с изъязвлением и перфорацией.

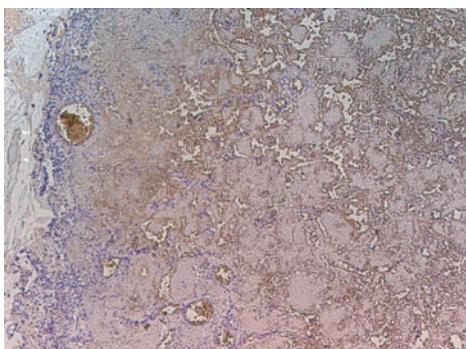


Рис. 1. Общий вид слизистой оболочки тощей кишки. Окраска гематоксилином-эозином, ув. ×80

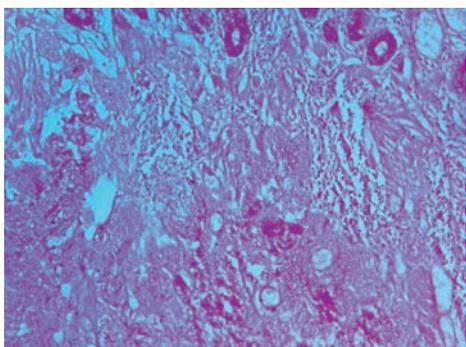


Рис. 2. Многочисленные PAS-положительные частицы в слизистой оболочке. PAS-реакция, ув. ×160

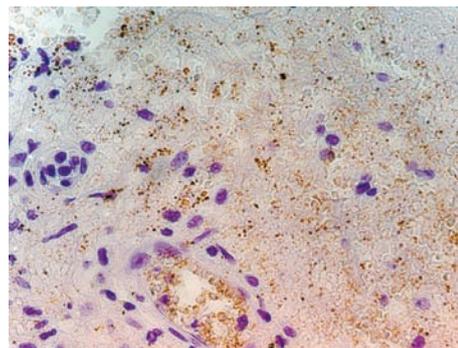


Рис. 3. Антиген *P. carinii* в слизистой оболочке. Иммуногистохимическая реакция, ув. ×640

После операции состояние тяжелое с положительной динамикой в дальнейшем, уменьшением болей, снижением температуры. 23.09 консультирован терапевтом, 24.09 переведен в терапевтическое отделение. На рентгенограмме: в паренхиме 1, 2 сегментов правого легкого, в 1, 2 сегменте левого легкого визуализируются патологические солидные образования (30 – 48 Ед.Х.) овальной и неправильной формы размерами 81×46 мм, с воздушными полостями в толще размерами 29×24 мм.

В 10-м сегменте правого легкого определяется фокус солидного типа (9 – 29 Ед.Х.) неправильной формы с отчетливыми контурами размерами до 58×18 мм.

В паренхиме обоих легких определяются хаотично расположенные полостные образования и очаги пониженной воздушности неправильной овальной и округлой формы размерами от 2×1 мм до 36×29 мм, толщина стенок полостных образований до 1 – 3,5 мм. В паренхиме левого легкого, в верхней доле и 6 сегменте правого легкого за счет мелкоочаговой перибронхиальной инфильтрации с формированием паттерна по типу «дерево в почках». На основании результатов рентгенологического исследования и патолого-анатомического заключения по операционному материалу диагностирован пневмоцистоз легких. После проведенного лечения состояние больного стабилизировалось, 7.10.21 г. выписан из стационара с улучшением.

Заключительный клинический диагноз при выписке:

Основное заболевание: внегоспитальная пневмония полисегментарная, высоковероятно пневмоцистная пневмония средней степени тяжести.

Фоновое заболевание: В20 (эпид. № 9261 от 2001г.). CD 4 0.009×10<sup>9</sup> кл/л, без ВААРТ-терапии.

Осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность 0.

Сопутствующее заболевание: перфорация тощей кишки. Разлитой серозно-фибринозный перитонит, ассоциированный с *S. Haemolyticus*. Лапаротомия. Резекция тонкой кишки от 13.09.2021 г. Патогистологическое заключение: морфологичес-

кая картина пневмоцистного поражения тонкого кишечника с формированием язвенного дефекта и перфорацией тонкой кишки. Анемия хронических заболеваний легкой степени тяжести. Хронический вирусный гепатит С (ИФА + от 9.09.2021 г.) с минимальной биохимической активностью.

После выписки из стационара ИГКБ № 1 в сентябре 2021 г. пациент был направлен в СПИД-центр.

При обследовании в СПИД-центре от 6.10.2021 г. вирусная нагрузка 1 250 000 копий/мл; СД 4+40 кл/мл. Назначен курс ВААРТ — ламивудин, тенофовир, эпаверин. После лечения в течение 2 месяцев вирусная нагрузка снизилась до 33,513 коп/мл. Число СД4+ 46 клеток. Следующее обращение в центр СПИД спустя год 28.12.2022 г. При обследовании вирусная нагрузка составила  $10 \times 10^6$  коп/мл. Назначена ВААРТ терапия: долутегравир, ламивудин тенофовир. На 26.01.2023 г.: СД4+ 1 клетка, вирусная нагрузка снизилась до 424,264 копий/мл. В январе — феврале 2023 г. больной был обследован на цитомегалию, криптококкоз, CoV-19 — все результаты отрицательны, консультирован фтизиатром — патологии нет.

На сегодняшний день пациент жив, наблюдается в Областной инфекционной больнице г. Иркутска.

### Заключение

Представленный случай представляет большой интерес по нескольким соображениям. Во-первых, поражение кишечника при пневмоцистозе — большая редкость, и в литературе встретилось лишь одно полноценное описание сходного наблюдения. Во-вторых, особый интерес представляет сохранение жизни у пациента с крайне неблагоприятным прогнозом. В-третьих, в основу расшифровки состояния пациента лег результат исследования рядового операционного материала в соматическом стационаре в рамках оказания экстренной помощи при отсутствии полных лабораторных и анамнестических данных.

### Литература

1. Zinserling V. Infectious Pathology of the Respiratory Tract Springer, 2021 ISBN 9768-3-030-66324-7
2. Chagas C. Nova tripanozomiasis humana // Mem. Inst. Oswaldo Cruz Rio J. 1909. (1): 159-218.
3. Delanoe P., Delanoe M. Sur les rapports des kystes de Carinii des poumons des rats avec le Trypanosoma lewisi C. R. Acad. Sci. Paris. 1912. 155:658–660.
4. Stringer J.R., Stringer S.L., Zhang J. et al. Molecular genetic distinction of Pneumocystis carinii from rats and humans // J. Eukariot. Microbiol. 1993. V.40. P.733-741.
5. Redhead S.A., Cushion M.T., Frenkel J.K., Stringer J.R. Pneumocystis and Trypanosoma cruzi: nomenclature and typifications J. Eukariot. Microbiol. 2006. V.53, №1. — P. 2–11.
6. Корниенко, М.Н. Пневмоцистоз — актуальная инфекция / М.Н. Корниенко, Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас // Ж.

микробиол., эпидемиол, иммунобиол. — 2012. — № 6. — С. 115–119.

7. Аравийский, Р.А. К вопросу о диагностике пневмоцистной пневмонии (применение реакции Бауэра для индикации Pneumocystis carinii в патологическом материале) / Р.А. Аравийский, Л.А. Семенова // Лаб. дело. — 1991. — № 6. — С. 44–46.

8. Лавдовская, М.В. Лабораторная диагностика пневмоцистной инфекции (оценка существующих методов окраски возбудителя и применение кристаллического фиолетового для индикации P.carinii в патологическом материале) / М.В. Лавдовская // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1994. — № 4. — С. 22–23.

9. Raviglione M.C. Extrapulmonary Pneumocystosis: The First 50 Cases // Reviews of Infectious Diseases. 1990. V.12, №6. — P. 1127–1138. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.6.1127>

10. Cohen O.J., Stoeckle M.Y. Extrapulmonary Pneumocystis carinii Infections in the Acquired Immunodeficiency Syndrome // Arch Intern Med. 1991;151(6):1205-1214. doi:10.1001/archinte.1991.00400060123022

11. Ng V.L., Yajko D.M., Hadley W.K. Extrapulmonary Pneumocystosis // Clin Microbiol Rev. 1997 Jul; 10(3): 401–418. DOI: 10.1128/cmr.10.3.401

12. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J, Wolff M Neumocistosis extrapulmonar: comunicaci3n de un caso. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (3): 344-349

### References

1. Zinserling V. Infectious Pathology of the Respiratory Tract. Springer, 2021 ISBN 9768-3-030-66324-7
2. Chagas C. Nova tripanozomiasis humana // Mem. Inst. Oswaldo Cruz Rio J. 1909. V.1. P.159-218.
3. Delanoe P., Delanoe M. Sur les rapports des kystes de Carinii des poumons des rats avec le Trypanosoma lewisi // C. R. Acad. Sci. Paris. 1912. 155:658–660.
4. Stringer J.R., Stringer S.L., Zhang J. et al. Molecular genetic distinction of Pneumocystis carinii from rats and humans // J. Eukariot. Microbiol. 1993, 40.:733-741.
5. Redhead S.A., Cushion M.T., Frenkel J.K., Stringer J.R. Pneumocystis and Trypanosoma cruzi: nomenclature and typifications // J. Eukariot. Microbiol. 2006, 53 (1): 2–11.
6. Araviyski R.A., Semenova R.A. K voprosu o diagnostike pnevmotsistnoy pnevmonii (primeneniye reaktsii Bauera dlya indikatsii Pneumocystis carinii v patologicheskom materiale) Lab. delo. 1991 (6):44-46. (in Russian)
7. Lavdovskaia M.V. Laboratornaya diagnostika pnevmotsistnoy infektsii ( otsenka sushestvuyushih metodov okraski vzbudatelya I primeneniye kristallicheskogo fioletovogo dlya indikatsii P.carinii v patologicheskom materiale. Med. Parasitol (Mosk) — 1994 (4):22-23 (in Russian)
8. Kornienko MN, Rybalkina TN, Karazhas NV Pnevmozystoz aktualnaya infektsiya Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol 2012, (6): 115-9 (in Russian)
9. Raviglione M.C. Extrapulmonary Pneumocystosis: The First 50 Cases // Reviews of Infectious Diseases. 1990. 12, (6): 1127–1138. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.6.1127>
10. Cohen O.J., Stoeckle M.Y. Extrapulmonary Pneumocystis carinii Infections in the Acquired Immunodeficiency Syndrome // Arch Intern Med. 1991;151(6):1205-1214. doi:10.1001/archinte.1991.00400060123022
11. Ng V.L., Yajko D.M., Hadley W.K. Extrapulmonary Pneumocystosis // Clin Microbiol Rev. 1997 Jul; 10(3): 401–418. DOI: 10.1128/cmr.10.3.401
12. Valdebenito C, Bonacic M, Matamala J, Wolff M Neumocistosis extrapulmonar: comunicaci3n de un caso. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (3): 344-349

---

*Авторский коллектив:*

*Свистунов Владимир Владимирович* — заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-914-871-03-53, e-mail: svv@irgkb1.ru

*Макарова Анжелика Евгеньевна* — старший преподаватель кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета; тел.: +7-950-060-01-39, e-mail: grand-cherokee@mail.ru

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — заведующий отделом патоморфологии Центра доклинических и трансляционных исследований Института экспериментальной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, руководитель Центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-542, e-mail: zinserling@yandex.ru



## РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА

Н.Ю. Пшеничная<sup>1</sup>, Г.В. Гопаца<sup>1</sup>, Т.В. Сергеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

### Rare clinical forms of chronic brucellosis

N.Yu. Pshenichnaya<sup>1</sup>, G.V. Gopatsa<sup>1</sup>, T.V. Sergeeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Infectious Diseases Hospital № 2, Moscow, Russia

### Резюме

Бруцеллез является наиболее распространенным и тяжелым инфекционным заболеванием в группе зоонозных инфекций. Данное заболевание отличается мультисистемностью поражения. Трудности диагностики данного заболевания связаны с патогенетическими особенностями развития бруцеллеза, а именно с длительной бактериемией, которая обуславливает развитие вторичных очагов инфекции в различных органах и тканях, проявляющимися многообразием клинических проявлений, стерпостью симптомов заболевания, а также появлением редких клинических форм бруцеллеза.

Одними из редких клинических проявлений хронического бруцеллеза являются поражение сердечно-сосудистой системы и поражение нервной системы. По последним литературным данным, сердечно-сосудистые осложнения бруцеллеза у человека составляют всего 3%, однако являются основной причиной смерти в 80%. Поражение нервной системы встречается редко, с зарегистрированной частотой от 3% до 13%.

Клинические проявления нейробруцеллеза разнообразны и могут имитировать многие другие неврологические заболевания. Наиболее частыми проявлениями при бруцеллезе могут быть менингит, менингоэнцефалит. Несмотря на редкую встречаемость, данные формы заболевания протекают тяжело, приводят к инвалидизации и летальности при поздней диагностике. В статье представлены клинические случаи бруцеллеза с поражением сердца и центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** бруцеллез, нейробруцеллез, сердечно-сосудистые поражения, хронический бруцеллез.

### Введение

Бруцеллез является широко распространенным зоонозным заболеванием в странах Европейского Средиземноморья, Северной и Восточной Азии, странах Ближнего Востока, Центральной Азии и Южной Америки. В Российской Федерации в последние 5 лет отмечается стабилизация показателей заболеваемости впервые выявленным бруцеллезом на уровне 0,08–0,27 на 100 000 населения. Тем не менее, на территории ряда субъектов РФ в течение длительного времени сохраняется не-

### Abstract

Brucellosis is the most common and severe infectious disease in the group of zoonotic infections. This disease is characterized by a multisystemic lesion. The difficulties in diagnosing this disease are associated with the pathogenetic features of the development of brucellosis, namely prolonged bacteremia, which causes the development of secondary foci of infection in various organs and tissues, manifested by a variety of clinical manifestations, the erasure of symptoms of the disease, as well as the appearance of rare clinical forms of brucellosis.

One of the rare clinical manifestations of chronic brucellosis is the defeat of the cardiovascular system and the defeat of the nervous system. According to the latest literature data, cardiovascular complications of brucellosis in humans account for only 3%, but are the main cause of death in 80%. Damage to the nervous system is rare, with a registered frequency of 3% to 13%.

Clinical manifestations of neurobrucellosis are diverse and can mimic many other neurological diseases. The most common manifestations of brucellosis may be meningitis, meningoencephalitis. Despite the rare occurrence, these forms of the disease are severe, lead to disability and mortality with late diagnosis.

The article presents clinical cases of brucellosis with lesions of the heart and central nervous system.

**Key words:** brucellosis, neurobrucellosis, cardiovascular lesions, chronic brucellosis.

стабильная эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу, особенно в ряде регионов Северо-Кавказского, Южного, Приволжского и Сибирского федеральных округов. Лидером по заболеваемости среди этих регионов является Дагестан. Заболеваемость впервые выявленным бруцеллезом в республике в течение последних 10 лет составляет в среднем 4,86 на 100 тыс. населения [1].

Данное заболевание отличает полиорганность поражения с преимущественным вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата, нервной системы, высокий риск раз-

вития хронических форм заболевания и инвалидизации. [2]. Трудности диагностики связаны с патогенетическими особенностями развития бруцеллеза, а именно длительной бактериемией, которая обуславливает развитие вторичных очагов инфекции в различных органах и тканях, с многообразием клинических проявлений, стертой симптоматикой заболевания, редкими клиническими формами [2]. Многообразием клинической картины хронического бруцеллеза нередко ведет к несвоевременному диагностированию и позднему назначению специфического лечения [3].

Одними из редких клинических проявлений хронического бруцеллеза является поражение сердечно-сосудистой системы в виде инфекционного эндокардита и вовлечение в процесс центральной нервной системы [2, 4].

По последним литературным данным, сердечно-сосудистые осложнения бруцеллеза у человека составляют всего 3%, однако являются основной причиной смерти – в 80%. Наиболее часто встречались инфицированные аневризмы (61%) и язвы (16%) аорты. Разрыв аорты регистрировался в 31% случаев и возникал в основном в брюшном (49%) и нисходящем грудном отделах аорты (44%) [4].

Поражение нервной системы при бруцеллезе встречается в 3–13% случаев [5, 6].

Клинические проявления нейробруцеллеза отличаются разнообразием и могут имитировать различные неврологические заболевания. Эти проявления могут быть связаны с поражением как центральной, так и периферической нервной системы [5].

В высокоэндемичных районах заболевание развивается на гиперсенсibilизированном фоне, что приводит к развитию тяжелых форм инфекции с поражением ЦНС, сердечно-сосудистой системы с формированием септико-метастатических очагов [5, 6]. Наиболее тяжелые клинические проявления острого и хронического бруцеллеза обычно встречаются на высокоэндемичных территориях [7, 8]. Ситуация усугубляется переносом возбудителя на несвойственного ему хозяина и появлением новых видов возбудителя, что ведет также к учащению появления редких форм течения бруцеллеза [8, 9].

Недооценка клинических проявлений бруцеллеза в регионах с его низкой регистрацией может вести к сужению объема диагностических и лечебных мероприятий и прогрессированию инфекции.

В данном сообщении представлены 2 клинических случая редких форм течения хронического бруцеллеза.

### Клинический случай 1

Больной Н., 30 лет был госпитализирован в ноябре 2019 г. в инфекционный стационар г. Ростова-

на-Дону с диагнозом «Острый серозный менингит неуточненной этиологии». Из анамнеза: пациент проживал в Дагестане, занимался овцеводством, с октября 2019 г. стал отмечать повышение температуры до фебрильных цифр, головную боль. С этими жалобами спустя 2 недели от начала заболевания пациент обратился в поликлинику и госпитализирован в ЦРБ по месту жительства, где после проведенного обследования (больной был обследован на бруцеллез – результаты реакции Райта и Хеддльсона отрицательные) был поставлен диагноз: «ОРВИ, осложненная острым бронхитом». После курса антибактериальной терапии состояние улучшилось: нормализовалась температура тела, исчезла головная боль и больной был выписан. Однако через 10 дней вновь повысилась температура до 39°C, появилась головная боль, тошнота, рвота, в последующие дни присоединилась заторможенность, сенсорная афазия. Больной был доставлен родственниками в многопрофильный стационар г. Ростова-на-Дону и госпитализирован в неврологическое отделение. После исключения острого нарушения мозгового кровообращения для обследования и дальнейшего лечения пациента перевели в инфекционное отделение с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза, острый менингит?».

В инфекционном отделении пациенту был назначен план обследования: компьютерная томография (КТ) головного мозга, люмбальная пункция, общеклинические анализы, анализ крови на реакции Райта и Хеддльсона. Анализ спинномозговой жидкости выявил цитоз – 760 кл × 10<sup>3</sup>/л (лимфоциты – 98%), сахар – 0,6 ммоль/л, реакция Панди (+ +). При проведении КТ головного мозга каких-либо структурных изменений не обнаружено. При ПЦР исследовании ликвора выявлена ДНК *Brucella spp.*, генетический материал других возбудителей (*Escherichia coli K1*, *Haemophilus influenza*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumonia*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Enterovirus Herpes simplex virus 1 (HSV-1,2,6)*, *Varicella zoster virus (VZV)*, *Cryptococcus neoformans/gattii*) не обнаружен. В динамике состояние пациента периодически ухудшалось: появлялась дезориентация, психомоторное возбуждение. Больной получал дегидратационную терапию, комбинированную антибактериальную терапию (рифампицин + доксициклин + цефтриаксон) в течение 6 недель, в результате чего прогрессирование неврологического дефицита прекратилось, наступило клиническое улучшение. Анализ ликвора, выполненный через 8 недель после начала антибактериальной терапии, не выявил отклонений от нормы, ПЦР на ДНК *Brucella spp.* также была негативной. Антибактериальная терапия была прекращена. Последующее наблюдение за больным в течение года не выявило

какой-либо неврологической симптоматики, признаков поражения опорно-двигательного аппарата, висцеральных органов. Реакции Райта и Хеддлсона на протяжении всего периода наблюдения за больным оставались отрицательными.

### Клинический случай 2

Больной 65 лет поступил в инфекционный стационар г. Москвы в августе 2022 г. с направительным диагнозом «Лихорадка неясного генеза». Предъявлял жалобы на лихорадку, сухой кашель, боли в области грудной клетки, слабость в нижних конечностях, боли в области лучезапястных, голеностопных, тазобедренных суставов. Из анамнеза установлено, что около года назад в связи с длительным субфебрилитетом и костно-суставными болями обратился в инфекционную больницу в г. Саранске, где был диагностирован хронический бруцеллез. Курс рекомендованной антибактериальной терапии больной после выписки не завершил (принимал ципрофлоксацин только в течение 10 дней), в дальнейшем у врача-инфекциониста не наблюдался, лечение не получал. В анамнезе — ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (2017), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием в 2021 г. Имплантация кардиовертер-дефибриллятора в 2018 г. Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Атеросклеротическая аневризма инфраренального отдела аорты.

С конца июня 2022 г. появилась лихорадка до 38–39°C, сухой кашель, боли в области грудной клетки и крупных суставов верхних и нижних конечностей, общая слабость. За медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно жаропонижающие. В августе 2022 г. пациент приехал к родственникам в Москву для прохождения лечения в кардиологическом стационаре. В связи с лихорадкой на момент госпитализации пациент был направлен для прохождения лечения в Инфекционную клиническую больницу № 2 г. Москвы. В стационаре больному было выполнено углубленное лабораторно-инструментальное обследование, в результате которого в ИФА обнаружены антитела к *Brucella* IgM(+), IgA(+), IgG(+), при проведении чреспищеводной эхокардиографии выявлены дополнительное наложение на передней створке трикуспидального клапана и пенетрирующая язва нисходящей части грудного отдела аорты. Также при бактериологическом исследовании крови выделена *Brucella spp.* Больному была назначена комбинированная антибактериальная терапия (доксициклин и ципрофлоксацин, затем рифампицин и ко-тримоксазол), нестероидные противовоспалительные средства, витаминотерапия. На фоне проводимой терапии нормализовалась температура, уменьшились боли в суста-

вах. Однако при повторном эхографическом исследовании сердца вегетации на клапане остались без динамики. Больной был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение инфекциониста и кардиолога. Рекомендовано продолжить курс антибактериальной терапии на срок продолжительностью от 1,5 до 3 месяцев с последующей оценкой эффективности терапии.

Наличие у данного пациента поражения трикуспидального клапана можно, с одной стороны, рассматривать как вторичный очаг инфекции при доказанной бактериемии *Brucella*, с другой стороны — как самостоятельное конкурирующее заболевание, учитывая наличие в анамнезе установки кардиовертер-дефибриллятора.

### Обсуждение

Несмотря на то, что поражение сердечно-сосудистой системы при бруцеллезе встречается редко, данное проявление является грозным осложнением системной бактериемии, что, в свою очередь, может привести к необратимым последствиям и инвалидизации пациента. Необходимо настороженно относиться к больным с хроническим бруцеллезом и в план обследования обязательно включать эхографическое исследование сердца в кратчайшие сроки с целью раннего назначения адекватной антибактериальной терапии.

На протяжении последних 70 лет известно о 71 случае различных видов поражения сердца при бруцеллезе [4]. При этом общий уровень смертности от кардиологических осложнений этой инфекции составил 22%. Почти половина очагов поражения была локализована в брюшной аорте (49%), за которой следовали восходящая (37%) и нисходящая (13%) грудная аорта. Наиболее часто встречались инфицированные аневризмы (61%) и язвенные процессы (16%). Разрыв аорты присутствовал в 31% случаев и происходил в основном в брюшной (49%) и нисходящей грудной аорте (44%). Большинству пациентов (59%) была проведена открытая операция в сочетании с длительным приемом антибиотиков [4].

В Испании описан случай поражения брюшного отдела аорты у пациента с хроническим бруцеллезом. Пациенту было успешно проведено лечение с помощью резекции инфицированной аневризмы, установки подмышечно-бифemorального трансплантата и длительного лечения антибиотиками (доксициклин и стрептомицин) [10].

Примечателен клинический случай инфицированной аневризмы аорты у пациента в Корее. Пациент был госпитализирован для обследования в связи с лихорадкой на протяжении около 2 месяцев, гипотонией.

При проведении компьютерной томографии брюшного отдела аорты выявлена аневризма. При

последующем более подробном сборе анамнеза было установлено, что пациент длительное время незаконно занимался животноводством. В последующем при исследовании секционного материала, полученного в результате хирургической резекции аневризмы аорты, была выделена *Brucella abortus*. Больному проведена 2-курсовая терапия антибиотиками — ципрофлоксацином с последующей сменой на комбинацию рифампицина с доксициклином. На 5-й день терапии у пациента нормализовались температура и лабораторные анализы [11]. Также в литературе встречаются подтвержденные случаи бруцеллезного гранулематозного аортита с развитием аневризмы грудного отдела аорты и бруцеллезные эндокардиты с развитием тяжелой сердечной недостаточности. [12,13].

Нейробруцеллез является тяжелым проявлением хронического бруцеллеза. Данная форма заболевания в первую очередь связана с трудностями ее диагностики и поздно начатого лечения. Согласно мировой статистике, нейробруцеллез с поражением ЦНС встречается менее чем в 5% случаев, регистрируется преимущественно у лиц молодого и трудоспособного возраста, зачастую приводит к инвалидизации. Трудности диагностики нейробруцеллеза связаны с многообразием клинической картины и стертостью симптомов заболевания [5, 6].

В Норвегии в 1990 г. описан случай хронического нейробруцеллеза у турецкого иммигранта, протекающего с поражением центральной нервной системы в виде менингоэнцефалита, проявляющегося параплегией и глухотой. Диагноз был подтвержден выделением *Brucella melitensis* из ликвора. Несмотря на проводимую комбинированную антибактериальную терапию (рифампицином и доксициклином), заболевание протекало длительно и с периодическими рецидивами [14].

Особого внимания требует наличие общемозговой симптоматики у больных с подтвержденным бруцеллезом, а также у пациентов с энцефалопатией и полиневритами, проживающими в высокоэндемичных районах по данному заболеванию. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение данных клинических форм бруцеллеза снижает вероятность инвалидизации и смертность больных бруцеллезом.

### Заключение

При проведении дифференциальной диагностики менингитов следует рассмотреть включение в обязательный диагностический алгоритм исследование ликвора на ДНК к *Brucella spp.*, крови на антитела к возбудителю бруцеллеза. При обследовании всех пациентов с хроническим бруцеллезом и подозрением на данное заболевание необходимо

выполнять в обязательном порядке эхографическое исследование сердца, компьютерную томографию сердца и магистральных сосудов для ранней верификации инфекционного эндокардита и инфицированных аневризм различных отделов аорты. Это необходимо для своевременного назначения соответствующей антибактериальной терапии.

Хронический бруцеллез отличается полиморфизмом поражения, и большинство пациентов обращаются к специалистам различного профиля на амбулаторном этапе, поэтому необходимо усилить настороженность врачей первичного звена здравоохранения в отношении ранней диагностики бруцеллеза.

### Литература

1. <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b2f/07f0z1xrue9fokx4wizocy1id8xbeek0/Gosudarstvennyy-doklad.-Zashchita-prav-potrebitel'ey-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>
2. Ильясова, А.К. О клиническом течении редких форм бруцеллёза / А.К. Ильясова // West Kazakhstan Medical Journal. — 2011. — № 1 (29). — С. 159–160.
3. Сергеева, И.В. Диагностические ошибки при хронической форме бруцеллеза / И.В. Сергеева // Проблемы особо опасных инфекций. — 2009. — № 3. — С. 73–74.
4. Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. Aortic and iliac involvement in brucellosis—a rare but life-threatening manifestation: A review of the literature: An overview of infected aortic pathology of a rare entity / Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.-2022.-Vol63.-№5.-P.743-750. Doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.02.004.
5. Тихонова, Е. Клинические проявления нейробруцеллеза / Е. Тихонова, И.В. Сергеева // Современные проблемы науки и образования. — 2013. — № 4. — С. 159.
6. Ярмухамедова, Н.А. Клинико-эпидемиологические аспекты нейробруцеллеза по данным областной инфекционной клинической больницы города Самарканда / Н.А. Ярмухамедова // Вестник науки и образования. — 2020. — № 18-2 (96). — С. 72–77.
7. Малов, В.А. Терапевтические маски бруцеллеза / В.А. Малов // Фарматека. — 2011. — № 4. — С. 22–28.
8. Фазылов, В.Х. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике / В.Х. Фазылов [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — № 7 (83). — С. 75–79.
9. Ташпулатов, Ш.А. Случай из практики. Полисиндромные проявления хронического бруцеллеза / Ш.А. Ташпулатов [и др.] // Вопросы науки и образования. — 2020. — № 37 (121). — С. 32–40.
10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683
11. Park S. J., Infected abdominal aortic aneurysm caused by *Brucella abortus*: a case report / Park S. J., Kim M. N., Kwon T. W. // Journal of vascular surgery. -200.- Vol. 46. -№ 6. -P. 1277-1279.
12. Leandro J., *Brucella* endocarditis of the aortic valve / Leandro J., Roberto H., Antunes M. // European journal of cardiothoracic surgery. -1998. -Vol. 13. -№ 1. P. 95-97.
13. Wu S. J. et al. A case of *Brucella* aortitis associated with development of thoracic aortic aneurysm and aortobronchial

fistula / Wu S. J. // Cardiovascular Pathology. -2019. -Vol 39.- P.5-712

14. Bucher A., Gaustad P., Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis* / Bucher A., Gaustad P., Pape E // Scandinavian journal of infectious diseases.-1990.- Vol. 22. — №. 2. -P. 223-226

#### References

1. <https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b2f/07f0z1xrue9fokx4wizocy1id8xbeek0/Gosudarstvennyy-doklad.-Zashchita-prav-potrebiteley-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>

2. Il'yasova, A. K. O klinicheskom techenii redkih form brucelloya / A.K.Il'yasova // West Kazakhstan Medical Journal. — 2011. — № 1 (29). — S. 159-160.

3. Sergeeva, I. V. Diagnosticheskie oshibki pri hronicheskoy forme brucelloya / I.V. Sergeeva // Problemy osobo opasnyh infekcij. — 2009. — № 3. — S. 73-74.

4. Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. Aortic and iliac involvement in brucellosis—a rare but life-threatening manifestation: A review of the literature: An overview of infected aortic pathology of a rare entity / Willems S. A., Brouwers J., Eefting D. // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. -2022.-Vol63.-№5.-P.743-750. Doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.02.004.

5. Tihonova E., Sergeeva I. V. Klinicheskie proyavleniya nejrobrucelleza / E.Tihonova, I.V.Sergeeva // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. — 2013. — № 4. — S. 159-159.

6. YArmuhamedova, N. A. i dr. Klinicheskoe-epidemiologicheskoe aspekty nejrobrucelleza po dannym oblastnoj infekcionnoj klinicheskoy bol'nicy goroda Samarkanda / N.A.YArmuhamedova // Vestnik nauki i obrazovaniya. — 2020. — № 18-2 (96). — S. 72-77.

7. Malov, V. A. Terapevticheskie maski brucelleza / V.A.Malov // Farmateka. — 2011. — № 4. — S. 22-28.

8. Fazylov, V. H. i dr. Diagnostika i lechenie hronicheskogo brucelleza v real'noj praktike /V.H.Fazylov // Prakticheskaya medicina. — 2014. — №. 7 (83). -S. 75-79.10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683

9. Tashpulatov, SH. A. i dr. Sluchaj iz praktiki. Polisindromnye proyavleniya hronicheskogo brucelleza / SH.A.Tashpulatov // Voprosy nauki i obrazovaniya. — 2020. — № 37 (121). — S. 32-40.

10. Aguado J. M. et al. Infective aortitis due to *Brucella melitensis* / Aguado J. M. // Scandinavian journal of infectious diseases. — 1987. -Vol. 19. — № 4.- P. 483-484. doi.org/10.3109/00365548709021683

11. Park S. J., Infected abdominal aortic aneurysm caused by *Brucella abortus*: a case report / Park S. J., Kim M. N., Kwon T. W. // Journal of vascular surgery. -200.- Vol. 46. -№ 6. -P. 1277-1279.

12. Leandro J., Brucella endocarditis of the aortic valve / Leandro J., Roberto H., Antunes M. // European journal of cardiothoracic surgery. -1998. -Vol. 13. -№ 1. P. 95-97.

13. Wu S. J. et al. A case of *Brucella* aortitis associated with development of thoracic aortic aneurysm and aortobronchial fistula / Wu S. J. // Cardiovascular Pathology. -2019. -Vol 39.- P.5-712

14. Bucher A., Gaustad P., Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis* / Bucher A., Gaustad P., Pape E // Scandinavian journal of infectious diseases.-1990.- Vol. 22. — №. 2. -P. 223-226

#### Авторский коллектив:

*Пшеничная Наталья Юрьевна* — заместитель директора по клинико-аналитической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru

*Гопаца Галина Витальевна* — консультант организационно-методического отдела Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; e-mail: galentinabk@mail.ru

*Сергеева Татьяна Владимировна* — врач-инфекционист инфекционного отделения № 6 Инфекционной клинической больницы № 2; e-mail: ikb2@zdrav.mos.ru



## АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ИНФИЦИРОВАНИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

О.Н. Никишов<sup>1</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, А.Ю. Антипова<sup>2</sup>, И.Н. Лаврентьева<sup>2</sup>, О.В. Мальцев<sup>1</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>, Е.А. Антоничев<sup>1</sup>, С.Н. Никишов<sup>3</sup>, А.С. Сигидаев<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия

<sup>4</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

### Atypical course of parvovirus B19 infection with combined infection (clinical observation)

O.N. Nikishov<sup>1</sup>, A.A. Kuzin<sup>1</sup>, A.Yu. Antipova<sup>2</sup>, I.N. Lavrentieva<sup>2</sup>, O.V. Maltsev<sup>1</sup>, K.V. Kozlov<sup>1</sup>, E.A. Antonichev<sup>1</sup>, S.N. Nikishov<sup>3</sup>, A.S. Sigidaev<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Saransk, Russia

<sup>4</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

### Резюме

В статье описан клинический случай атипичного тяжелого течения парвовирусной В19 инфекции, сходный по своим проявлениям с менингококковой инфекцией, при сочетанном инфицировании менингококком, гемофильной палочкой, вирусом гриппа А и другими бактериальными патогенами.

У пациента, госпитализированного с острым респираторным заболеванием и токсикодермией, в течение 24 ч появились новые симптомы: головная боль, геморрагическая сыпь, снижение артериального давления до 80/50 мм рт. ст., лихорадка до 39,8°С. На основании симптомов был поставлен предварительный клинический диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма — менингококцемия, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок 2 ст.».

При лабораторном исследовании клинических образцов больного бактериологическими, серологическими и молекулярно-генетическими методами в ликворе, крови и мазках из зева и носа рост бактериальной микрофлоры не обнаружен. В мазке из носовой полости был выявлен генетический материал (ДНК и РНК) *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* и гриппа А/Н3N2. В то же время в ликворе и крови пациента была выделена ДНК парвовируса В19 в высокой вирусной нагрузке: Ct 21,1 и Ct 4,9 соответственно. У пациента были обнаружены не только IgG-, но и IgM-антитела к парвовирусу В19, что является подтверждением острой парвовирусной В19 инфекции. Выраженная аллергическая реакция подтверждалась высоким показателем общего IgE (1068 Ег/мл).

Таким образом, мы описали нетипичный случай лабораторно подтвержденной парвовирусной В19 инфекции при наличии бактериально-вирусной смешанной инфекции и аллергической реакции у пациента.

### Abstract

The article describes a clinical case of atypical severe course of parvovirus B19 infection, similar in its manifestations to meningococcal infection, with combined infection with *Meningococcus*, *Haemophilus bacillus*, influenza A virus.

A patient hospitalized with acute respiratory disease and toxicoderma had new symptoms within 24 hours: headache, hemorrhagic rash, decrease in blood pressure to 80/50 mm Hg, fever up to 39.8 °C. Based on the symptoms, a preliminary clinical diagnosis was made: "Meningococcal infection, generalized form — meningococemia, severe course. Infectious-toxic shock of the 2nd degree."

During laboratory examination of clinical samples of the patient by bacteriological, serological and molecular genetic methods, there was no growth of bacterial microflora in liquor, blood and smears from the pharynx and nose. Genetic material (DNA and RNA) of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and influenza A/H3N2 was detected in a smear from the nasal cavity. At the same time, parvovirus B19 DNA was isolated in the patient's cerebrospinal fluid and blood in a high viral load (Ct 21.1 and Ct 4.9, respectively). The patient was found to have not only IgG, but also IgM antibodies to parvovirus B19, which is a confirmation of acute parvovirus B19 infection. A pronounced allergic reaction was confirmed by a high index of total IgE (1068 units/ml).

Thus, we have described an atypical case of laboratory-confirmed parvovirus B19 infection in the presence of bacterial-viral mixed infection and an allergic reaction in the patient.

**Ключевые слова:** парвовирусная В19 инфекция, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, группа А, токсикодермия, менингит, сыпь, диагностика.

## Введение

Одной из базовых задач клинической диагностики является установление этиологического агента для правильного реагирования и предупреждения распространения или тяжелых исходов заболеваний [1].

Инфекционные заболевания нервной системы (НС) отличаются тяжестью течения, высокой летальностью, а также высокой частотой органического поражения ЦНС с последующей интеллектуальной недостаточностью, что имеет важное социальное значение. В структуре острых нейроинфекций преобладают бактериальные гнойные менингиты. Среди возбудителей бактериальных менингитов наибольшее значение имеет менингококковая инфекция (МИ), по сравнению с гемофильной палочкой типа b и пневмококком [1].

В 2019 г. показатель заболеваемости генерализованной формой МИ составил 0,59 на 100 000 населения; летальность от ГФМИ остается на высоком уровне и в 2019 г.: показатель составил 21% [2]. В последние годы отмечается тенденция к нарастанию атипичных случаев заболевания с наличием выраженной геморрагической сыпи при среднетяжелом состоянии и относительно удовлетворительном самочувствии. Как было показано, это может приводить к высокой (до 38%) частоте диагностических ошибок, в структуре которых до 83,2% составляют ОРВИ [1, 3]. Кроме того, тактика ведения больных и причины их госпитализации во многом определяются наличием известной клинической триады: острого лихорадочного начала в сочетании с общемозговыми нарушениями и менингеальными симптомами, а также тяжестью состояния пациента. Применение современных методов лабораторного или инструментального обследования при первичной клинической диагностике острых нейроинфекций не всегда возможно. Стремление предупредить развитие наиболее тяжелых сценариев может привести к ошибкам при постановке первичного диагноза МИ у пациентов с лихорадкой и геморрагической сыпью [3].

В этиологической структуре заболеваний, вызывающих лихорадку и сыпь, находится и парвовирусная инфекция (ПВИ) — это антропоноз, вызванный парвовирусом человека (*Parvovirus erythroparvovirus 1*, В19V), с преимущественно аэрозольным, а также трансплацентарным и парентеральными путями передачи [4]. ПВИ имеет низкий контагиозный индекс. Есть мнение, что ПВИ — это оппортунистическая инфекция, кото-

**Key words:** parvovirus B19 infection, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza*, influenza A, toxicoderma, meningitis, rash, diagnosis.

рая может вызывать осложнение течения основного заболевания.

Наиболее распространенной клинически выраженной формой ПВИ является инфекционная эритема с макуло-папулезной сыпью и симптомами общеинфекционной интоксикации, которая часто развивается у детей [4]. У большинства взрослых, по данным разных авторов, ПВИ протекает бессимптомно (до 50% случаев); может иметь артралгическую (10% случаев), гепатитную (0,5–1%) и кардиальную формы [2, 5, 6]. При ПВИ проявления со стороны ЦНС наблюдаются в 61,2% случаев, могут быть неврологические расстройства, редко диагностируют энцефалит и менингоэнцефалит парвовирусной этиологии [8]. Антиген парвовируса В19 был обнаружен в различных тканях головного мозга и в образцах спинномозговой жидкости у пациентов с менингитом и энцефалитом [7].

В данной работе описан клинический случай атипичного тяжелого течения парвовирусной В19 инфекции, сходный по своим проявлениям с менингококковой инфекцией, при сочетанном инфицировании вирусом гриппа А, менингококком, гемофильной палочкой и рядом других бактериальных патогенов.

## Клинический случай

30 января 2019 г. в 12.00 в инфекционное отделение медицинской организации поступил больной с предварительным диагнозом: «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита средней степени тяжести. *Herpes zoster* правой лопаточной области». Температура тела при поступлении была 37,8°C.

Анамнез:

Пациент — мужчина, 22 года (23.11.1996 г.р.), холост, образование среднее, проживал в общности на территории Псковской области.

Со слов пациента: 28.01.2019 г. началась ринорея; 29.01.2019 г. почувствовал себя больным, появилась болезненность в области правой лопатки; 30.01.2019 г. появились жалобы на головную боль, лихорадку до 37,8° С без озноба, появление сыпи.

30.01.2019 г. был проведен физикальный осмотр пациента: длительное время наблюдался кашель, характер кашля не менялся. Активный курильщик (около пачки сигарет в день). Переливаний крови и операций не было, давно болел пневмонией. Зарубежных поездок не совершал.

Для наблюдения мужчина был помещен в изолятор. Лечение проводилось симптоматическое;

в том числе пациент получил парацетамол в дозировке 1000 мг.

Вечером 30 января 2019 г. около 17.00 отмечалось ухудшение состояния в виде снижения АД до 80/50 мм рт. ст., повышения температуры тела до 39,8°C и болезненных высыпаний, которые были отмечены 29.01.2019 в области правой лопатки. Далее возникли элементы пятнистой сыпи, которые 30.01.2019 г. распространились от стоп и голеней по всей поверхности тела, приобрели геморрагический характер; зуда не было. Начиная с 02.02.2019 г., наблюдалась регрессия элементов сыпи, с полным исчезновением 05.02.2019 г.

Проводилась дезинтоксикационная терапия, антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 г 3 раза в/в), гормонотерапия (преднизолон 90 мг 3 раза в/в), гепаринотерапия (2,5 тыс. Ед. 4 раза в сутки м/к), гастропротекторы, ферменты. На фоне проводимого лечения состояние пациента было стабилизировано: АД на уровне 105/60 мм рт. ст., пульс 90–100 уд/мин, снижение температуры тела до 37,5°C.

В общем анализе крови (от 30.01.2019 г.) в 18.00: Нб – 142 г/л, эритроциты –  $4,4 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $6,0 \times 10^9$ , п/я – 12%, с/я – 64%, лимфоциты – 14%, моноциты – 10%, тромбоциты –  $254 \times 10^9$ , СОЭ – 4 мм/ч, время кровотечения по Дюке – 2 мин, время свертывания – 1 мин 40 с. В 23.00 показатели ухудшились: Нб – 130 г/л, эритроциты –  $4,3 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты –  $4,8 \times 10^9$ , ЦП – 0,9, п/я – 18%, с/я – 66%, лимфоциты – 14%, моноциты – 2%, тромбоциты –  $248 \times 10^9/л$ , СОЭ – 10 мм/ч, время кровотечения по Дюке – 3 мин, время свертывания – 2–3 мин. В биохимическом анализе крови общий белок – 88 ммоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, креатинин – 95 ммоль/л, билирубин – 14,2, сахар – 5,4 ммоль/л, холестерин – 2,4 ммоль/л, СРБ – 2,47 мг/л.

На основании появления новых объективных данных и в связи с ухудшением состояния был поставлен предварительный клинический диагноз: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма – менингококцемия, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок 2 ст. от 30.01.2019 г.». Симптомы раздражения мозговых оболочек были отрицательные.

Для дальнейшего обследования и лечения 31 января 2019 г. пациент был переведен на реанимобиле в ОРИТ специализированного инфекционного стационара г. Санкт-Петербурга с предварительным диагнозом: «Менингококковая инфекция? Менингококцемия? Менингококковый менингит? Токсикодермия?»

Предварительный клинический диагноз основной: «Менингококковая инфекция, генерализованная форма, тяжелое течение. Менингококцемия. Миокардит». Осложнения: инфекционно-

токсический шок II степени (от 30.01.2019 г., купирован).

При поступлении пациент жаловался на слабость, головную боль, першение в ротоглотке, заложенность носа, сыпь на туловище, руках и ногах. Ригидности затылочных мышц нет, симптомы Кернига, Брудзинского отрицательны. Умеренно выраженные катаральные явления. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД 118/62 мм рт ст.

В инфекционном стационаре было проведено комплексное общепринятое клинико-неврологическое, лабораторное и инструментальное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, рентген грудной клетки, придаточных пазух носа, ЭКГ. Были получены образцы спинномозговой жидкости, крови, мочи, мазки из зева и носовой полости.

Лабораторные исследования цереброспинальной жидкости, крови, мочи, мазков из зева и носа проводили рутинными методами в клинической лаборатории больницы [2].

Были выполнены исследования по выявлению НВs Ag, Анти-НСV, Анти-НАV IgM методом ИФА – результат отрицательный.

В ФГКУ «985 ЦГСЭН» МО РФ был проведен анализ клинического материала методом ПЦР на наличие ДНК *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*; ДНК цитомегаловируса (CMV), вируса Эпштейна – Барр (EBV), вируса простого герпеса I и II типов (HSV I, II), вируса герпеса 6 типа (HHV6), парвовируса B19 (B19V), аденовирусов групп В, С, Е, бокавируса (HBoV); РНК вирусов гриппа А, вирусов гриппа В, вирусов парагриппа 1, 2, 3, 4 типов, синцитиально-респираторного вируса (RSV), метапневмовируса, риновирусов. В Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера было выполнено исследование клинического материала (кровь) методом ПЦР на наличие ДНК паровируса B19 (B19V) и вируса ветряной оспы (HHV3).

По заключению врачей у пациента при поступлении общемозговой симптоматики (свето-, звукобоязни, нарушения сознания) не определялось; данных за менингит не было (невролог); на момент осмотра данных за застой диска зрительного нерва не было (офтальмолог); требовался дифференциальный диагноз с геморрагической токсикодермией (дерматолог) в связи с несоответствием тяжести состояния, выраженности высыпаний (зона распространения, скорость появления новых элементов), отсутствием лейкоцитоза, проявлений эндогенной интоксикации, приемом НПВС в анамнезе (парацетамол).

Результаты лабораторных исследований крови пациента в динамике представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

## Изменение показателей клинического анализа крови в динамике

Дата	Показатели крови									
	Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	Нб, г/л	МСН, пкг	Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	п/я, %	с/я, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	СОЭ, мм/ч
30.01	4,4	142	—	6,0	12	64	14	10	254	4
31.01	4,56	130	28,5	6,4	16	70	11	3	200	20
01.02	4,6	132	28,6	23,3	19	70	7	4	208	20
02.02	4,36	129	29,6	18,7	18	72	8	2	194	8
03.02	4,36	128	29,4	19,8	10	70	14	6	181	2
04.02	4,7	133	28,3	19,9	3	77	13	7	208	3
12.02	4,2	140	33,0	9,6	2	58	34	4	263	3
19.02	4,65	140	30,2	6,6	—	—	30,8	4,7	232	4

Таблица 2

## Изменение показателей биохимического анализа крови в динамике

Дата	Биохимические компоненты								
	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Общий билирубин	Прямой билирубин	АЛТ, Ед/л	Амилаза	КФК, Ед/л
30.01	5,4	88	3,9	95	14,2	—	—	—	—
31.01	9,18	62,8	3,2	67,5	6,0	12:05:03	45,7	81,5	101,2
01.02	5,96	63,8	5,0	75,0	5,9	14:20:42	58,6	—	159,5
04.02	4,44	59,3	4,6	61,0	6,1	14:51:56	152,2	—	20,4
12.02	3,88	65,5	—	—	—	—	—	—	—

Были установлены признаки лейкоцитоза со сдвигом формулы крови: увеличение СОЭ (2-е и 3-и сут), палочкоядерный сдвиг (с 3-х по 6-е сутки); биохимический анализ крови показал наличие гипергликемии (2-е сут.).

Спинальная жидкость была прозрачная, бесцветная, рН — 7,5, белок — 0,165 г/л, цитоз — 0,002×10<sup>6</sup>/л, клеточный состав был представлен единичными лимфоцитами и макрофагами.

Были проведены бактериологические исследования клинических образцов. В ликворе менингококки не обнаружены, но была выделена культура *Chryseobacterium indologenes* (2 колонии). В крови роста микрофлоры не наблюдалось. В мазках из зева рост микрофлоры не обнаружен. В мазках из носа *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus*, палочки дифтерии, гемолитический стрептококк не высеивались, дрожжеподобные грибы рода *Candida* не обнаружены. В пробе мочи были обнаружены дифтероиды spp.; бактериурия составила <10<sup>3</sup> КОЕ в 1 мл.

Были выполнены молекулярно-генетические исследования. Методом ПЦР ДНК *Neisseria meningitidis* не была обнаружена ни в ликворе, ни в плазме крови, полученных 31.01.2019 г. Однако антигены сразу трех возбудителей — *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza* и гриппа А/Н3N2В — были выделены в мазке из носовой полости.

В спинномозговой жидкости и в крови была обнаружена ДНК парвовируса В19 в высокой вирусной нагрузке (Сt 21,1 и Сt 4,9 соответственно). Результат был подтвержден в независимой лаборатории. В плазме крови от 08.02.2019 г. вирусная нагрузка ДНК В19V составила 1,1·10<sup>6</sup> МЕ/мл. Методом ИФА в крови были выявлены серологические маркеры парвовирусной инфекции — антитела к парвовирусу В19 классов IgM (показатель острого заболевания) и IgG (титр составил 65 МЕ/мл).

Список выделенных патогенов представлен в таблице 3.

Таблица 3

## Выявленные патогены

Патоген	Маркер	Клинический материал
<i>Parvovirus B19</i>	ДНК, анти-В19V IgM- и IgG- антитела	Ликвор, плазма крови
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	2 колонии	Ликвор
<i>Neisseria meningitidis</i>	ДНК	Мазок из носа
<i>Haemophilus influenza</i>	ДНК	Мазок из носа
Вирус гриппа А (Н3N2)	РНК	Мазок из носа
Дифтероиды spp.	<10 <sup>3</sup> КОЕ в 1 мл	Моча

Для уточнения прогноза заболевания был выполнен иммунологический анализ крови (31.01.21.), который показал, что на фоне относительной и абсолютной лимфопении имеется снижение абсолютного числа основных субпопуляций Т-клеток. При исследовании субпопуляций натуральных киллеров выявлено значительное увеличение относительного содержания NK-клеток с экспрессией антигенов CD16 и CD56 (CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> 56<sup>+</sup> = 26,4%). Концентрация иммуноглобулинов А, М, G и уровень ЦИК не увеличены.

Для проведения дифференциальной диагностики с геморрагической токсикодермией исследовали кровь: показатель общего IgE составил 1068 Ед/мл (норма 1,0–87,0), ФГА – 62% (норма 20–60%), КОН-А – 87% (норма 40–75%).

Выполненные рентгенорадиологические исследования показали утолщение пристеночной слизистой левой ВЧП (изменение пневматизации околоносовых пазух), небольшое усиление легочного рисунка в базальных отделах, передний синус справа был заполнен.

В инфекционном стационаре проводилась комплексная дезинтоксикационная инфузионная патогенетическая терапия. С 31.01.2019 г. проводилась антибиотикотерапия – пенициллин в/в 24 млн ед./сутки, гормонотерапия – преднизолон (с 30.01.2019 г. до 02.02.2019 г.). Для лечения токсикодермии и в связи с высокой концентрацией IgE-антител в крови с 02.02.2019 г. проводился плазмаферез с пульс-терапией солу-медролом (250,0) в течение 3 дней. Пациент получил внутривенно 3 дозы по 1000 мл 5% альбумина. После выполнения плазмафереза при повторном исследовании титр антител класса IgE составил 1596 МЕ/мл (04.02.2019 г.) и 1213 МЕ/мл (07.02.2019 г.).

Также были назначены: цитофлавин (10,0); квамател (40 мг), аспаркам (500 мг), гепарин (2,5 т. ед.), дюфалак. На протяжении всего периода пребывания в стационаре пациент получал рибаверин (0,2), компливит, лоратадин, нистатин (500 000). Дополнительно – капли в нос (нафтизин) и полоскание горла фурацилином. При поступлении однократно – зуфиллин (2,4% – 10).

После проведенного лечения наступило клиническое выздоровление, но сохранялись явления астенизации. При выписке в общем анализе крови от 12.02.2019 г. лейкоциты –  $9,6 \times 10^9$ /л, остальные показатели в норме.

Был установлен окончательный диагноз: «А39.2 – Менингококковая инфекция, генерализованная форма, тяжелое течение, менингококкемия. ИТШ 2 степени». Конкурирующие заболевания – грипп А (H3N2), легкое течение. Осложнения – медикаментозная геморрагическая токсикодермия. Сопутствующие заболевания –

парвовирусная инфекция, хронический гастродуоденит.

### Обсуждение

В статье представлен случай клинически выраженной атипичной парвовирусной В19 инфекции (инфекционной эритемы) у молодого мужчины.

Особенностью данного случая стало острое начало с неврологической симптоматикой; развитие ИТШ 2 степени; появление в первые дни болезни геморрагической сыпи, не характерной для парвовирусной В19 инфекции. Во время пребывания в стационаре состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести.

В описанном случае клинический диагноз при первом обращении «Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита средней степени тяжести. *Herpes zoster* правой лопаточной области» был заменен на диагноз «Менингококковая инфекция, генерализованная форма – менингококкемия, тяжелое течение. ИТШ 2 степени» на основании ухудшения состояния больного и развития сыпи. При лабораторном исследовании плазмы крови больного ДНК вируса ветряной оспы не выявлена. Установление истинной этиологии заболевания было затруднено в связи с тем, что при проведении клинико-лабораторных исследований, помимо парвовируса В19, ДНК которого в высокой вирусной нагрузке была обнаружена в ликворе и крови пациента, в мазках из носа были обнаружены менингококк, гемофильная палочка и грипп А. Стоит отметить, что каждая из данных инфекций могла вызвать те симптомы, которые наблюдались у больного.

Согласно клиническим протоколам и определению случая, при генерализованной форме менингококковой инфекции возбудитель должен присутствовать в крови и/или в ликворе [9]. У пациента ни в крови, ни в ликворе менингококк и гемофильная палочка обнаружены не были. Показатели ликвора не соответствовали бактериальной инфекции и картине серозного менингита. Следует принимать во внимание высокую чувствительность метода ПЦР, с помощью которого можно обнаружить антигены спустя длительное время после перенесенного заболевания, даже при отсутствии живого возбудителя. По результатам бактериологического исследования менингококк не высевался на питательных средах. *Haemophilus influenzae*, выявленная в мазках из носа, как и в случае МИ, может быть частью микрофлоры пациента в форме бактерионосительства.

При выполнении лабораторных исследований у пациента была установлена генерализованная форма парвовирусной В19 инфекции: и в крови, и в ликворе пациента методом ПЦР была обнаружена ДНК парвовируса В19 в высокой ви-

русной нагрузке. Диагноз острой ПВИ был подтвержден серологически: выявлены IgM и IgG – антитела к парвовирусу В19.

Известно, что парвовирус В19 преимущественно реплицируется в клетках эритроидного ряда (предшественники эритроцитов красного костного мозга), а также обладает тропностью к эндотелиальным клеткам сосудов, что может способствовать преодолению не только гематоплацентарного, но и гематоэнцефалического барьера. ДНК парвовируса В19 была выделена методом ПЦР в ликворе при менингитах и энцефалитах парвовирусной этиологии в 85% случаев [7].

Для клинически выраженной формы парвовирусной В19 инфекции (инфекционная эритема) типична макуло-папулезная сыпь (симптом «отшлепанных» щек) и субфебрильная температура. Однако в литературе описаны случаи развития петехиальных высыпаний и папулезно-геморрагического синдрома. Дерматоз парвовирусной природы в виде папулезно-геморрагического синдрома сопровождается отеком и эритемой кожи; при этом высыпания быстро прогрессируют, представляют собой болезненные, сильно зудящие папулы, переходящие в сливные. При этом сыпь коррелирует с обнаружением ДНК В19V в клинических образцах от больного [10, 11]. Атипичное течение ПВИ в описанном нами случае связано с развитием достаточно редкой для этого заболевания формой сыпи и тяжелым состоянием больного.

В литературе неоднократно высказывалось мнение, что описанные синдромы ПВИ иммунозависимые и что течение инфекционной эритемы определяется иммунологическим и гематологическим состоянием организма больного [8, 12, 13, 14]. По нашему мнению, в данном случае, несмотря на наличие бактериальной и вирусной ко-инфекции, клиническую картину заболевания вызвал именно парвовирус В19, учитывая иммунологический статус пациента (изменение профиля Т-клеток и высокий уровень IgE).

Таким образом, у пациента была микст-инфекция, аллергическая реакция, ослабление иммунитета, на фоне которых острая парвовирусная В19 инфекция приобрела тяжелое течение с атипичными клиническими проявлениями. В окончательном диагнозе, составленном по правилам формулировки клинического диагноза коморбидному больному [15], парвовирусная инфекция была указана в качестве сопутствующего заболевания. Это может быть связано с тем, что в РФ регистрация случаев ПВИ в государственных формах учета не ведется.

### Заключение

Представлено описание случая заболевания, вызванного парвовирусной инфекцией, с подозрением на менингит, которое было клинически

сходно с проявлениями менингококковой инфекции. Клинический пример может представлять интерес для врачей общей практики, эпидемиологов, иммунологов и инфекционистов амбулаторного и стационарного звена в плане медицинского образования по одной из нозологических форм инфекционной патологии, протекающей с экзантемой.

### Литература

1. Скрипченко, Н.В., Актуальные проблемы инфекционных заболеваний нервной системы у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 101 – 113. – [https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/262/2007\\_1\\_1145.pdf](https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/262/2007_1_1145.pdf)
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256 с.
3. Шишов, А.С. «Маски» острых нейроинфекций и маркеры дифференциальной диагностики / А.С. Шишов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 118 (1). – С. 82 – 91. – <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181182-91>, <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2018/1/downloads/ru/1199772982018011082>
4. Никишов, О.Н. Парвовирусная инфекция – современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине / О.Н. Никишов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 4 (83). – С. 29 – 35. – <https://cyberleninka.ru/article/n/parvovirusnaya-infektsiya-sovremennaya-problema-v-epidemiologii-i-klinicheskoy-medicine/viewer>
5. Jones M. S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M. S. Jones, A. Kapoor, V. Lukashov [et al.] // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 8230 – 8236.
6. Щедрина, А.Ю., Роль парвовируса В 19 в развитии воспалительной кардиомиопатии / А.Ю. Щедрина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9 (5). – С. 542 – 550. – <https://elibrary.ru/item.asp?id=21561202>
7. Pattabiraman C. Identification and Genomic Characterization of Parvovirus B19V Genotype 3 Viruses from Cases of Meningoencephalitis in West Bengal, India / C. Pattabiraman, P. Prasad, S. Sudarshan, A.K. George, D. Sreenivas, R. Rasheed, A. Ghosh, A. Pal, S.K.S. Hameed, B. Bandyopadhyay, A. Desai, R/ Vasanthapuram // Microbiol Spectr. – 2022. – Vol.10(2).- P.e0225121. doi: 10.1128/spectrum.02251-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9045363/pdf/spectrum.02251-21.pdf>
8. Barah F. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review / F. Barah, S. Whiteside, S. Batista, J. Morris // Rev Med Virol. – 2014. – Vol. 4(3). – P.154 – 168. <https://doi.org/10.1002/rmv.1782>. <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/spectrum.02251-21>
9. Менингококковая инфекция. Клинические протоколы МЗ РК – 2019. – <https://diseases.medelement.com/disease/менингококковая-инфекция-2019/16183>.
10. Sklavounou-Andrikopoulou1 A., Oral manifestations of papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome due to parvovirus B19 infection: the first case presented in Greece and review of the literature / A. Sklavounou-Andrikopoulou1, M. Iakovou, S. Paikos, V. Papanikolaou, D. Loukeris, M. Voulgarelis // Oral Diseases. – 2004. – Vol. 10. – P.118 – 122. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1354-523X.2003.00986.x>

11. Taro Fukuta, Diagnosis of Peripheral Facial Palsy Associated with Parvovirus B19 Infection by Polymerase Chain Reaction / Taro Fukuta, Yoshihiko Kawano, Maiko Ikeda, Jun-ichi Kawada, Yoshinori Ito, Shinya Hara // *Case Reports in Pediatrics*.- 2022.- Vol.2022, Article ID 4574640.- 3 P. <https://doi.org/10.1155/2022/4574640>
12. Das P. Evolutionary aspects of Parvovirus B-19V associated diseases and their pathogenesis patterns with an emphasis on vaccine development / P. Das, K. Chatterjee, N.R. Chattopadhyay, T. Choudhuri // *Virus Dis.* — 2019. — Vol. 30(1). — P.32–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143830/>
13. Bonvicini F. Meningoencephalitis with persistent parvovirus B19 infection in an apparently healthy woman / F. Bonvicini, G. Gallinella, M. Musiani, M. Zerbini, G. Marinacci, M.C. Pajno // *Clin Infect Dis.* -2008.- Vol. 47(3).- P.385–7. <https://doi.org/10.1086/589863>
14. Bilenchi R., Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome / R. Bilenchi, M. De Paola, S. Poggiali, S. Acciai, L. Feci, P. Sansica // *G Ital Dermatol Venereol.* — 2012. — Vol.147(1). — P.119-21.
15. Пальцев, М.А. Правила формулировки диагноза. Часть 1. Общие положения / М.А. Пальцев [и др.]. — М.: 2006. — 88 с. — [https://perm-pb.ru/upload/file/Правила%20формулировки%20диагноза.%20часть%201\\_2006.pdf](https://perm-pb.ru/upload/file/Правила%20формулировки%20диагноза.%20часть%201_2006.pdf)
6. Shchedrina A.Yu. The role of parvovirus B19 in the development of inflammatory cardiomyopathy / A.Yu. Shchedrina, A.A. Skvortsov, K.A. Zykov, A.A. Safiullina, S.N. Tereshchenko // *Rational pharmacotherapy in cardiology (In Russ.)*. — 2013. — Vol. 9 (5). — P.542-550. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21561202>
7. Pattabiraman C. Identification and Genomic Characterization of Parvovirus B19V Genotype 3 Viruses from Cases of Meningoencephalitis in West Bengal, India / C. Pattabiraman, P. Prasad, S. Sudarshan, A.K. George, D. Sreenivas, R. Rasheed, A. Ghosh, A. Pal, S.K.S. Hameed, B. Bandyopadhyay, A. Desai, R. Vasanthapuram // *Microbiol Spectr.* — 2022. — Vol.10(2).- P.e0225121. doi: 10.1128/spectrum.02251-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9045363/pdf/spectrum.02251-21.pdf>
8. Barah F. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review / F. Barah, S. Whiteside, S. Batista, J. Morris // *Rev Med Virol.* — 2014. — Vol. 4(3). — P.154–168. <https://doi.org/10.1002/rmv.1782>. <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/spectrum.02251-21>
9. Meningokokkovaja infekcija. Klinicheskie protokoly MZ RK [Meningococcal infection. Clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan] — 2019. <https://diseases.medelement.com/disease/менингококковая-инфекция-2019/16183>.
10. Sklavounou-Andrikopoulou1 A., Oral manifestations of papular-purpuric 'gloves and socks' syndrome due to parvovirus B19 infection: the first case presented in Greece and review of the literature / A. Sklavounou-Andrikopoulou1, M. Iakovou, S. Paikos, V. Papanikolaou, D. Loukeris, M. Voulgarelis // *Oral Diseases.* — 2004. — Vol. 10. — P.118–122. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1354-523X.2003.00986.x>
11. Taro Fukuta, Diagnosis of Peripheral Facial Palsy Associated with Parvovirus B19 Infection by Polymerase Chain Reaction / Taro Fukuta, Yoshihiko Kawano, Maiko Ikeda, Jun-ichi Kawada, Yoshinori Ito, Shinya Hara // *Case Reports in Pediatrics*.- 2022.- Vol.2022, Article ID 4574640.- 3 P. <https://doi.org/10.1155/2022/4574640>
12. Das P. Evolutionary aspects of Parvovirus B-19V associated diseases and their pathogenesis patterns with an emphasis on vaccine development / P. Das, K. Chatterjee, N.R. Chattopadhyay, T. Choudhuri // *Virus Dis.* — 2019. — Vol. 30(1). — P.32–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143830/>
13. Bonvicini F. Meningoencephalitis with persistent parvovirus B19 infection in an apparently healthy woman / F. Bonvicini, G. Gallinella, M. Musiani, M. Zerbini, G. Marinacci, M.C. Pajno // *Clin Infect Dis.* -2008.- Vol. 47(3).- P.385–7. <https://doi.org/10.1086/589863>
14. Bilenchi R., Papular-purpuric "gloves and socks" syndrome / R. Bilenchi, M. De Paola, S. Poggiali, S. Acciai, L. Feci, P. Sansica // *G Ital Dermatol Venereol.* — 2012. — Vol.147(1). — P.119-21.
15. Paltsev M.A., Avtandilov G.G., Zairatyants O.V., Kaktursky L.V., Nikonov E.L. Pravila formulirovki diagnoza. Chast' 1. Obshhie polozhenija [Rules of diagnosis formulation. Part 1. General provisions]. — Moscow: 2006. — 88 p. [https://perm-pb.ru/upload/file/Правила%20формулировки%20диагноза.%20часть%201\\_2006.pdf](https://perm-pb.ru/upload/file/Правила%20формулировки%20диагноза.%20часть%201_2006.pdf)

#### References

1. Skripchenko N.V. Actual problems of infectious diseases of the nervous system in children / N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, G.P. Ivanova, V.N. Komantsev, A.A. Vilnits, E.Y. Gorelik, N.F. Pullman, V.V. Karasev, N.V. Morgatsky, E.A. Piskareva, K.O. Shevchenko, D.A. Golyakov // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 86, No. 1. — P.101-113. [https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/262/2007\\_1\\_1145.pdf](https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/262/2007_1_1145.pdf)
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 202. — 256 p.
3. Shishov A.S. «Masks» of acute neuroinfections and markers of differential diagnosis / A.S. Shishov, I.S. Petrova, P.V. Boytsov, V.G. Leva, V.E. Malikov, S.A. Rusanova, A.V. Surovina, I.A. Blank // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* — 2018. — Vol. 118(1).- P.82-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181182-91> <https://www.media-sphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2018/1/downloads/ru/1199772982018011082>
4. Nikishov O.N., Parvovirus infection — contemporary issues in epidemiology and clinical medicine / O.N. Nikishov, A.A. Kuzin, A.Yu. Antipova, I.N. Lavrenteva // *Epidemiology and Vaccinal Prevention (Ėpidemiologija i vakcinoprofilaktika)* (In Russ.). — 2015. — Vol. 14, No. 4 (83). — P.29–35. <https://cyberleninka.ru/article/n/parvovirusnaya-infektsiya-sovremennaya-problema-v-epidemiologii-i-klinicheskoy-medit-sine/viewer>
5. Jones M. S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M. S. Jones, A. Kapoor, V. Lukashov [et al.] // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 8230 — 8236.

#### Авторский коллектив:

Никишов Олег Николаевич — доцент кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-384-05-10, e-mail: [nikishov.oleg2015@yandex.ru](mailto:nikishov.oleg2015@yandex.ru)

Кузин Александр Александрович — начальник кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-923-57-37, e-mail: [paster-spb@mail.ru](mailto:paster-spb@mail.ru)

*Антипова Анастасия Юрьевна* – старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.б.н.; тел.: +7-921-346-07-90, e-mail: anti130403@mail.ru

*Лаврентьева Ирина Николаевна* – заведующая лабораторией экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: +7-921-341-05-01 e-mail: pasteur.lawr@mail.ru

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

*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

*Антоничев Егор Александрович* – слушатель Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-915-175-11-27, e-mail: egorantonicev@gmail.com

*Никишов Сергей Николаевич* – заведующий кафедрой психологии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва, к.психол.н.; тел.: +7-927-178-93-09, e-mail: serg-n79@yandex.ru

*Сигидаев Алексей Сергеевич* – доцент кафедры клинических дисциплин Тюменского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-982-420-91-91, e-mail: sigiday@yandex.ru



## РЕДКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ТУЛЯРЕМИИ

Л.В. Рубис<sup>1</sup>, О.В. Екимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия, Петрозаводск, Россия

### Rare clinical cases of tularemia

L.V. Rubis<sup>1</sup>, O.V. Ekimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup>Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

### Резюме

Наиболее распространенной клинической формой туляремии в Европе и России является язвенно-бубонная, имеющая летне-осеннюю сезонность. При заражении с водой и пищей возможно развитие орофарингеальной и абдоминальной форм. Редкость регистрации последних связана не только с низкой частотой случаев заражения, но и со сложностью диагностики заболевания с нетипичной клиникой. Важное значение для правильной постановки диагноза имеют результаты специфической лабораторной диагностики и качественно собранный эпидемиологический анамнез. Оценить риск заражения на тех или иных территориях позволяют результаты зоопаразитологического мониторинга. В статье приведены описания 2 случаев абдоминальной формы туляремии тяжелой степени, зарегистрированные осенью 2021 г. и зимой 2022 г. в Республике Карелия, являющейся в последние годы одним из наиболее неблагоприятных регионов России по этой инфекции. В первом случае у мальчика 15 лет заболевание началось остро, основными симптомами были высокая лихорадка, боли в животе, рвота, жидкий стул, очаги гиперемии кожи с четкими неровными краями без инфильтрации в области левого коленного сустава и правой паховой области, гепатомегалия, мезоаденит. В реакции непрямой гемагглютинации с туляремийным диагностикумом на 3-й день от начала заболевания антитела в титре 1:640. Заражение, вероятно, произошло при употреблении пищи во время похода в лесопарковую зону города, где ранее выявлялись зараженные грызуны. Во втором случае у 17-летней девушки, проживающей в деревне, за 3 недели до резкого подъема температуры, появления болей в животе, рвоты и жидкого стула был диагностирован перитонзиллярный абсцесс. В дальнейшем развились почечная и печеночная недостаточность, полисерозит. Титр антител составил 1:320 через 3 недели и 1:2650 через 5 недель. Заражение, вероятно, произошло при употреблении контаминированных грызунами овощей.

**Ключевые слова:** туляремия, абдоминальная форма, реакция непрямой гемагглютинации.

### Abstract

The most common clinical form of tularemia in Europe is ulcerative bubonic, which has a summer-autumn seasonality. When infected with water and food, the development of oropharyngeal and abdominal forms is possible. The rarity of registration of such forms is associated not only with the low frequency of such cases of infection, but also with the complexity of diagnosing diseases with an atypical clinic. Important for the correct diagnosis are the results of specific laboratory diagnostics and a qualitatively collected epidemiological history. The results of zooparasitological monitoring allow assessing the risk of infection in certain territories. The article provides descriptions of two cases of severe abdominal tularemia, registered in autumn 2021 – winter 2022 in the Republic of Karelia, which has been one of the most disadvantaged regions of Russia in recent years. In the first case, in a 15-year-old boy, the disease began acutely, the main symptoms were high fever, abdominal pain, vomiting, loose stools, foci of skin hyperemia with clear uneven edges without infiltration in the left knee joint and right inguinal region, hepatomegaly, mesoadenitis. In indirect gemagglutination reaction with tularemia diagnosticum on the third day from the onset of the disease antibodies in titer 1:640. Infection probably occurred when eating food during a trip to the forest zone of the city, where infected rodents were previously detected. In the second case, a 17-year-old girl living in a village was diagnosed with a peritonsillar abscess 3 weeks before a sharp rise in temperature, abdominal pain, vomiting and loose stools. Later he developed renal and hepatic insufficiency, polyserositis. The antibodies titer was 1:320 after 3 weeks and 1:2650 after 5 weeks. Infection probably occurred through consumption of rodent-contaminated vegetables.

**Key words:** tularemia, abdominal form, indirect gemagglutination reaction.

## Введение

Возбудитель туляремии имеет несколько механизмов передачи, каждому из которых соответствуют определенные клинические формы заболевания. МКБ-10 включает ульцерогландулярную (язвенно-бубонную), окулогландулярную (офтальмическую), легочную, желудочно-кишечную (абдоминальную), генерализованную формы и туляремию неуточненную. В классификации ВОЗ абдоминальная и генерализованная формы отсутствуют, но выделены гландулярная (бубонная), орофарингеальная (ангинозно-бубонная) и тифоидная формы [1]. Наиболее распространенный на северо-западе России и в соседних странах трансмиссивный механизм передачи возбудителя определяет выраженную сезонность (август – сентябрь) и преобладание язвенно-бубонной формы заболевания [2–5]. Развивающиеся при употреблении контаминированных воды и продуктов формы с поражением верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта регистрируются крайне редко [1], что может объясняться не только низкой частотой реализации фекально-орального механизма передачи возбудителя, но и проблемами диагностики спорадических заболеваний с нетипичной клиникой [2, 6]. Описан ряд вспышек, связанных с употреблением воды или контаминированных ею продуктов в России [6,7], странах Европы, Грузии, Турции [2, 6, 9], в основном, с развитием ангинозно-бубонной формы инфекции. Имеются сообщения о спорадических случаях ангинозно-бубонной форм в Архангельской области и во Франции [10,11]. Такие симптомы, как тошнота, рвота и диарея, для распространенного на территории Европы, в том числе в России, голарктического подвида *Francisella tularensis* менее характерны, чем для неарктического подвида, встречающегося только в Северной Америке [1], однако в Германии с 2002 по 2016 г. зарегистрировано 22 больных туляремией с симптомами лихорадки, диареи, рвоты и болей в абдоминальной области [6], в Швеции во время вспышки в 1988 г. у 14 из 43 пациентов диагностирована тифоидная форма [12]. Инкубационный период при туляремии составляет, как правило, 3–7 дней, редко до 14–21 [1], но описан случай орофарингеальной формы, развившийся через 24 дня от момента заражения [6]. Неправильная или поздняя диагностика нетипичных форм туляремии может вести к выбору неэффективной антибактериальной терапии и развитию затяжных форм заболевания. Описаны случаи, когда пациентов лечили до 2 месяцев и прописывали до 7 курсов различных антибиотиков [10]. Решающее значение при нетипичной клинике и сезонности заболевания имеют качественный сбор эпидемиологического анамнеза и лабораторная диагностика.

Для верификации диагноза туляремии могут использоваться разные методы серологической и молекулярной диагностики. Наиболее эффективны ПЦР и ИФА, но в клинической практике в нашей стране они не используются из-за отсутствия тест-систем [1,13]. Наиболее часто применяется реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), однако для нее не определен диагностический титр. Принятый в качестве диагностического для реакции агглютинации титр 1:100 для оценки РНГА не может быть использован, так как чувствительность этих реакций различна: через 4–6 недель титры антител у больного в РНГА достигают показателей 1 : 10000 – 1 : 20000, а в реакции агглютинации – лишь 1 : 400 – 1 : 800. В сомнительных случаях подтвердить диагноз может нарастание титра сыворотки в 2–4 раза и выше при исследовании пробы, повторно взятой через 7–10 дней [14].

Одним из наиболее неблагоприятных по туляремии регионов РФ с 2016 г. является Республика Карелия [15], где в 2016–2021 гг. зарегистрировано 115 случаев инфекции, что составило 24,5% от всех случаев в стране. Основной клинической формой была язвенно-бубонная легкой или средней тяжести, в отдельных случаях в летнее время регистрировались бубонная и легочная формы. В октябре 2021 г. и феврале 2022 г. диагностировано 2 нетипичных случая тяжелого течения туляремии, описания которых представлены ниже. В обоих случаях диагнозы были поставлены в одном стационаре неинфекционного профиля.

## Случай 1

Мальчик 15 лет заболел 17.10.2021 г., когда появились лихорадка до 38,5°C, слабость и головная боль, 19.10.2021 г. температура повысилась до 39,4°C, появились боли в животе, жидкий стул (двукратно) и очаги гиперемии кожи с четкими неровными краями без инфильтрации в области левого коленного сустава (15\*15 мм) и правой паховой области (13\*10 мм). На следующий день состояние ухудшилось (сохранялась лихорадка до 39,4°C, добавились светобоязнь, боли в мышцах ног, в области шеи при движении, постоянные боли в животе). Рвота повторялась 21.10.2021 г. (дважды) и 23.10.2021 г., стул нормализовался. 21–23.10.2021 г. периодически наблюдалось снижение темпа диуреза с восстановлением на фоне стимуляции лазиксом. При осмотре слизистая ротоглотки в норме; миндалины не увеличены, без налетов; периферические лимфоузлы не увеличены, подвижные, безболезненные. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, болезненный в правой подвздошной, параумбиликальной областях, над лоном, перитонические симптомы отрицательные. Выявлена иктеричность склер, 23.10.2021 г. увеличение размеров

печени и селезенки на 2 см из-под края реберной дуги, 28.10.2021 г. печень и селезенка пальпировались по краю реберной дуги. При ультразвуковом исследовании 20.10.2021 г. выявлен мезаденит (множественные лимфоузлы корня брыжейки в виде конгломерата от 7 до 18 мм, округлой формы, пониженной эхо-плотности с усиленным внутренним кровотоком), гепатомегалия за счёт левой доли. Расщепление чашечно-лоханочной системы слева.

Состояние ребенка оценивалось как тяжелое (токсикоз 1–2 степени). Ребенок находился на стационарном лечении с 19.10.2021 г. по 2.11.2021 г. Антибиотикотерапия проводилась препаратом «Цефеперазон/сульбактам» курсом 10 дней, с 11-го дня – «Ципрофлоксацином». Очаги гиперемии регрессировали без остаточных явлений к 22.10.2021 г. Жалобы на периодические интенсивные боли в животе и шее, лихорадка гектического характера сохранялись до 24.10.2021 г., болезненность живота при пальпации сохранялась до 25.10.2021 г. Нормализация состояния с 29.10.2021 г.

Лабораторная диагностика. В крови выявлены лейкоцитоз  $14,7–17,54 \cdot 10^9$  ст/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы 3–25%, сегментоядерные нейтрофилы 62–81%, лимфоциты 6–14%), СОЭ 17–48 мм/ч, СРБ 310,7–435,6 мг/л. В копрограмме обнаружены лейкоциты в слизи 4–8, эритроциты – 15–20 в поле зрения. Исследования методом ИФА на антитела к возбудителям иерсиниоза, псевдотуберкулеза, дизентерии, сальмонеллеза, сыпного тифа, бруцеллеза, трихинеллеза, вирусу Эпштейна – Бара, цитомегаловирусу и ВИЧ дали отрицательный результат. В РНГА с туляремийным антигеном от 20.10.2021 г. выявлены антитела в титре 1:640. При выписке из стационара рекомендовано повторить исследование через 3 недели, однако врачами амбулаторного звена это не было выполнено.

Эпидемиологический анамнез. Мальчик проживает в благоустроенном многоквартирном доме в г. Петрозаводске. В квартире не было признаков наличия синантропных грызунов. Врачами обращено внимание на содержание в квартире хомяка, но так как высокочувствительный к возбудителю туляремии зверек был здоров, он не рассматривается как источник инфекции. Остальные члены семьи были здоровы, из чего можно предполагать, что заражение произошло вне места проживания. Пациент занимается биатлоном. Тренировки проводятся в лесопарковой зоне района Курган, там же находится помещение для переодевания. В помещении следов грызунов не выявлено, но при обследовании прилегающей территории в апреле 2022 г. поймана домовая мышь. В лесопарковой зоне наличие зараженных возбудителем туляре-

мии грызунов было выявлено в 2016 г., в дальнейшем обследование этой территории не проводилось, но в целом по городу в 2017–2021 гг. 17,5% из 40 исследованных проб оказались положительными, что свидетельствует о наличии на его территории очага инфекции. Мальчик осенью регулярно посещал тренировки, в том числе в форме походов, при приеме пищи во время которых предположительно и могло произойти заражение. К сожалению, ни лечащими врачами, ни специалистами, проводившими эпидемиологическое расследование, не устанавливались даты походов (для определения, укладываются ли они в сроки инкубационного периода).

Первоначально ребенку ставились диагнозы: «Острая кишечная инфекция», «Гастроэнтерит и колит», «Острый живот» (исключалась острая хирургическая патология органов брюшной полости), «Острый мезаденит на фоне инфекционно-аллергического процесса», «Зоонозная инфекция (туляремия, ГЛПС, бруцеллез)». Заключительный диагноз: «Туляремия. Абдоминальная форма, тяжелое течение».

## Случай 2

Девушка 17 лет с 21.01.2022 г. по 27.01.2022 г. находилась на стационарном лечении с диагнозом «Перитонзиллярный абсцесс» (жалобы на высокую температуру и боли в горле). Дважды проводилось вскрытие абсцесса, но данные осмотра и антибиотикотерапию проанализировать не удалось. С 09.02.2022 г. повторно повысилась температура тела до  $39^{\circ}\text{C}$ , появились периодические боли в животе, рвота и жидкий стул. Обратилась за медицинской помощью 09.02.2022 г., по данным УЗИ органов малого таза от 11.02.2022 г. заподозрен заворот яичника справа, в связи с чем была выполнена диагностическая лапаротомия, данных за острую хирургическую патологию не выявлено. Получала цефтриаксон. С 24.02.2022 г. вновь появились жидкий стул, рвота до 2 раз в сутки, с 25.02.2022 г. – лихорадка до  $38^{\circ}\text{C}$ , слабость, головокружение, однократно синкопальное состояние. Госпитализирована 26.02.2022 г. с диагнозом «ОКИ (острый гастроэнтероколит), токсикоз 2 степени, эксикоз 1 степени». В связи с ухудшением состояния (частый жидкий стул, рвота, нарастание асцита) с 28.02.2022 г. лечение проводилось в условиях ИТАР. У пациентки развились почечная и печеночная недостаточность, полисерозит (гидроторакс плевральных полостей с обеих сторон, жидкость в полости перикарда до 8 мм, гидроперитонеум – объем живота до 84 см), коагулопатия, печень на 3 см выходит за край реберной дуги. При УЗИ выявлены диффузные изменения печени, поджелудочной железы, почек, утолщение и уплотнение стенок кишечника. Получала внутривенно «Цефтриаксон» (26.02.2022 г.),

«Цефоперазон» и «Ванкомицин» (с 27.02.2022 г.), «Доксициклин» (с 18.03.2022 г.). На фоне лечения к 04.03.2022 г. нормализовалась температура, исчезла рвота, но сохранялся частый зловонный водянистый с зеленью стул (нормализовался через 3 недели), на руках, бедрах, боковых поверхностях туловища развилась петехиальная сыпь, приобретающая характер сливной, длительно сохранялись признаки полиорганной недостаточности и анемия. Находилась на стационарном лечении до 30.03.2022 г.

Лабораторная диагностика. При анализе крови выявлены лейкоцитоз  $72,4 - 83,310^9$  ст/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево: палочкоядерные нейтрофилы 24–29%, лимфоциты 5–12%, СРБ 113–178,7 мг/л. В РНГА с туляремийным диагностиком выявлены антитела в титре 1:320 от 01.03.2022 г. и 1:2650 от 18.03.2022 г. при отрицательных результатах исследования на маркеры ГЛПС, бруцеллеза, иерсиниоза.

Эпидемиологический анамнез. В январе пациентка находилась у родителей в дер. Мийнола Питкярантского района, в феврале – на учебе в г. Олонец, где проживала в общежитии. В общежитии присутствия грызунов не выявлено. Дома проживала в неблагоустроенном 2-квартирном доме, со слов мамы, в их квартире следов грызунов не обнаруживали, но в соседней квартире грызуны были, что позволяет предположить возможность инфицирования овощей, находившихся на хранении. Зоопаразитологическое обследование территории деревни проводилось в апреле 2022 г., но грызунов в выставленные ловушки поймать не удалось, дом не обследовался, что не позволяет сделать однозначный вывод об эпизоотической ситуации. В целом территория Питкярантского района относится к эндемичным по туляремии, признаки эпизоотической активности выявлялись с 2016 г., у 18,5% из 65 грызунов, выловленных на территории района в 2017–2021 г., обнаружен туляремийный антиген, в 2018 г. зарегистрирован 1 случай туляремии (в другом населенном пункте).

Диагноз при выписке: «Сепсис. Туляремия, абдоминальная форма, тяжелое течение. Полиорганная недостаточность. Коагулопатия потребления. Полисерозит». В ходе лечения ставился диагноз генерализованной формы туляремии, который более соответствует клинике. Возможно, первоначально у пациентки развилась ангинозно-бубонная форма, прогрессирование которой удалось сдержать применением антибиотиков, но из-за их неэффективности произошла диссеминация возбудителя с осложнением в форме полиорганной недостаточности и развития псевдомембранозного колита.

### Заключение

Возможность развития нетипичных тяжелых форм туляремии требует настороженности и тща-

тельного сбора эпиданамнеза со стороны клиницистов, а также разработки и внедрения в практику диагностических систем с высокой чувствительностью и специфичностью.

### Литература

- ВОЗ – WHO Guidelines on Tularemia: Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva: WHO Press. 2007: 1–115.
- Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137–2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
- Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms*. 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
- Демидова, Т.Н. Современная эпидемиологическая ситуация по туляремии в Северо-Западном федеральном округе России / Т.Н. Демидова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 5, № 90. – С. 14–23. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23> /
- Утенкова, Е.О. Туляремия как причина лимфоаденопатий у взрослых и детей / Е.О. Утенкова, Л.В. Опарина, Л.В. Малкова // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 27–31. – DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31
- Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany – A Re-emerging Zoonosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00040>
- Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке : руководство для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский. – М.: Медицина, 2003. – С. 184–214.
- Ковальчук, И.В. К вопросу эпидемических появлений туляремии в Ставропольском крае / И.В. Ковальчук [и др.] // Материалы XI съезда ВНПОЭМП. – М., 2017. – С. 447.
- Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections*. 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
- Титова, Л.В. Туляремия в Архангельской области: клинко-эпидемиологическая характеристика / Л.В. Титова [и др.] // Журн. инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 78–84.
- Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J/, Pelloux I, Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. holarctica DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms*. 2021. Jun 28;9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>.
- Johansson A., Berglund L., Sjostedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases*, 33 (2):267–268. <https://doi.org/>
- Мещерякова, И.С. Туляремия: современная эпидемиология и вакцинопрофилактика (к 80-летию создания первой туляремийной лаборатории в России) / И.С. Мещерякова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 2 (51). – С. 17-22. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
- Эпидемиологический надзор за туляремией : методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2005. – 59 с.
- Кудрявцева, Т.Ю. Генетическое разнообразие семейства Francisellaceae, анализ ситуации по заболеваемости туляремией в Российской Федерации в 2021 г. Прогноз на 2022 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Пробл. особо опасных инф. – 2022. – № 1. – С. 6–14. – <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-6-14>

## References

1. WHO Guidelines on Tularemia. World Health Organization; 2007. p.125 или ВОЗ — WHO Guidelines on Tularemia: Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva: WHO Press. 2007:1 — 115
2. Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137 — 2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
3. Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms.* 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
4. Demidova T.N., Popov V.P., Orlov D.S., Mikhaylova T.V., Meshcheryakova I.S. [The current epidemiological situation with tularemia in the Northwestern Federal District of Russia]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2016; 5(90):14-23 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
5. Utenkova E.O., Oparina L., Malkova L.V. Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults and children. *Journal of Infectology.* 2019; 11 (3): 27-31. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31
6. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany — A Re-emerging Zoonosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00040>
7. Pokrovskiy V.I., Onischenko G.G., Cherkasskiy B.A. *Evolyutsiya infektsionnykh bolezney v XX veke: rukovod. dlya vrachey.* [The Evolution of Infectious Diseases in the 20th Century: A Guide for Physicians]. M.: «Meditsina»; 2003. S.184-214
8. Kovalchuk I.V., Yermakov A.V., Szonov A.V., Solomashenko N.I., Purmak K.A., Maletskaya O.V., Agapitov D. A. On the issue of epidemic occurrences of tularemia in the Stavropol Territory. Materials of the XI Congress of VNPOEMP. — Moscow.- 2017. — S. 447
9. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections.* 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
10. Titova L.V., Samodova O.V., Kriger E.A., Gordienko T.A., Kruglova N.V., Shchepina I.V., Gontova Yu.V. [Tularemia in the Arkhangelsk Region: clinical-epidemiological characteristics]. *Zh. Infektologii.* 2016; 2:78 — 84.
11. Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J/, Pelloux I, Caspar Y., Maurin M. Presence of Francisella tularensis subsp. holarctica DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms.* 2021. Jun 28;9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>.
12. Johansson A., Berglund L., Sjostedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases.* 33 (2):267 — 268. <https://doi.org/10.1086/321825>
13. Meshcheryakova I.S. Tularemia: modern epidemiology and vaccination (on the occasion of the 80th anniversary of the creation of the first tularemia laboratory in Russia). *Epidemiology and vaccination.* 2010.- No. 2 (51).-S.17-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
14. Epidemiological surveillance of tularemia: Guidelines. — M. Federal Center for Hygiene and Epidemiology. — 2005. — 59 s
15. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mocrievich A.N., Kulikalova E.S., Knolin A.V., Mazepa A.V., Tranklievsky D.V., Khranov M.V., Dyatlov I.A. Genetic diversity of the family Francisellaceae, analysis of the situation with regard to the incidence of tularemia in the Russian Federation in 2021. Forecast for 2022. *Probl. Especially dangerous inf.- 2017/-No. 2.-S.13 — 18.* <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-13-18>

*Авторский коллектив:*

*Рубис Людмила Викторовна* — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: + 7-900-458-00-89, e-mail: rublusa@mail.ru

*Екимова Ольга Викторовна* — зоолог Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия; тел.: + 7-953-536-75-80, e-mail: evo-1965@mail.ru

## ХРОНИКА

**7 и 8 февраля 2023 г.** в Санкт-Петербурге состоялась Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально значимые инфекции: лечение, диагностика и профилактика». Это уже третья конференция, организованная для освещения важнейших вопросов вакцинации, профилактических мероприятий и эпидемического надзора, а также улучшения оказания медицинской помощи при лечении, диагностике и профилактике инфекционных заболеваний, в том числе социально значимых.

Организаторами конференции выступили: Министерство здравоохранения Российской Федерации; Федеральное медико-биологическое агентство; Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга; Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням; ООО «Майс Партнер»; ООО «Медицинские конференции».



Отличительной чертой стал подход Оргкомитета конференции к формированию научной программы, в которую были включены не только лекции и доклады ведущих ученых в области инфектологии,

но и выступления практикующих врачей из различных регионов евразийского пространства. Данный подход позволил конференции стать площадкой для конструктивного диалога и обмена клиническим опытом между врачами различных специальностей. Конференция имела большой географический охват. С докладами и специальными лекциями выступили специалисты из Гомеля, Донецка, Иркутска, Кемерово, Минска, Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Омска, Перми, Петрозаводска, Санкт-Петербурга, Саратова, Читы. В рамках научной программы прошли 2 симпозиума, 19 семинаров, прочитаны 8 специальных лекций. Только 7 из 85 лекторов выступили в режиме онлайн.

Процедуру регистрации на мероприятие завершили 2155 специалистов из России и 5 стран ближнего зарубежья (Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан). 352 врача участвовали в конференции очно, а благодаря организации онлайн-трансляции 1773 специалиста смогли посмотреть выступления докладчиков дистанционно. Большую часть аудитории составили врачи-инфекционисты – 30% участников. Специальность «Эпидемиология» указали в качестве основной 22% участников конференции, «Педиатрия» – 20%.



После прохождения экспертизы научной программы в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования (НМФО) Минздрава России (sovetnmo.ru) для повышения квалификации были аккредитованы следующие специальности: аллергология и иммунология; бактериология; вирусология; дерматовенерология; инфекционные болезни; кардиология; клиническая лабораторная диагностика; лечебное дело; общая врачебная практика (семейная медицина); оториноларингология; педиатрия; пульмонология; рентгенология; терапия; фтизиатрия; эпидемиология. При выполнении условий аккредитации участники конференции получали 12 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно), подтверждающих повышение квалификации.

Большой интерес участников конференции вызвали заседания, посвященные вопросам профилактики инфекционных заболеваний, в том числе вакцинопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций.

На одном из центральных заседаний с докладом «Первоочередные цели и задачи вакцинопрофилактики в ближайшей перспективе» выступил председатель оргкомитета конференции Юрий Владимирович Лобзин – главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, главный специалист по инфекционным болезням у детей Федерального медико-биологического агентства, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Санкт-Петербург).



На отдельной секции по COVID-19 были представлены обновленные данные по эпидемической ситуации, а также прошел обмен опытом по амбулаторному и стационарному лечению инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Председателем секции по данной теме выступил Владимир Петрович Чуланов – главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Национального медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, д.м.н., профессор (Москва).

Вопросы вакцинопрофилактики тесно связаны с фундаментальными исследованиями в области иммунологии, поэтому секция «Вакцинопрофилактика и иммунитет» вызвала живой интерес участников конференции. Секцию провели и выступили с докладами Сусанна Михайловна Харит – главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующая научно-исследовательского отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург) и Оксана Анатольевна Стилич – директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор (Москва).



Антибиотики с момента своего открытия и начала массового применения в медицинской практике продолжают оставаться мощным оружием в борьбе с инфекционными агентами. Но, к сожалению, сегодня врачебное сообщество сталкивается с новым вызовом – антибиотикорезистентностью. Это важнейший вопрос был вынесен на обсуждение семинара «Возвращающиеся бактерии и антибиотикорезистентность». Секцию провел и выступил с докладом Сергей Владимирович Сидоренко – руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург).

Респираторные инфекции продолжают занимать центральное место в структуре сезонной заболеваемости населения, и поэтому им было выделено одно из центральных мест в расписании научной программы конференции. Семинар по актуальным респираторным инфекциям провели Елена Александровна Дондурей – главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующая инфекционным боксированным отделением Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, к.м.н., старший научный сотрудник (Санкт-Петербург) и Юлия Борисовна Клюхина – главный внештатный детский специалист – пульмонолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, доцент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н. (Санкт-Петербург).

Со специальной лекцией на тему «От мета-анализа до клинической практики: терапия и профилактика ОРВИ в педиатрической практике. Доказательный подход» выступила Елена Владимировна Эсауленко – главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург).



Интересным для аудитории был и семинар, на котором прошел обмен мнениями между двумя специалистами: инфекционистом и иммунологом. Диалоги и дискуссии между представителями этих врачебных специальностей стали особенно актуальны в период пандемии COVID-19. Тесное продуктивное взаимодействие между ними будет продолжаться, потому что показало свою актуальность и результативность. В диалоге приняли участие Владимир Владимирович Никифоров – главный специалист по инфекционным болезням Федерального медико-биологического агентства, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Академии последипломного образования, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, академик АВН (Москва) и Андрей Евгеньевич Шульженко – заведующий отделением аллергологии и иммунотерапии ГНЦ Института иммунологии, д.м.н., профессор (Москва).



Сборник тезисов (материалы конференции) опубликован в издании «Журнал инфектологии» (2023. Т. 15. № 1. Приложение № 1).

В программу стендовой сессии конференции был включен 31 стендовый доклад. Сессия прошла в интерактивном режиме. Работы демонстрировались в формате видеопрезентации с комментариями авторов, что дало возможность участникам из отдаленных регионов полноценно представить результаты своей научной и клинической работы, а конкурсная комиссия получила возможность более глубоко ознакомиться с работами участников. По итогам работы комиссии были опреде-

лены 3 лучших стендовых доклада. Авторы были награждены памятным дипломами за участие в стендовой сессии конференции: Савицкий Д.В. и др. «Эпидемиологическая характеристика и клиническая картина мультисистемного воспалительного синдрома у детей» (Минск, Беларусь); Козырев Е.А., Никитина Е.В. «Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с внебольничной пневмонией» (Санкт-Петербург, Россия); Козлова О.П. и др. «Особенности инвазивного кандидоза у больных COVID-19» (Санкт-Петербург, Россия).

Подготовила О.В. Че

## ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ПАВЛА ИВАНОВИЧА ОГАРКОВА

25 февраля 2023 г. после тяжелой продолжительной болезни на 68-м году ушел из жизни член редакционной коллегии «Журнала инфектологии», заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Павел Иванович Огарков.

П.И. Огарков родился 23 ноября 1955 г. на ст. Хадабулак Оловянинского района Читинской области. После окончания в 1978 г. с золотой медалью военно-медицинского факультета при Куйбышевском медицинском институте им. Д.И. Ульянова до 1981 г. проходил военную службу на должностях начальника медицинской службы воинской части, а затем врача-специалиста санитарно-эпидемиологического учреждения Прибалтийского военного округа. В 1981 г. поступил в адъюнктуру при кафедре общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии, где под руководством академика В.Д. Белякова подготовил и защитил кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам эпидемиологии и профилактики вирусного гепатита А. После завершения обучения в 1984 г. был назначен преподавателем, затем старшим преподавателем и заместителем начальника, а после защиты докторской диссертации в декабре 1996 г. — начальником кафедры общей и военной эпидемиологии. Докторская диссертация П.И. Огаркова была посвящена проблемам эпидемиологии вирусных гепатитов А, В, С, D, E и их профилактики в ВС РФ. В этом же году ему было присвоено ученое звание профессора, а в 1997 г. он занял пост главного эпидемиолога МО РФ.

За время работы в академии Павел Иванович неоднократно выезжал в служебные командировки для выполнения ответственных заданий командования в сложной эпидемиологической обстановке (г. Ашхабад, космодром Байконур и т.д.), принимал участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 г. и в организации противоэпидемической защиты личного состава объединенной группировки войск в Чеченской Республике в 1995 г., также участвовал в научных мероприятиях за рубежом (Швеция, Дания, Франция, Австралия и др.).

Научные исследования П.И. Огаркова охватывали широкий круг вопросов общей и военной эпидемиологии и были направлены на комплексное изучение эколого-эпидемиологических особенностей актуальных инфекционных и неинфекционных болезней, разработку методов их лабораторной диагностики и научное обоснование



средств и методов профилактики в войсках; совершенствование системы иммуно- и экстренной профилактики инфекционных болезней; совершенствование системы санитарно-эпидемиологического надзора и организации противоэпидемических мероприятий в условиях чрезвычайных ситуаций, локальных войн и вооруженных конфликтов; внедрение новых технологий в обучение курсантов и слушателей. Под его руководством и при личном участии были проведены 2 Всесоюзные и 6 Всероссийских научно-практических конференций, а также 4 съезда военных врачей медико-профилактического профиля.

С 1999 г. Павел Иванович являлся заместителем председателя Санкт-Петербургского отделения, а с 2002 г. — членом правления Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов им. И.И. Мечникова. Он являлся экспертом ВАК при Минобрнауки РФ по медико-профилактическим наукам, членом проблемной учебно-методической комиссии по эпидемиологии Минздравсоцразвития РФ, входил в состав редакционных коллегий рецензируемых научных изданий «Журнал инфектологии» и «Эпидемиология и вакцинопрофилактика». В течение многих лет профессор П.И. Огарков был членом Ученого совета академии, с 1997 по 2016 г. возглавлял проблемную комиссию «Противоэпидемическая защита войск» и междисциплинарную предметно-методическую комиссию профилак-

тических кафедр Военно-медицинской академии. С 2001 по 2014 г. являлся председателем докторского диссертационного совета по 3 специальностям при академии, членом диссертационных советов при НИИЦ (медико-биологической защиты) Государственного научно-исследовательского института военной медицины МО РФ (с 1996 г.) и при Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова (с 2001 г.). Лично и в составе авторских коллективов П.И. Огарковым опубликовано более 600 научных работ, среди которых более 10 монографий, 6 руководств для врачей, 13 учебников и учебных пособий, 24 методических документа. Под его руководством защищено 6 докторских и 16 кандидатских диссертаций.

Научная, педагогическая и организаторская деятельность Павла Ивановича отмечена орденом «За военные заслуги», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени и 17 отечественными и иностранными медалями, а также знаком РАЕН «За заслуги в развитии науки и экономики». Указом Президента РФ в 2012 г. ему было присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации».

Павел Иванович Огарков останется в памяти всех, кто его знал, авторитетным ученым, умелым организатором, опытным педагогом и просто добродушным и отзывчивым человеком. Отпевание прошло в Церкви Петра и Павла, а гражданская панихида и прощание – в клубе Военно-медицинской академии 2 марта 2023 г. На церемониях присутствовали родственники, командование академии, многочисленные коллеги и ученики. В адрес коллектива кафедры общей и военной эпидемиологии поступили многочисленные соболезнования от хорошо знавших Павла Ивановича и скорбящих в связи с его кончиной руководителей научно-исследовательских институтов, ведущих кафедрами эпидемиологии медицинских вузов, коллег и учеников со всей страны. Похоронили Павла Ивановича на Ковалёвском кладбище в пос. Ковалёво Всеволожского района Ленинградской области.

*Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» выражает глубокие и искренние соболезнования семье, родным и близким, коллегам и сослуживцам в связи с кончиной Павла Ивановича Огаркова*

## 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](http://www.translit.ru). Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (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. Подрисуночные 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, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

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 neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

*Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)*

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

*Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)*

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk ]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym 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](mailto:gusevden-70@mail.ru) или на сайт журнала <http://http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).