

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 15 №2, 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

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

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

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

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

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

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

д.м.н. профессор 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. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

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

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

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

академик РАН

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

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

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

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

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

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

член-кор. РАН

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

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

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

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

профессор Прати Д. (Италия)

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

академик РАН

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

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

академик РАН

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

академик РАН

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

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

M.D. professor Babachenko I.V.

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

M.D. Vilmit 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 Kovelonov 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 Ambrozaitis 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; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

- Сигоренко С.В., Лобзин Ю.В., Реннерт В., Никитина Е.В., Цветкова И.А., Агеевец В.А., Мартенс Э.А., Калиногорская О.С., Ардышева А.Т., Баязитова Л.Т., Бикмиева А.В., Болгарова Е.В., Бржозовская Е.А., Веренцова И.В., Гирина А.А., Захарова Ю.А., Илларионова Т.В., Исаева Г.Ш., Климашина А.В., Ковалишена О.В., Козеева Т.Г., Маянский Н.А., Немировченко И.А., Поздеева И.В., Салина В.А., Соколова Н.А., Томрачева Л.В., Тюрин Ю.А., Фельдблюм И.В., Широкова И.Ю., Скрипковская С.М., Александрова А.Е.*
Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины.....6

Обзор

- Тараскина А.Е., Фролова Е.В., Шагдривова О.В., Секретарева О.В., Васильева Н.В.*
Роль иммунного гомеостаза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в развитии инвазивного аспергиллеза легких14
- Прилепская Д.Р., Домонова Э.А.*
Систематический обзор.
Современные представления об инфекции, вызываемой *Betapolyomavirus hominis* 24
- Васильев В.В., Рогозина Н.В., Маркин И.В.*
Современные представления о механизмах развития врожденной цитомегаловирусной инфекции35

Оригинальное исследование

- Сагалова О.И., Агоньева В.С., Зотов С.В., Гусев Д.А., Стребкова Е.А., Гальбрайх Р.Б., Морозов В.Г., Хаертынова И.М., Красильникова И.В., Санникова И.В., Бхагат А., Миленин Д.О., Ефремова А.П.*
Эффективность комбинации глекапревир/пибрентасвир у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 1–6, в рутинной клинической практике в России47
- Михайлов А.О., Сокотун С.А., Плехова Н.Г., Симакова А.И., Бениова С.Н., Петухова С.А., Мачтарева Е.С., Бедарева А.С.*
Клинические проявления астенического синдрома после коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.....60
- Erika Martining Wardani, Riezky Faisal Nugroho, Difran Nobel Bistara, Lono Wijayanti, Siti Nurhasina*
Characteristics, Clinical Manifestations, Length of Hospitalization and Nutritional Status of COVID-19 patients68

CONTENTS

Problem Article

- Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert W., Nikitina E.V., Tsvetkova I.A., Ageevets V.A., Martens E.A., Kalinogorskaya O.S., Ardysheva A.T., Bayazitova L.T., Bikmieva A.V., Bolgarova E.V., Brzhozovska E.A., Verentsova I.V., Girina A.A., Zakharova Yu.A., Illarionova T.V., Isaeva G.Sh., Klimashina A.V., Kovalishena O.V., Kozeeva T.G., Mayansky N.A., Nemirovchenko I.A., Pozdeeva I.V., Salina V.A., Sokolova N.A., Tomracheva L.V., Tyurin Yu.A., Feldblyum I.V., Shirokova I.Yu., Skripkovskaya S.M., Aleksandrova A.E.*
Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction.6

Review

- Taraskina A.E., Frolova E.V., Shadrivova O.V., Sekretareva O.V., Vasilyeva N.V.*
The role of immune homeostasis in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in the development of invasive pulmonary aspergillosis.....14
- Prilepskaya D.R., Domonova E.A.*
A systematic review. Current understanding of the infection caused by *Betapolyomavirus hominis*24
- Vasil'ev V.V., Rogozina N.V., Markin I.V.*
Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development.....35

Original Research

- Sagalova O.I., Adoniev V.S., Zotov S.V., Gusev D.A., Strebkova E.A., Galbraikh R.B., Morozov V.G., Khayertynova I.M., Krasilnikova I.V., Sannikova I.V., Bhagat A., Milenin D.O., Efremova A.P.*
Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV-infection Genotypes 1 to 6 in the real-world settings in Russia (EVEREST study)47
- Mikhailov A.O., Sokotun S.A., Plekhova N.G., Simakova A.I., Beniova S.N., Petukhova S.A., Machtareva E.S., Bedareva A.S.*
Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-260
- Erika Martining Wardani, Riezky Faisal Nugroho, Difran Nobel Bistara, Lono Wijayanti, Siti Nurhasina*
Characteristics, Clinical Manifestations, Length of Hospitalization and Nutritional Status of COVID-19 patients68

Ильинских Е.Н., Филатова Е.Н., Семенова А.В., Буланьков Ю.И., Некрасов В.Н., Минакова Ю.В., Аксёнов С.В., Воронкова О.В., Самойлов К.В., Бужак Н.С. Оценка прогностических факторов для дифференциальной диагностики между моно- и микст-инфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита74

Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Козырев Е.А., Алексеева Л.А. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей84

Кригер Е.А., Самогова О.В., Щепина И.В., Шагров Л.Л., Звездина Ю.М. Гуморальный иммунитет к новой коронавирусной инфекции и уровень витамина D у медицинских работников93

Алексеева Л.А., Скрипченко Н.В., Бессонова Т.В., Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю., Жирков А.А., Железникова Г.Ф., Монахова Н.Е. Диагностическое и прогностическое значение нейронспецифичной енолазы и белка S-100 при вирусных энцефалитах у детей105

Черноземова Е.А., Мекаева Н.В., Архипова Л.И., Федуняк И.П., Пшенай-Северин Е.Д., Басина В.В., Андуреева И.В., Эсауленко Е.В., Погромская М.Н. Особенности клинического течения COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ114

Будникова Е.А., Кубарь О.И., Иозефович О.В., Харит С.М. Изучение процесса формирования доверия к вакцинации у приоритетных контингентов в различных эпидемических ситуациях (социологическое исследование)123

Новикова А.Ф., Кокорев Д.А., Константинов Д.Ю., Попова Л.Л. Влияние противовирусной терапии на снижение риска развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С132

Эпидемиология

Рубис Л.В., Екимова О.В., Сафонова О.С., Чевская В.Е. Сходство и различия характеристик эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза139

История

Перминова Л.А., Малахова Ж.Л., Иванов И.Б., Краснова О.Г., Эберт А.Д., Скобей И.Г., Тарасов А.В. Гарнизонный лазарет «Йорк» Кёнигсберга: история создания и дальнейшего развития инфекционной больницы Калининграда150

Ilyinskikh E.N., Filatova E.N., Semenova A.V., Bulankov Yu.I., Nekrasov V.N., Minakova Yu.V., Axyonov S.V., Voronkova O.V., Samoylov K.V., Buzhak N.S. Assessment of prognostic factors for differential diagnostics between mono- and mixed infection of the febrile form of tick-borne encephalitis74

Orlova E.D., Babachenko I.V., Tian N.S., Kozyrev E.A., Alekseeva L.A. Clinical and laboratory features of viral lower respiratory tract infections in children84

Krieger E.A., Samodova O.V., Schepina I.V., Shagrov L.L., Zvezdina Yu.M. Humoral immunity to new coronavirus infection and vitamin D level in healthcare workers93

Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., Gorelik E.Yu., Skripchenko E.Yu., Zhirkov A.A., Zheleznikova G.F., Monakhova N.E. Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis105

Chernozemova E.A., Mekaeva N.V., Arkhipova L.I., Fedunyak I.P., Pshenay-Severin E.D., Basina V.V., Andreeva I.V., Esaulenko E.V., Pogromskaya M.N. Features of the clinical course of COVID-19 in people living with HIV114

Budnikova E.A., Kubar O.I., Iozefovich O.V., Kharit S.M. The study of the formation processes and signs of the likelihood of vaccination in priority contingents in various epidemic diseases (sociological research)123

Novikova A.F., Kokorev D.A., Konstantinov D.Yu., Popova L.L. Effects of antiviral therapy on reducing the risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C132

Epidemiology

Rubis L.V., Ekimova O.V., Safonova O.S., Chevskaya V.E. Similarities and differences in the characteristics of the epidemical process tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis139

History

Perminova L.A., Malakhova J.L., Ivanov I.B., Krasnova O.G., Ebert A.D., Skobei I.G., Tarasov A.V. Garrison hospital «York» Königsberg: history of creation and further development of the infectious hospital of Kaliningrad150

Клинический случай

*Жданов К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., Миклуш П.И.,
Передельский Е.В., Сидорчук С.Н., Кравчук Ю.А.,
Сигидаев А.С., Дедков В.Г., Конушкалиев А.А.*
Клинический случай тяжелого течения Крымской
геморрагической лихорадки с длительной
персистенцией возбудителя в сочетании
с клещевым боррелиозом156

*Венев Е.В., Лиознов Д.А., Комиссаров А.Б., Фадеев А.В.,
Комиссарова К.С., Ёлшин Н.Д., Гусев Д.А.*
Случай сочетанной инфекции оспы обезьян и вируса
простого герпеса 1 типа162

Краткое сообщение

Цинзерлинг В.А., Суханова Ю.В., Гусев Д.А.
Необычное течение менингококковой инфекции
с летальным исходом (краткое сообщение)165

Некролог

Памяти Клишко Н.Н.167

Хроника

IX Конгресс Евро-Азиатского общества
по инфекционным болезням.....168

Правила для авторов172

Clinical Case

*Zhdanov K.V., Mal'cev O.V., Kozlov K.V., Miklush P.I.,
Peredel'skij E.V., Sidorchuk S.N., Kravchuk Yu.A.,
Sigidaev A.S., Dedkov V.G., Konushkaliev A.A.*
A clinical case of severe Crimean
hemorrhagic fever with prolonged persistence
of the pathogen in combination
with tick-borne borreliosis.....156

*Venev E.V., Lioznov D.A., Komissarov A.B., Fadeev A.V.,
Komissarova K.S., Yolshin N.D., Gusev D.A.*
A case of co-infection of monkeypox and herpes simplex
virus type 1162

Short Message

Zinserling V.A., Sukhanova Yu.V., Gusev D.A.
Unusual course of meningococcal infection with lethal
outcome (brief communication)165

Obituary

In memory of Klimko N.N.167

Chronicle

IX Congress of the Euro-Asian Society
for infectious infections168

Instruction to autor172



ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРОТИПОВОМ СОСТАВЕ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СРЕДИ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПОСЛЕ ВНЕДРЕНИЯ 13-ВАЛЕНТНОЙ ПНЕВМОКОККОВОЙ КОНЪЮГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ

С.В. Сидоренко¹, Ю.В. Лобзин¹, В. Реннерт², Е.В. Никитина¹, И.А. Цветкова¹, В.А. Агеевец¹, Э.А. Мартенс¹, О.С. Калиногорская¹, А.Т. Ардышева³, Л.Т. Баязитова⁴, А.В. Бикмиева⁵, Е.В. Болгарова⁶, Е.А. Бржозовская⁷, И.В. Веренцова⁸, А.А. Гирина⁹, Ю.А. Захарова¹⁰, Т.В. Илларионова¹¹, Г.Ш. Исаева⁴, А.В. Климашина³, О.В. Ковалишена¹¹, Т.Г. Козеева³, Н.А. Маянский⁷, И.А. Немировченко¹¹, И.В. Поздеева⁸, В.А. Салина¹¹, Н.А. Соколова³, Л.В. Томрачева⁹, Ю.А. Тюрин⁴, И.В. Фельдблюм⁵, И.Ю. Широкова¹¹, С.М. Скрипковская¹, А.Е. Александрова¹

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

²Фонд Ростроповича – Вишневецкой и госпиталь университета Джорджтауна, Вашингтон, США

³Пермский клинический центр, Пермь, Россия

⁴Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁵Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

⁶Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вирум», Екатеринбург, Россия

⁷Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁸Областная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

⁹Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

¹⁰Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, Москва, Россия

¹¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction.

S.V. Sidorenko¹, Yu.V. Lobzin¹, W. Rennert², E.V. Nikitina¹, I.A. Tsvetkova¹, V.A. Ageevets¹, E.A. Martens¹, O.S. Kalinogorskaya¹, A.T. Ardysheva³, L.T. Bayazitova⁴, A.V. Bikmieva⁵, E.V. Bolgarova⁶, E.A. Brzhozovska⁷, I.V. Verentsova⁸, A. A. Girina⁹, Yu.A. Zakharova¹⁰, T.V. Illarionova¹¹, G.Sh. Isaeva⁴, A.V. Klimashina³, O.V. Kovalishena¹¹, T.G. Kozeeva³, N.A. Mayansky⁷, I.A. Nemirovchenko¹¹, I.V. Pozdeeva⁸, V.A. Salina¹¹, N.A. Sokolova³, L.V. Tomracheva⁹, Yu.A. Tyurin⁴, I.V. Feldblyum⁵, I.Yu. Shirokova¹¹, S.M. Skripkovskaya¹, A.E. Aleksandrova¹

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

²Foundation of Rostropovich and Vishnevskaya and Georgetown University Hospital, Washington, USA

³Perm Clinical Center, Perm, Russia

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁵Perm State Medical University named after E.A. Vagner, Perm, Russia

⁶Federal Research Institute of Virus Infections «Virom», Yekaterinburg, Russia

⁷Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁸Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

⁹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

¹⁰Federal Scientific Center for Hygiene named after F.F. Erisman, Moscow, Russia

¹¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

В ходе проспективного многоцентрового не интервенционного обсервационного исследования была проведена сравнительная оценка серотиповой структуры пневмококков, циркулирующих среди здоровых детей в возрасте до 5 лет и детей этой же возрастной группы с признаками респираторных инфекций в периоды 2016–2018 гг.

Abstract

During a prospective multicenter non-interventional observational study, a comparative assessment was made of the serotype structure of pneumococci circulating among healthy children under the age of 5 years and children of the same age group with signs of respiratory infections in the periods 2016-2018 and 2020-2022. Data on the serotype

и 2020–2022 гг. Данные о серотиповой структуре пневмококков в период 2016–2018 гг. были получены из наших предыдущих работ. В 2020–2022 гг. в исследование было включено 2066 здоровых детей и 603 ребенка с респираторными инфекциями. *Streptococcus pneumoniae* и их ДНК детектировали в назофарингеальных мазках классическими культуральными и молекулярными методами. Типирование проводили молекулярными методами. На территории Российской Федерации происходят процесс вытеснения из циркуляции пневмококков, относящихся к серотипам, входящим в 13-валентную вакцину, и их замещение невакцинными серотипами. Перед внедрением массовой антипневмококковой вакцинации (до 2015 г.) конъюгированная 13-валентная вакцина обеспечивала на тот момент охват от 66,2% до 92% пневмококков, после начала массовой антипневмококковой вакцинации в период 2016–2018 гг. охват снизился до 57,3%. В период с 2020 по 2022 г. охват составил менее 40%. К основным «невакцинным» серотипам/серогруппам, циркулирующим на территории Российской Федерации, относятся 15AF, 11AD, 23A, 9LN, 16F.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипы, вакцины.

Введение

В настоящее время вакцинация рассматривается как основной путь сдерживания распространения и уменьшения бремени пневмококковых инфекций. Для практического применения в мире и в Российской Федерации доступны вакцины, включающие в качестве иммуногена (протективного антигена) капсульные полисахариды пневмококков в чистом виде, и вакцины, включающие те же полисахариды, но конъюгированные с белком-носителем (пневмококковые конъюгированные вакцины – ПКВ). Конъюгированные вакцины обладают существенно большей иммуногенностью и защитной эффективностью в сравнении с неконъюгированными. Поскольку иммунный ответ на капсульные полисахариды строго специфичен, то для защиты от инфекции, вызываемой определенным серотипом пневмококка, человека необходимо иммунизировать соответствующим полисахаридом. Учитывая значительное антигенное разнообразие капсульных полисахаридов у пневмококков (известно более 100 серотипов) и крайнюю динамичность их популяционной структуры, конструирование эффективной вакцины связано со значительными сложностями.

В настоящее время по технологическим причинам создать вакцину, включающую все серотипы, невозможно. Для выбора полисахаридного состава вакцин используют данные о распространенности и патогенетической значимости отдельных серотипов [1]. Однако массовая антипневмококковая вакцинация конъюгированными вакцинами не только обеспечивает защиту населения от пневмококковых инфекций, но и приводит к вытесне-

нию из циркуляции пневмококков, относящихся к серотипам, входящим в состав применявшейся вакцины, и распространению «невакцинных» серотипов. Международный опыт показывает, что через 8–10 лет после начала применения конъюгированной вакцины возникает необходимость в корректировке ее полисахаридного состава для сохранения эффективности. В Российской Федерации 13-валентная конъюгированная пневмококковая вакцина ПКВ13 была включена в Национальный календарь прививок в 2014 г. Для оценки эффективности вакцинации необходим постоянный мониторинг серотипового состава пневмококков, циркулирующих в популяции. Дети в возрасте до 5 лет – это основной резервуар пневмококков в человеческой популяции и основная группа риска развития как мукозальных, так и инвазивных инфекций. Массовая вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами детей этой возрастной категории обеспечивает как их индивидуальную защиту, так и защиту других возрастных групп за счет формирования популяционного иммунитета [2]. Очевидно, что для оценки эффективности вакцинации и формирования ее стратегии наиболее важна информация о серотиповом составе пневмококков, вызывающих наиболее тяжелые и инвазивные инфекции, однако в реальной практике в Российской Федерации сбор значительного количества «инвазивных» изолятов крайне затруднен. Указанный факт вызывает необходимость использования суррогатных показателей, основным из которых может быть серотиповой состав пневмококков, циркулирующих у здоровых детей и детей с респираторными инфекциями.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotypes, vaccines.

Цель исследования — оценка динамики серотиповой структуры пневмококков, циркулирующих среди здоровых детей в возрасте до 5 лет и детей этой же возрастной группы с признаками респираторных инфекций.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования и пациенты

По дизайну исследование являлось проспективным многоцентровым неинтервенционным observationalным эпидемиологическим. В исследование были включены здоровые дети, посещающие организованные коллективы, и дети с признаками респираторных инфекций.

Критерии включения

1. Здоровые дети в дошкольных образовательных учреждениях (детских садах):

- Возраст: дети в возрасте от 0 до 5 лет 11 мес. 29 дней.
- Информационный листок пациента и форма информированного согласия, подписанные родителем или законным представителем.
- Отсутствие каких-либо признаков инфекционного заболевания.

2. Дети с признаками респираторных инфекций:

- Возраст: дети в возрасте от 0 до 5 лет 11 мес. 29 дней.
- Информационный листок пациента и форма информированного согласия, подписанные родителем или законным представителем.
- Диагнозы «Острая респираторная инфекция», «Острая респираторная вирусная инфекция», «Инфекция верхних дыхательных путей», «Острый средний отит», «Внебольничная пневмония».

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, протокол № 122 от 10 марта 2020 г.

Сбор, транспортировка и хранение биологических образцов

Для получения назофарингеального материала использовали транспортную среду eSwab (Coran, Италия). Хранение пробирки осуществлялось при +4°C ... +8°C, транспортировка в лабораторию в течение не более 48 ч при +4°C ... +8°C. Биологический материал, доставленный в лабораторию в транспортной системе, использован для выделения чистой культуры *S. pneumoniae* культуральным методом, а также для детекции нуклеиновых кислот *S. pneumoniae* и типирования молекулярными методами (выделение ДНК).

Микробиологические методы

Первичный посев биологического материала (тампон из транспортной среды) осуществляли немедленно после его доставки в лабораторию на чашки Петри с кровяным агаром (колумбийский SNA агар с 5% дефибринированной бараньей кровью). Идентификацию *S. pneumoniae* осуществляли на основании культуральных, морфологических свойств, отрицательных результатов каталазного теста, чувствительности к оптохину.

Молекулярные методы

Для молекулярных исследований использовалась жидкость из контейнера транспортной системы (до использования хранилась при -80°C). Выделение ДНК из чистых культур *S. pneumoniae*, а также из транспортной среды осуществлялось с помощью набора для экстракции нуклеиновых кислот AmpliSens DNA-Sorb-B по инструкции производителя. Выделенная ДНК была идентифицирована как ДНК *S. pneumoniae* при положительной ПЦР-реакции на ген *lytA*. Типирование проводилось методом ПЦР в реальном времени и методом капсульного сиквенс-типирования (последний — только для чистых культур пневмококка, серотип которых не удалось определить с помощью ПЦР). Для ПЦР применялись зонды и праймеры согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США [<http://www.cdc.gov/streplab/pcr.html>] (Accessed 02.04.2023)]. Метод капсульного сиквенс-типирования был адаптирован из работы Leung et al. [3].

Методы статистики

Статистическая обработка результатов была выполнена с использованием пакета «Анализ данных» приложения Excel. Степень достоверности различий между распределением серотипов *S. pneumoniae* в исследуемых выборках оценивали при помощи парного двухвыборочного t-теста для средних.

Результаты исследования и обсуждение

В исследование было включено 2066 здоровых детей и 603 ребенка с респираторными инфекциями. У здоровых детей жизнеспособные культуры *S. pneumoniae* были выделены в 29,4% случаев, а ДНК *S. pneumoniae* — в 34,0%. У детей с респираторными инфекциями жизнеспособные культуры *S. pneumoniae* были выделены в 21,4% случаев, а ДНК *S. pneumoniae* — в 25,4%. Результаты типирования жизнеспособных культур пневмококков и ДНК, полученной из тех же назофарингеальных образцов, полностью совпали.

На рисунках 1 и 2 представлены данные о серотиповом составе пневмококков, выделенных в различные временные периоды у здоровых де-

тей и детей с респираторными инфекциями соответственно. Используются данные о серотиповом составе пневмококков в период с 2016 по 2018 г., представленные в наших предыдущих работах [4, 5]. В таблице суммированы данные об охвате конъюгированными вакцинами серотипов пневмококков, выделенных у детей с респираторными инфекциями и здоровых детей в различные временные периоды. По серотиповому составу пневмококков исследованные выборки за указанные периоды достоверно различаются как для здоровых

детей ($t \text{ Stat} = 2,7 > t \text{ Critical two-tail} = 2,0; p < 0,01$), так и для детей с респираторными инфекциями ($t \text{ Stat} = 2,7 > t \text{ Critical two-tail} = 2,0; p < 0,01$).

Анализ приведенных данных выявляет как общие тенденции, так и некоторые особенности в динамике серотипового состава пневмококков, выделяющихся у детей разных групп. К общей тенденции следует отнести снижение охвата серотипов пневмококков конъюгированными вакцинами за счет снижения распространенности «вакцинных» серотипов, входящих в ПКВ13, и рост

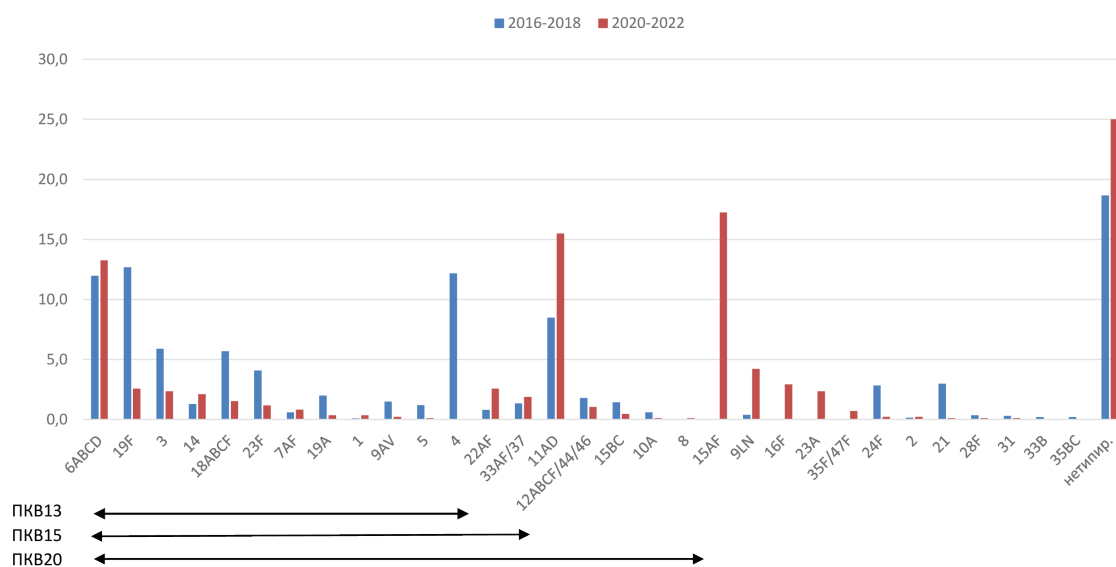


Рис. 1. Серотиповой состав *S. pneumoniae* (% серотипов), выделенных у здоровых детей в различные временные периоды

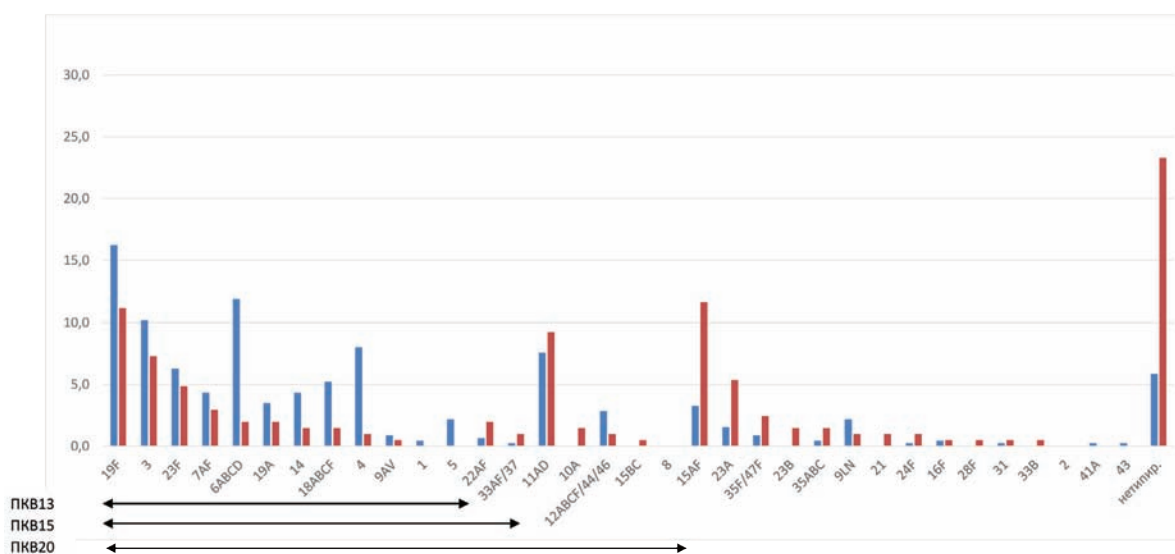


Рис. 2. Серотиповой состав *S. pneumoniae* (% серотипов), выделенных у детей с респираторными инфекциями в различные временные периоды

Таблица

Охват (%) конъюгированными вакцинами серотипов пневмококков, выделенных у детей в различные временные периоды

Вакцина	Категория детей	Временные периоды (годы)	
		2016 – 2018 [4,5]	2020 – 2023
ПКВ13	Дети с респираторными инфекциями	73,4	34,7
	Здоровые дети	59,2	24,8
ПКВ15	Дети с респираторными инфекциями	74,2	37,4
	Здоровые дети	61,4	29,3
ПКВ20	Дети с респираторными инфекциями	84,6	49,5
	Здоровые дети	73,7	46,4

«невакцированных». К общей тенденции также можно отнести большой охват конъюгированными вакцинами пневмококков, выделенных от детей с респираторными инфекциями. Существенной особенностью оказался рост в период 2020 – 2022 гг. серогруппы 6 среди здоровых детей, связанный, в основном, с одним центром. Возможно, рост связан с локальным распространением серотипов 6С и 6D, не входящих в состав ПКВ13. Для выяснения причины роста в настоящее время проводятся дополнительные исследования с целью дифференцировки серотипов внутри серогруппы 6.

Снижение распространенности «вакцинового» серотипа 19F оказалось значительно более выраженным среди здоровых детей в сравнении с детьми с респираторными инфекциями, у которых снижение распространенности серотипа 19F оказалось не столь значительным. Замедленная элиминация из циркуляции серотипа 19F на фоне вакцинации ПКВ13 отмечена и в других исследованиях [6,7]. Среди детей с респираторными инфекциями по сравнению со здоровыми детьми была также отмечена большая распространенность серотипов «вакциновых» серотипов 3, 23F и 7AF. В обеих группах резко снизилась распространенность серотипа 4. Среди «невакцированных» серогрупп/серотипов наибольшее распространение получили 15AF, 11AD, 23A, 9LN, 16F.

Очевидно, что на территории Российской Федерации происходит процесс вытеснения из циркуляции пневмококков, относящихся к серотипам, входящим в 13-валентную вакцину, и их замещение невакцированными серотипами. Перед внедрением массовой антипневмококковой вакцинации (до 2015 г.) конъюгированная 13-ва-

лентная вакцина обеспечивала на тот момент охват от 66,2% до 92% пневмококков [8]. После начала массовой антипневмококковой вакцинации в период 2016 – 2018 гг. охват у здоровых детей снизился до 73,4% и 59,2% у различных категорий детей [4, 5]. Охват резко снизился в период с 2020 по 2022 г. и составил менее 34,7% и 24,8% соответственно.

Таким образом, положительный эффект массовой вакцинации ПКВ13, обеспечивший вытеснение из циркуляции ряда вирулентных серогрупп/серотипов, очевиден. Особо следует подчеркнуть снижение распространенности серотипа 19A, для которого характерен высокий уровень антимикробной резистентности. Однако в обозримой перспективе продолжение массовой иммунизации ПКВ13 может привести к существенному снижению эффективности антипневмококковой вакцинации за счет распространения «невакцированных» серотипов.

Новые вакцины, зарегистрированные в странах Северной Америки и Европейского союза, недостаточно адекватны серотиповому составу пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации. ПКВ15 обеспечивает охват 29,3% и 37,4% изолятов у различных категорий детей соответственно, а ПКВ20 – 46,4% и 49,5%. Некоторые из новых серотипов/серогрупп, актуальных для России (9LN, 15AF, 23A), не входят в состав ни одной из разрабатываемых на Западе вакцин. Возникает также вопрос о целесообразности вакцинации против серотипов, практически вытесненных из циркуляции (1, 5, 9AV).

Таким образом, очевидна необходимость внедрения конъюгированной вакцины, обеспечивающей охват до 80% пневмококков, циркулирующих в Российской Федерации. Недавно была опубликована обзорная работа, в которой была предпринята попытка обосновать серотиповой состав такой вакцины [9]. В состав вакцины авторы предлагают включить полисахариды всех серотипов, входящих в состав ПКВ13, и добавить серотипы 15A, 12F и 22F. Предлагаемый авторами состав конъюгированной вакцины вряд ли можно признать оптимальным, поскольку потенциальный охват серотипов не будет превышать 50%. На серотипы 12F и 22F приходится не более 5%, в то же время включение в состав вакцины актуальных серотипов 11A и 23A не предполагается.

Необходимо отметить, что использовать для обоснования стратегии вакцинации результаты, полученные в данной работе, следует с осторожностью, поскольку они характеризуют серотиповой состав пневмококков, циркулирующих среди здоровых детей и детей с респираторными инфекциями, в этиологии которых роль пневмококков не установлена. В работе не охвачены наиболее актуальные категории – пациенты всех возрастных групп с инвазивными пневмококковыми инфекциями.

В нашей работе также имеется существенное ограничение, связанное с невозможностью на данный момент дифференцировать молекулярными методами серотипы внутри некоторых серогрупп. Речь идет, прежде всего, о «вакцинных» серогруппах 6 и 18, а также о «невакцинных» 11 и 15.

Несмотря на незавершенность ряда разделов исследования, мы сочли целесообразным опубликовать уже полученные результаты для привлечения внимания специалистов в области иммунопрофилактики к проблеме быстрого изменения серотипового состава пневмококков на фоне массовой вакцинации и обоснования настоятельной необходимости расширения исследований по наблюдению за популяционной структурой пневмококков.

Уведомление

Настоящее исследование выполнено в рамках проекта SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) совместно с Фондом Ростроповича-Вишневецкой при финансовой поддержке компании Пфайзер (грант: WI208610).

Конфликт интересов

Авторы подтверждают, что явные и потенциальные конфликты интересов отсутствуют.

Литература

- Hausdorff, W.P.; Bryant, J.; Paradiso, P.R.; Siber, G.R. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 30, 100-121.
- Whitney, C.G.; Farley, M.M.; Hadler, J.; Harrison, L.H.; Bennett, N.M.; Lynfield, R.; Reingold, A.; Cieslak, P.R.; Pilishvili, T.; Jackson, D.; et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348, 1737-1746.
- Leung, M.H.; Bryson, K.; Freystatter, K.; Pichon, B.; Edwards, G.; Charalambous, B.M.; Gillespie, S.H. Sequotyping: serotyping *Streptococcus pneumoniae* by a single PCR sequencing strategy. *J Clin Microbiol* 2012, 50, 2419-2427.
- Sidorenko, S.; Rennert, W.; Lobzin, Y.; Briko, N.; Kozlov, R.; Namazova-Baranova, L.; Tsvetkova, I.; Ageevets, V.; Nikitina, E.; Ardyшева, A.; et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2020, 96, 114914.
- Никитина, Е.В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки / Е.В. Никитина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2021. — № 66. — С. 18–24.
- Downs, S.L.; Olwagen, C.P.; Van Der Merwe, L.; Nzenze, S.; Nunes, M.C.; Madhi, S.A. *Streptococcus pneumoniae* and other bacterial nasopharyngeal colonisation eight years post-introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children. *International Journal of Infectious Diseases* 2023.
- Kim, S.H.; Chung, D.R.; Song, J.-H.; Baek, J.Y.; Thamlikitkul, V.; Wang, H.; Carlos, C.; Ahmad, N.; Arushothy, R.; Tan, S.H.; et al. Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Asia: Emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes. *Vaccine* 2020, 38, 6065-6073.
- Tatochenko, V.; Sidorenko, S.; Namazova-Baranova, L.; Mayanskiy, N.; Kulichenko, T.; Baranov, A.; Lobzin, Y.; Kharit, S.; Kozlov, R.; Andreeva, I.; et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines* 2014, 13, 257-264.
- Трухин, В.П. Анализ серотипового пейзажа пневмококков для определения композиционной модели отечественной пневмококковой конъюгированной вакцины / В.П. Трухин [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2022. — № 22. — С. 124–141.
- Hausdorff, W.P.; Bryant, J.; Paradiso, P.R.; Siber, G.R. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. *Clinical Infectious Diseases* 2000, 30, 100-121.
- Whitney, C.G.; Farley, M.M.; Hadler, J.; Harrison, L.H.; Bennett, N.M.; Lynfield, R.; Reingold, A.; Cieslak, P.R.; Pilishvili, T.; Jackson, D.; et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348, 1737-1746.
- Leung, M.H.; Bryson, K.; Freystatter, K.; Pichon, B.; Edwards, G.; Charalambous, B.M.; Gillespie, S.H. Sequotyping: serotyping *Streptococcus pneumoniae* by a single PCR sequencing strategy. *J Clin Microbiol* 2012, 50, 2419-2427.
- Sidorenko, S.; Rennert, W.; Lobzin, Y.; Briko, N.; Kozlov, R.; Namazova-Baranova, L.; Tsvetkova, I.; Ageevets, V.; Nikitina, E.; Ardyшева, A.; et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2020, 96, 114914.
- Никитина, Е.В. Серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих у детей с респираторными инфекциями, оптимизация молекулярных методов оценки / Е.В. Никитина [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2021. — № 66. — С. 18–24.
- Downs, S.L.; Olwagen, C.P.; Van Der Merwe, L.; Nzenze, S.; Nunes, M.C.; Madhi, S.A. *Streptococcus pneumoniae* and other bacterial nasopharyngeal colonisation eight years post-introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children. *International Journal of Infectious Diseases* 2023.
- Kim, S.H.; Chung, D.R.; Song, J.-H.; Baek, J.Y.; Thamlikitkul, V.; Wang, H.; Carlos, C.; Ahmad, N.; Arushothy, R.; Tan, S.H.; et al. Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Asia: Emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes. *Vaccine* 2020, 38, 6065-6073.
- Tatochenko, V.; Sidorenko, S.; Namazova-Baranova, L.; Mayanskiy, N.; Kulichenko, T.; Baranov, A.; Lobzin, Y.; Kharit, S.; Kozlov, R.; Andreeva, I.; et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Expert Rev Vaccines* 2014, 13, 257-264.
- Трухин В.П.; Evtushenko A.E.; Salimova E.L.; Konon A.D.; Khaitov M.R.; VA, M. Analysis of the serotype landscape of pneumococci to determine the compositional model of the domestic pneumococcal conjugate vaccine. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2022, 22, 124-141. 2022, 22, 124-141 (In Russian).

Авторский коллектив:

Сидоренко Сергей Владимирович — заведующий научно-исследовательским отделом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-963-316-08-08, e-mail: sidorserg@gmail.com

Лобзин Юрий Владимирович — президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812) 234-60-04, e-mail: ylobzin@mail.ru

Реннерт Вольфганг — медицинский директор Фонда Ростроповича — Вишневской и профессор департамента педиатрии госпиталя университета Джорджтауна, доктор медицины, e-mail: +1(202)2581539, wolfgang.P.Rennert@gunet.georgetown.edu

Никитина Екатерина Валерьевна — научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: +7-981-691-47-44, e-mail: caterina.nikitina2010@yandex.ru

Цветкова Ирина Анатольевна — младший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: +7-961-811-58-26, e-mail: i.tsvetik@gmail.com

Агеев Владимир Андреевич — научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: +7-911-951-00-97, e-mail: ageevets@list.ru

Мартенс Эльвира Акрамовна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: +7-981-760-84-99, e-mail: eamartens@yandex.ru

Калиногорская Ольга Серафимовна — научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: +7-911-274-41-68, e-mail: kalinogorskaya@bk.ru

Аргышева Анастасия Тохировна — врач-бактериолог Пермского клинического центра, к.м.н.; тел.: +7-908-268-84-33, e-mail: aardysheva@yandex.ru

Баязитова Лира Табрисовна — доцент кафедры микробиологии Казанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-981-234-19-45, e-mail: bajalt@mail.ru

Бикмиева Алина Валерьевна — доцент кафедры эпидемиологии и гигиены Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: +7-908-266-16-03, e-mail: Polushckina.a@yandex.ru

Болгарова Екатерина Викторовна — научный сотрудник Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Виром»; тел.: +7-912-208-59-02, e-mail: bolgarova.ev@yandex.ru

Бржозовская Екатерина Анатольевна — врач клинической лабораторной диагностики Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н.; тел.: +7-985-177-28-34, e-mail: emmbf@yandex.ru

Веренцова Ирина Викторовна — врач-бактериолог Областной клинической больницы; тел.: +7-908-880-30-02, e-mail: iverentsova@mail.ru

Гирина Асия Ахмедовна — доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-902-914-07-62, e-mail: GirinaAA@okbhmao.ru

Захарова Юлия Александровна — заместитель директора Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана, д.м.н.; тел.: +7-912-643-50-60, e-mail: z.y.alexandrovna@mail.ru

Илларионова Татьяна Владимировна — младший научный сотрудник Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-952-460-45-60, e-mail: tatianaillarionov4@yandex.ru

Исаева Гузель Шавхатовна — заведующая кафедрой микробиологии Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-917-293-77-23, e-mail: guisaeva@rambler.ru

Климашина Алла Вячеславовна — врач-бактериолог Пермского клинического центра, к.м.н.; тел.: +7-908-250-73-04, e-mail: allaklimashina@mail.ru

Ковалишена Ольга Васильевна — директор научно-исследовательского института профилактической медицины Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-608-39-08, e-mail: kovalishena@mail.ru

Козеева Татьяна Геннадьевна — врач-бактериолог Пермского клинического центра, к.м.н.; тел.: +7-919-489-58-39, e-mail: kozeevatg74@mail.ru

Маянский Николай Андреевич — заведующий центром лабораторной диагностики Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-936-976-53-65, e-mail: mayanskiy.nikolay@gmail.com

Немировченко Илья Аркадьевич — врач клинической лабораторной диагностики Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-960-188-86-28, e-mail: Ilua7106@yandex.ru

Поздеева Ирина Витальевна — врач клинической лабораторной диагностики Областной клинической больницы; тел.: +7-922-430-18-74, e-mail: pozdeevaiv@mail.ru

Салина Валентина Александровна — биолог Приволжского исследовательского медицинского университета, PhD; тел.: +7-908-156-73-40, e-mail: tina_salina@mail.ru

Соколова Наталия Владимировна — врач клинической лабораторной диагностики Пермского клинического центра, к.м.н.; тел.: +7-964-195-82-23, e-mail: nata20sokol@mail.ru

Томрачева Людмила Витальевна — старший преподаватель Ханты-Мансийской государственной медицинской академии; тел.: +7-932-402-33-50, e-mail: Ltomracheva@bk.ru

Тюрин Юрий Александрович — ведущий научный сотрудник Казанского государственного медицинского университета, профессор; тел.: +7-903-314-07-02, e-mail: tyurin.yurii@yandex.ru

Фельдблюм Ирина Викторовна — заведующая кафедрой эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера, профессор; тел.: +7-912-885-32-36, e-mail: irinablum@mail.ru

Широкова Ирина Юрьевна — заведующая бактериологической лабораторией Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-904-780-45-11, e-mail: shirokova.i@yandex.ru

Скрипковская Светлана Михайловна — лаборант-исследователь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-962-685-18-42, e-mail: violinelight@gmail.com

Александрова Екатерина Вячеславовна — лаборант-исследователь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-951-722-91-52, e-mail: aleksandrova.biotech@gmail.com



РОЛЬ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) В РАЗВИТИИ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.Е. Тараскина, Е.В. Фролова, О.В. Шадривова, О.В. Секретарева, Н.В. Васильева
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

The role of immune homeostasis in patients with new coronavirus infection (COVID-19) in the development of invasive pulmonary aspergillosis

A.E. Taraskina, E.V. Frolova, O.V. Shadrivova, O.V. Sekretareva, N.V. Vasilyeva
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В последнее время все больше внимания уделяется роли индоламин-2,3-диоксигеназы и арилуглеводородного рецептора в поддержании баланса между иммунной реактивностью и толерантностью при различных инфекционных заболеваниях. Известно, что отличительной чертой COVID-19 является активация иммунновоспалительных путей, которые индуцируют индоламин-2,3-диоксигеназу – ключевой фермент, катализирующий метаболизм триптофана по кинурениновому пути, тем самым изменяя соотношение кинуренина/триптофана в сыворотке крови больных. Важным свойством SARS-CoV-2 является его способность связываться с арилуглеводородным рецептором, что приводит к увеличению внутриклеточной экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы и продукции кинуренина на начальной стадии инфекции. Длительная активация арилуглеводородного рецептора повышает выработку интерлейкина-6, усиливая воспалительное состояние и противодействуя иммунной толерантности на более поздних стадиях COVID-19. В совокупности эти данные указывают на важную роль индоламин-2,3-диоксигеназы и арилуглеводородного рецептора в контроле воспаления у пациентов с COVID-19. Нарушение регуляции иммунного ответа не только ставит под угрозу способность хозяина справиться с SARS-CoV-2, но также может предрасполагать человека к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям. Среди вторичных инфекций, которые возникают у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, COVID-19-ассоциированный инвазивный аспергиллез легких является важной причиной смертности, хотя многие аспекты болезни все еще остаются нерешенными. В данном обзоре представлены современные представления о значении метаболитов триптофана и иммунологических факторов в патогенезе COVID-19 и инвазивного аспергиллеза легких.

Ключевые слова: индоламин-2,3-диоксигеназа, арилуглеводородный рецептор, кинуренин, воспаление, толерантность, COVID-19, инвазивный аспергиллез легких

Abstract

Recently, more attention has been paid to the role of indolamine-2,3-dioxygenase and aryl hydrocarbon receptor in maintaining a balance between immune reactivity and tolerance in various infectious diseases. It is known that the hallmark of COVID-19 is the activation of immuno-inflammatory pathways that induce indoleamine-2,3-dioxygenase, a key enzyme that catalyzes the metabolism of tryptophan along the kynurenine pathway, thereby changing the ratio of kynurenine/tryptophan in the blood serum of patients. An important property of SARS-CoV-2 is its ability to bind to aryl hydrocarbon receptor, which leads to an increase in intracellular expression of indolamine-2,3-dioxygenase and production of kynurenine at the initial stage of infection. Long-term activation of the aryl hydrocarbon receptor increases the production of interleukin-6, enhancing the inflammatory state and counteracting immune tolerance in the later stages of COVID-19. In aggregate, these data point to an important role of indolamine 2,3-dioxygenase and the aryl hydrocarbon receptor in controlling inflammation in patients with COVID-19. Dysregulation of the immune response not only threaten the host's ability to cope with SARS-CoV-2, but can also predispose a person to secondary bacterial and fungal infections. Among the secondary infections that occur in patients with new coronavirus infection, COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis is an important cause of death, although many aspects of the disease still remain unresolved. This review presents the current understanding of the importance of tryptophan metabolites and immunological factors in the pathogenesis of COVID-19 and invasive pulmonary aspergillosis.

Key words: indolamine-2,3-dioxygenase, aryl hydrocarbon receptor, kynurenine, inflammation, tolerance, COVID-19, invasive pulmonary aspergillosis

Введение

Совместная эволюция человека и микроорганизмов лежала в основе формирования иммунной системы человека, которая развила способность различать полезных симбионтов от патогенных микроорганизмов, способствуя их элиминации из организма. Эта тонкая грань функционирования иммунной системы была достигнута путем интеграции двух основных механизмов: резистентности к инфекции и толерантности к собственным комменсалам. Состояние иммунной толерантности обеспечивает поддержание гомеостатического баланса, предотвращает развитие гипервоспалительных реакций, способствующих формированию аутоиммунных и аллергических заболеваний, в то время как индукция противомикробной резистентности направлена на предотвращение инфекции и контроль микробной инвазии [1]. Поддержание иммунного гомеостаза – баланса между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями – является ключевой особенностью в исходе болезни и сохранении здоровья [2].

Критическую роль в поддержании иммунного гомеостаза играют индоламин-2,3-диоксигеназа (indolamine-2,3-dioxygenase (IDO)) – фермент, запускающий катаболизм триптофана (tryptophan (TRP)) по кинурениновому пути, и ариловый углеводородный рецептор (aryl hydrocarbon receptor (AhR)) – транскрипционный фактор (ядерный рецептор), контролирующей активность IDO [3]. Несбалансированный иммунный ответ, обусловленный нарушением синтеза интерферонов (interferon (IFN)) 1 типа на фоне повышенной выработки провоспалительных цитокинов при инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), связывают с активацией оси AhR/IL-6/STAT3/AhR. В свою очередь, подавление развития иммунной толерантности по пути IDO/KYN/AhR приводит к нарушению клиренса вируса и утяжеляет течение COVID-19 [4–7].

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост инфекционных заболеваний, обусловленных микроскопическими грибами, что является важной проблемой здравоохранения [8, 9]. Особую угрозу грибковые инфекции представляют для лиц с гипофункцией иммунной системы [10,11]. Внедрение в практику новых медицинских технологий (трансплантации органов и тканей, высокодозной цитостатической и иммуносупрессивной терапии и пр.), пандемия ВИЧ/СПИД, а затем и COVID-19 привели к увеличению частоты инвазивных микозов. Для пациентов с COVID-19 лидирующее место среди сопутствующих инфекций, вызванных оппортунистическими патогенами, занимают грибковые поражения [12,13]. Наиболее распространенным микозом у пациентов с COVID-19 является ин-

вазивный аспергиллез легких, вызываемый повсеместно встречающимися грибами рода *Aspergillus* [14–16]. Размножаясь бесполом путем, *Aspergillus* spp. высвобождают тысячу конидий (спор) в окружающую среду. У здоровых людей конидии плесневых грибов эффективно элиминируются макрофагами и нейтрофилами. При дисфункциях иммунной системы *Aspergillus* spp. проявляют себя как оппортунистические патогены, в результате чего происходит инвазия грибов в легочную ткань иммунокомпрометированных пациентов [11]. COVID-19-ассоциированный инвазивный аспергиллез легких (COVID-ИА) характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. В ходе многоцентрового ретроспективного исследования установлено, что при развитии сопутствующей аспергиллезной инфекции у больных COVID-19 уровень летальности увеличивается с 36,8% до 71,4% [17].

В настоящее время иммунопатогенез COVID-ИА изучен недостаточно. Предполагают 2 независимых фактора, синергическое действие которых приводит к развитию оппортунистических грибковых инфекций при COVID-19. Прежде всего, это иммуносупрессия, вызванная как действием самого вируса, так и проводимой терапией. Однако в последнее время появляется все больше данных о вкладе индоламин-2,3-диоксигеназы, катаболитов триптофана и AhR в регулирование взаимодействий между компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы, которые участвуют в контроле воспаления и обеспечивают долгосрочную иммунную толерантность [6, 7]. В этом обзоре мы обобщим недавние исследования, описывающие роль иммунного гомеостаза у пациентов с COVID-19 в прогрессировании инфекционного процесса и развитии инвазивного аспергиллеза легких.

Метаболизм триптофана в организме человека

Триптофан (TRP) – незаменимая аминокислота, поступающая в организм человека преимущественно с пищей или как метаболит бактерий-комменсалов толстого кишечника человека. TRP является одной из 20 базовых аминокислот, необходимых для сборки белков, синтезируемых клетками организма. В организме человека катаболизм TRP преимущественно осуществляется по 2 биохимическим путям: метоксииндольному, с образованием нейроактивных метаболитов, таких как серотонин и мелатонин, и кинурениновому, который рассматривается в настоящее время как ключевой элемент регуляции иммунной толерантности. Приблизительно 95% TRP метаболизируется по кинурениновому пути [3].

Два цитозольных фермента, IDO и триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO), ответственны за катаболизм TRP в определенных типах клеток. В то вре-

мя как экспрессия и активность TDO ограничены гепатоцитами, IDO экспрессируется во многих тканях и клетках, в том числе в макрофагах, дендритных и эпителиальных клетках. IDO включает 2 родственных, но разных фермента, кодируемых 2 разными генами, а именно *IDO1* и *IDO2*. В этом обзоре основное внимание будет сосредоточено на *IDO1*. *IDO1* или TDO инициируют катаболизм триптофана путем окисления индольного кольца с образованием N-формилкинурина, который преобразуется в кинуренин (KYN). Дальнейшая деградация KYN может происходить по 3 различным направлениям: с образованием антралиновой кислоты, кинурениновой кислоты и 3-гидроксипутират кинуренина. На следующих стадиях происходит образование 3-гидроксиантралиновой кислоты, преобразующейся в хинолиновую кислоту и пиколиновую кислоту. Несмотря на то, что важную роль в иммунной регуляции имеет ключевой метаболит TRP по кинурениновому пути — KYN, его вторичные метаболиты также обладают биологической активностью и имеют важное значение для поддержания гомеостаза организма человека. N-формилкинурин может быть окислен до никотинамидадениндинуклеотида (НАДФ) — жизненно важного кофактора в производстве энергии, синтезе ДНК и клеточном гомеостазе [3].

Метаболиты TRP выполняют широкий спектр функций в организме человека, но наибольшее внимание исследователей сосредоточено на изучении роли кинуренинового пути в регуляции иммунитета, где *IDO1* отводят важное значение как ферменту, определяющему скорость каскада деградации TRP. Впервые вовлечение *IDO1* в регуляцию иммунного ответа, направленного на элиминацию патогенов, было показано в конце 1970-х гг. В настоящее время достоверно известно, что основная функция производных TRP по кинурениновому пути — контроль иммунного гомеостаза, инициируемый *IDO1* [1, 6, 18].

Механизмы, контролирующие активность *IDO1*

«Классический» механизм синтеза *IDO1* — каскад внутриклеточных реакций, инициируемый связыванием $IFN\gamma$ с соответствующими мембранными рецепторами иммунных клеток. Ген *IDO1* имеет два регуляторных элемента в 5'-фланкирующем регионе, связанных с действием $IFN\gamma$ на клетку, при инициации которых транскрипционными факторами STAT1 α и IRF-1 запускается экспрессия гена и последующая трансляция белка. Стимуляция синтеза *IDO1* может быть также опосредована независимо от $IFN\gamma$ механизмами, например, бактериальными липосахаридами (ЛПС), либо за счет связывания ЛПС с Toll-подобными рецепторами макрофагов и моноцитов человека, в результате чего происхо-

дит активация транскрипционного фактора NF- κ B, сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (mitogen-activated protein kinase (MAPK)) и последующая инициация синтеза *IDO1*, либо активация ЛПС транскрипции *IDO1* при участии провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерлейкин (IL)-6 и IL-1 β) [19].

Одним из доминирующих факторов, контролирующей активность *IDO1*, является AhR, который относится к лиганд-зависимым транскрипционным факторам. AhR контролирует функции большого количества клеток как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа — эпителиальных клеток, дендритных клеток, макрофагов, естественных киллеров (NK), врожденных лимфоидных клеток (ILC), Т-хелперов (Th)17, Th22 и Т-регуляторных (Treg), и играет ключевую роль в восприятии триггеров внешней среды и модуляции экспрессии генов. Классическими лигандами AhR являются синтетические ароматические и полициклические ароматические углеводороды, тетрапирролы, флавоноиды, каротиноиды и дериваты триптофана [1, 20]. AhR регулирует активность *IDO1* по внутриядерному сигнальному пути через активацию транскрипции гена *IDO1* и по сигнальным путям цитозоля, опосредующим как контроль активности фермента, так и протеолиз белка [21, 22].

Внутриядерная сигнальная трансдукция запускается при связывании AhR с лигандами (другими транскрипционными факторами или коактиваторами, регулирующими транскрипцию генов-мишеней), инициируя перемещение AhR из цитозоля в ядро. В ядре AhR связывается с шапероном белка теплового шока 90 (Heat shock protein 90 (HSP-90)) и формирует гетеродимер с ядерным транслокатором AhR белком (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT)). Образованный активный комплекс контролирует экспрессию генов, содержащих в своем регуляторном регионе элемент ксенобиотического ответа (Xenobiotic response elements (XREs)), в том числе *IDO1* и провоспалительных цитокинов, причем AhR-ARNT комплекс может как усиливать, так и ингибировать транскрипцию генов-мишеней [21]. Цитозольные пути молекулярных взаимодействий, контролируемые AhR, более разнообразны. AhR влияет на высвобождение цитозольных тирозинкиназ, которые опосредуют сигналы по MAPK- и mTOR-путям, участвуя в фосфорилировании активного сайта фермента, приводя к инактивации *IDO1* и контролю транскрипции гена *IDO1*. Независимо AhR участвует в протеосомном протеолизе белков, являясь компонентом убиквитинлигазного комплекса. AhR, обладая лигазной активностью, распознает белки для убиквитинирования убиквитин-конъюгирующим ферментом E2. Затем убиквитинированные белки распознаются 26S-протеасомой и деградируют [22].

Роль IDO1 и кинуренина в регуляции иммунной системы

Истощение TRP и последующее образование метаболитов KYN оказывают значительное влияние на иммунитет хозяина. При остром воспалении индукция *IDO1* действует как регулирующая петля обратной связи для предотвращения чрезмерной реакции иммунного ответа. При хронических воспалительных состояниях повышенная активность *IDO1* способна ослабить защитный иммунитет хозяина [4, 6].

Преобладающая гипотеза, объясняющая иммунотолерантный эффект *IDO1*, — создание «триптофанового голода» в локальном тканевом микроокружении. Недостаток TRP активирует фермент серин-треонин киназу (general control non-depressing 2 kinase (GCN2)), который отвечает за фосфорилирование фактора инициации трансляции эукариот 2α (eukaryotic initiation factor (eIF2 α)), нарушая синтез белка: происходит остановка клеточного цикла в G2 фазе, прямая аутофагия и анергия клеток. Таким образом, истощение TRP оказывает цитотоксический и цитостатический эффекты на различные иммунные клетки, в том числе цитотоксические Т-лимфоциты, NK и инвариантные NKT-клетки [3,6].

Синтез *IDO1*, активированный $\text{INF}\gamma$, запускает метаболизм TRP по кинурениновому пути, приводя к накоплению вторичных метаболитов в околкеклеточной среде. KYN активирует AhR как в дендритных клетках, так и в Т-лимфоцитах, что определяет трансформацию Т-эффекторных клеток в Treg-клетки, а также способствует индукции *IDO1*. Treg экспрессируют Foxp3+ и/или продуцируют противовоспалительные цитокины IL-10 и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), подавляя функцию иммунных клеток и иницируя развитие толерантности [6]. Синтез IL-6 макрофагами и простагландина E2 гепатоцитами увеличивает активность *IDO1* и *TDO2*, усиливая кинурениновый путь метаболизма TRP [23]. Таким образом, формируется ось *IDO/KYN/AhR*, поддерживающая состояние иммунной толерантности и регуляцию врожденного и приобретенного иммунного ответа.

COVID-19-ассоциированный аспергиллез легких

Известно, что у ряда больных COVID-19 (9–20%) развиваются тяжелые критические состояния, сопровождающиеся острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью, что нередко приводит к летальному исходу [24]. Развитие тяжелых форм COVID-19 ассоциировано с уклонением вируса от иммунного надзора, последующей неконтролируемой реп-

ликацией в клетках человека и развитием «цитокинового шторма» [4, 25]. Нарушение регуляции иммунного ответа не только ставит под угрозу способность хозяина справиться с вирусной инфекцией, но также увеличивает риск вторичных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, значительно ухудшающих прогноз заболевания [12–14, 26, 27].

В последнее время появляется все больше публикаций, где представлены убедительные доказательства, что COVID-ИА становится дополнительным фактором смертности у больных с тяжелым течением COVID-19. Результаты ретроспективного когортного исследования пациентов с COVID-19, находившихся в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) во Франции, показали, что общая смертность у больных COVID-ИА значительно выше по сравнению с пациентами без грибковой инфекции (71,4% против 36,8%, $p < 0,01$). При этом терапия высокими дозами дексаметазона повышала восприимчивость к грибковой инфекции [17]. Согласно данным исследования Salmanton-García J. et al., проанализировавшим 186 больных COVID-ИА, 97,8% пациентов были госпитализированы в ОРИТ, в том числе у 96,8% развился ОРДС и 94,1% потребовался перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Общая смертность составила 52,2%, при этом в 33,0% случаев была связана с COVID-ИА [28]. Эти данные согласуются с результатами других авторов [29]. Мета-анализ 8 когортных исследований с участием 729 пациентов показал, что развитие COVID-ИА коррелировало с тяжелым течением COVID-19, ранней госпитализацией в ОРИТ и более высокими показателями летальности [30]. В результате многонационального исследования, включившего 20 центров из 9 стран, установлено, что COVID-ИА значительно чаще возникает среди пожилых лиц, пациентов на ИВЛ, больных, получавших тоцилизумаб, и является независимым сильным предиктором смертности в ОРИТ [31]. Все опубликованные результаты исследований свидетельствуют о неспецифичности клинических проявлений и радиологических признаков COVID-ИА, в связи с чем своевременная диагностика COVID-ИА является трудной задачей [15, 17, 29–31]. Однако выявление грибковой суперинфекции имеет большое значение для выбора тактики лечения и является залогом благоприятного исхода COVID-19. Исследование иммунологических механизмов защиты против микромицетов представляет собой актуальное направление в эпоху COVID-19, которое может лечь в основу как персонализированных подходов к профилактике грибковых инфекций, так и разработки новых стратегий лечения микотических осложнений.

Роль метаболизма триптофана в иммуновоспалительном дисбалансе у пациентов с COVID-19 и COVID-ИА

Полагают, что SARS-CoV-2 и грибы рода *Aspergillus* могут действовать как взаимосоиливающие факторы при прогрессировании тяжести новой коронавирусной инфекции [14, 26, 27]. Однако особенности патогенеза COVID-19 и ассоциированной с ним аспергиллезной инфекцией недостаточно изучены.

Считается, что система IFN I типа играет решающую роль в ограничении распространения вирусной инфекции. Вирусы стимулируют экспрессию IFN I и его связывание с рецептором IFN- α/β (IFNAR), тем самым иницируя сигнальный каскад янус-киназы (JAK), преобразователей сигналов и активаторов транскрипции (STAT). Последующая активация IFN-стимулированных генов (ISG) предотвращает репликацию вирусов и поддерживает врожденный противовирусный ответ хозяина. Биохимические и иммунологические особенности воспаления, связанного с COVID-19, по сравнению с другими респираторными вирусами, представлены в нескольких недавних обзорах [25, 32]. Авторы подчеркнули, что, в отличие от обычных вирусных инфекций, SARS-CoV-2 препятствует выработке IFN I за счет снижения экспрессии ISG. Следовательно, при COVID-19 синтез IFN I уникальным образом подавляется в инфицированных клетках

дыхательных путей, что играет важную роль в уклонении вируса от врожденного иммунного ответа в течение первой недели от момента заражения. Репликация вируса в эпителиальных клетках привлекает фагоциты в легочную паренхиму. Моноциты и макрофаги высвобождают провоспалительные цитокины, что может приводить к развитию все более интенсивного и распространенного воспаления и так называемого «цитокинового шторма» [33, 34]. Высокие уровни цитокинов и хемокинов, таких как IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и TNF α , активируют IDO1 – фермент, трансформирующий TRP в KYN. Как уже упоминалось, снижение концентрации TRP запускает апоптоз Т-клеток, а повышение уровня KYN оказывает иммунодепрессивное действие, поскольку приводит к AhR-опосредованной дифференцировке Treg-клеток [3, 6].

В соответствии с последними данными SARS-CoV-2 способен непосредственно активировать AhR без участия IDO1 [6, 35]. AhR связывается с элементами XREs в промоторе гена IL-6, таким образом запуская эндогенную продукцию IL-6 и усиливая воспалительный ответ (рис.).

Взаимодействие IL-6 с рецептором IL-6R приводит к активации STAT3, который связывается с промоторами генов AhR и IDO1, тем самым обеспечивая их экспрессию [36]. В цитоплазме IDO1 катализирует образование KYN, который, в свою очередь, активирует AhR, связываясь с промотором гена AhR.

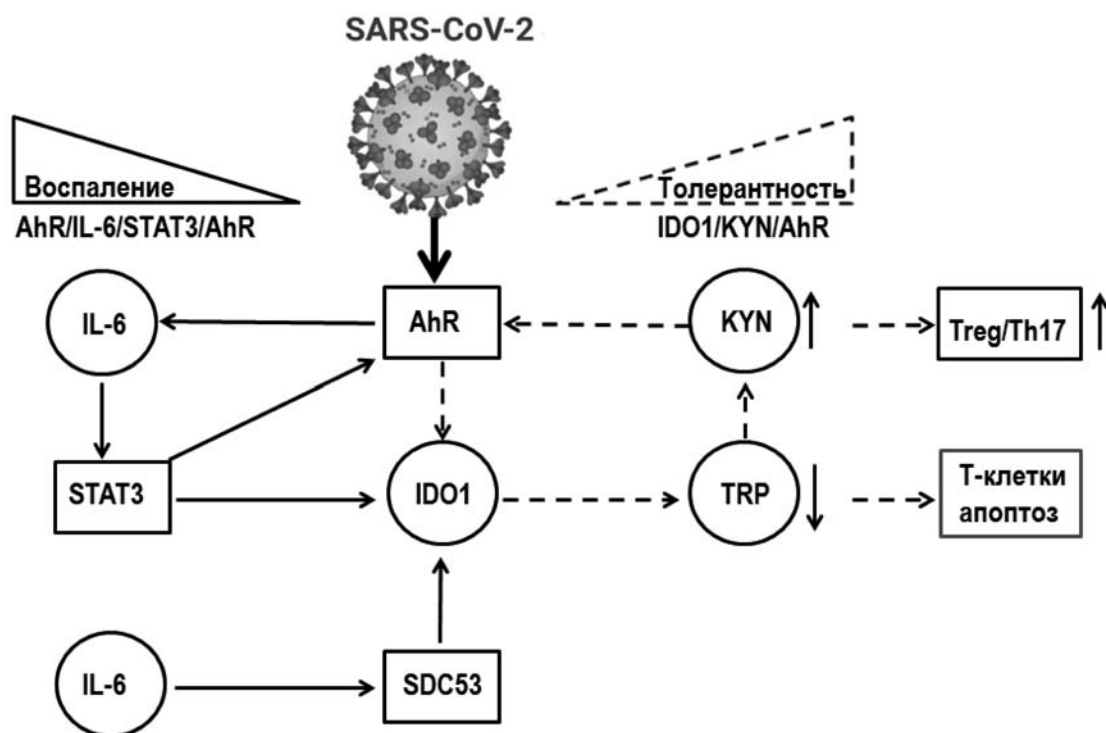


Рис. Значение арилуглевородного рецептора и индоламин-2,3-диоксигеназы в патогенезе COVID-19

Таким образом, ось IDO/KYN/AhR на ранних стадиях инфекции должна обеспечивать своевременное завершение иммунного ответа [1, 6]. Однако длительная активация AhR запускает провоспалительную петлю, которая поддерживает эндогенную продукцию IL-6. На более поздней стадии инфекционного процесса высокие уровни IL-6 способствуют активации супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (SOCS3) в дендритных клетках. В условиях воспаления IDO1 подвергается протеасомной деградации путем ассоциации с SOCS3 через фосфорилирование по тирозину ITIM, присутствующему в домене IDO1, отличном от домена, опосредующего его ферментативную функцию. SOCS3 обладает доменом гомологии SH2 (Src Homology 2 (SH2), связывающим фосфотирозинсодержащие пептиды, и боксом SOCS, который задействует комплекс убиквитинлигазы E3 и нацеливается на несколько сигнальных белков разной природы для убиквитинирования и протеасомной деградации [37]. Наряду с этим, STAT3 поддерживает экспрессию AhR, который, в свою очередь, стимулирует синтез IL-6, тем самым создавая самоподдерживающуюся воспалительную петлю [6, 23]. Увеличение IL-6 постепенно вовлекает другие внутриклеточные сигнальные пути, в том числе тот, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB, провоспалительное влияние которого постепенно возрастает, играя существенную роль в «цитокиновом шторме». Эти процессы противодействуют IDO-зависимой толерантности и способствуют возникновению воспалительной среды. Было высказано предположение, что на начальной стадии инфекции, опосредованной SARS-CoV-2, активация AhR в основном вызвана повышенным уровнем его агониста KYN. Эта фаза непродолжительна и совпадает с созданием иммунотолерантной среды. Резкое повышение синтеза IL-6 во время «цитокинового шторма» стимулирует SOCS3-опосредованную инактивацию IDO1, снижение KYN и ухудшение состояния иммунотолерантности [23, 37].

Таким образом, наблюдается картина иммунной недостаточности в сочетании с гипертоспалением. В этом отношении является привлекательной концепция, что «активация AhR может подавлять иммунные процессы» вследствие индукции дифференцировки Th17 и подавления развития Treg, что приводит к неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-21 [38, 39]. Это подтверждается рядом клинических исследований. Так, у больных COVID-19 с выраженной легочной недостаточностью установлена высокая экспрессия провоспалительных цитокинов, несмотря на снижение уровней IFN I типа [40]. В другой работе установлено, что уменьшение числа CD4⁺T-хелперов, CD8⁺цитотоксических T-лимфоцитов, Treg и возникающий в результа-

те «цитокиновый шторм» лишили пациентов с COVID-19 контроля над деструктивным иммунным ответом и привели к летальному исходу [41]. Фактически все эти изменения более выражены при тяжелом течении инфекции SARS-CoV-2, чем при легкой форме заболевания. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлено увеличение числа Th17 на фоне снижения количества Treg. Происходит инфильтрация Th17 в очаг инфекции, что приводит к диффузному поражению легких [42]. Таким образом, нарушение соотношения Treg/Th17 при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является серьезным иммунологическим нарушением, способствующим «цитокиновому шторму» и тяжелой полиорганной недостаточности.

Нарушение регуляции иммунного ответа при тяжелой форме COVID-19 не только влияет на клиническое ухудшение состояния пациентов, но и модулирует восприимчивость к вторичным инфекциям, нарушая противогрибковую защиту хозяина и повышая риск развития аспергиллезной инфекции [26, 27]. Изучение противогрибковых механизмов хозяина, потенциально разрушаемых дисрегуляцией иммунного ответа, может быть проведено на нескольких уровнях, включая растворимые медиаторы и иммунные клетки. Ранее сообщалось, что регуляция гомеостаза по оси IDO/KYN/AhR чрезвычайно важна для предотвращения инвазивного аспергиллеза легких [43]. В экспериментальных исследованиях установлено, что у мышей с преимущественной дифференцировкой T-лимфоцитов в Th17 повышена активность нейтрофилов и усилена инвазия *A. fumigatus* в легочную ткань [44]. Напротив, усиление активности IDO1, оцениваемого по повышению уровня KYN, при заражении экспериментальных животных *A. fumigatus* способствовало эрадикации грибковых патогенов и подавляло иммунное воспаление, которое могло приводить к повреждению тканей. Механизм развития иммунотолерантности был связан с активацией AhR метаболитами IDO1, последующей экспансией периферических Treg, обладающих противовоспалительными свойствами за счет ограничения развития Th17 [45]. На другой модели грибковой инфекции у мышей с дефицитом IDO1 выявлено усиление поражения легких *Paracoccidioides brasiliensis*, связанное с уменьшением числа Treg и снижением экспрессии AhR [46]. У мышей с хронической гранулематозной болезнью дефект НАДФН-оксидазы ответственен за снижение выработки реакционноспособных форм кислорода, необходимых для активации IDO1. Это приводит к нарушению метаболизма TRP по кинурениновому пути и, как следствие, к избыточной продукции IL-17, нарушению функции Treg и гипертоспалению [47]. Таким образом, нарушение катаболизма TRP, приводящее к повышенной

активности Th17, может объяснить взаимосвязь между грибковой инфекцией и хроническим воспалением. Однако клинические исследования, посвященные данной проблеме, немногочисленны. В недавней работе установлено нарушение хемотаксиса и окислительного взрыва нейтрофилов у больных COVID-19 по сравнению с пациентами без аспергиллезной инфекции [48]. В этом контексте становится понятной необходимость дальнейшего изучения влияния активности *IDO1* на клетки врожденного и адаптивного иммунного ответа у больных с сочетанными инфекционными заболеваниями.

Значение оценки соотношения триптофана и кинуренина у пациентов с COVID-19

Активация метаболизма TRP по кинурениновому пути у пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 была установлена в недавних исследованиях. Считается, что соотношение KYN/TRP в сыворотке/плазме крови является маркером активности IDO. В работе T. Thomas et al. установлено снижение уровней TRP, серотонина, индолипирувата, 3-гидроксикинуренина и антрапиновой кислоты и повышение содержания KYN, кинуреновой кислоты, никотиновой кислоты и пиколиновой кислоты у больных COVID-19, что в большинстве случаев коррелировало с уровнями IL-6 [49]. L. Lionetto et al. показали, что самые высокие значения соотношения KYN/TRP выявлены у SARS-CoV-2-положительных пациентов с тяжелой лимфоцитопенией. У пациентов с летальным исходом и больных, находящихся в ОРИТ более 3 недель, наблюдались значительно более высокие соотношения KYN/TRP по сравнению с пациентами, не нуждавшимися в интенсивной терапии [50]. Аналогичные данные сообщались в других публикациях [51,52], а также были подтверждены результатами мета-анализа 14 работ, в которых сравнивались показатели TRP и катаболитов TRP у пациентов с COVID-19 и больных с отрицательным результатом на SARS-CoV-2. Было сделано заключение, что у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой значительно повышено соотношение KYN/TRP и снижен уровень TRP. Наиболее существенные отличия были характерны для больных с тяжелой/критической формой COVID-19 [14]. В недавнем исследовании установлено, что KYN является потенциально полезным маркером для прогнозирования возникновения и особенностей течения постковидного синдрома [53]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболиты TRP по кинурениновому пути непосредственно связаны со степенью воспаления, обусловленного инфекцией SARS-CoV2, и следовательно, могут представлять собой ценные биомаркеры как для прогнозирования исхода

COVID-19, так и для назначения соответствующего терапевтического вмешательства. Необходимо отметить, что на данный момент в доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению особенностей метаболизма TRP по кинурениновому пути и значению катаболитов TRP в развитии заболевания у больных COVID-19.

Заключение

В настоящее время изучение адаптивного иммунного ответа и механизмов иммунной толерантности рассматривается как одно из перспективных направлений иммунологии инфекционных заболеваний. Предполагается, что SARS-CoV-2 при легком или субклиническом течении заболевания активирует путь IDO/KYN/AhR, препятствующий развитию гипертрофического иммунного ответа, в то время как при тяжелых формах COVID-19 активируется воспалительная петля AhR/IL-6/STAT3/AhR, поддерживающая хронический воспалительный процесс, что, вероятно, способствует присоединению оппортунистических инфекций. Необходимо дальнейшее исследование роли IDO и AhR в патогенезе COVID-19 и вторичных инфекций, таких как COVID-19. Избирательное воздействие на метаболические и иммунологические пути, нарушенные у пациентов с COVID-19, может быть перспективным методом восстановления защитного иммунного ответа и снижения восприимчивости к грибковой инфекции. Изучение иммунологических показателей, наряду с измерением соотношения KYN/TRP и клинических параметров, имеет важное значение для выявления ранних нарушений иммунных механизмов и своевременного терапевтического вмешательства. Подбор новых терапевтических мишеней коррекции иммунного ответа может стать основой превентивных подходов как контроля воспаления при тяжелой вирусной пневмонии, так и разработки новых стратегий лечения микотических осложнений.

Литература

1. Zelante T, Iannitti RG, Fallarino F, et al. Tryptophan feeding of the IDO1-AhR axis in host-microbial symbiosis. *Front Immunol.* 2014 Dec 15;5:640.
2. Булгакова, С.В. Иммунный гомеостаз. Новая роль микро- и макроэлементов, здоровый микробиоты / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. — 2020. — Т. 6, № 10. — С. 206–233.
3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017 Mar 15; 10:1178646917691938
4. Engin AB, Engin ED, Engin A. The effect of environmental pollution on immune evasion checkpoint of SARS-CoV-2. *Environmental toxicology and pharmacology.* 2021 Jan; 81: 103520.
5. Anderson G, Carbone A, Mazzocchi G. Tryptophan Metabolites and Aryl Hydrocarbon Receptor in Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 5; 22(4):1597.

6. Guarnieri T. Hypothesis: Emerging Roles for Aryl Hydrocarbon Receptor in rechestrating CoV-2-Related Inflammation. *Cells*. 2022 Feb 13; 11(4):648.
7. Almulla AF, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022 Jul 15; 22(1):615.
8. Климко, Н.Н. Распространенность тяжелых и хронических микотических заболеваний в российской федерации по модели life program / Н.Н. Климко, Я.И. Козлова, С.Н. Хостелиди, О.В. Шадривова // Проблемы медицинской микологии. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 3–8.
9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2021 Jun; 35(2):415-434.
10. Шадривова, О.В. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза / О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, А.Е. Тараскина, Н.Н. Климко // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 47–54.
11. Gu X, Hua YH, Zhang YD, et al. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, Host Defense Mechanisms, and the Development of AFMP4 Antigen as a Vaccine. *Pol J Microbiol*. 2021 Mar; 70(1):3-11.
12. Musuuzs JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 May 6; 16(5):e0251170.
13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27(1):83-88.
14. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoohi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med*. 2022 Aug; 22(3):327-346.
15. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. *J Fungi (Basel)*. 2021 Dec 10; 7(12):1059.
16. Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез при тяжёлых респираторных вирусных инфекциях (гриппе и COVID-19) / Н.Н. Климко, О.В. Шадривова // Журнал инфектологии. — 2021. — Т.13, № 4. — С. 14–24.
17. Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec 13; 27(5):790.e1–5.
18. Mándi, Y.; Vécsei, L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna)*. 2012 Feb; 119(2):197-209.
19. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, et al. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:391984.
20. Zhou L. Ahr function in lymphocytes: emerging concepts. *Trends Immunol*. 2016 Jan; 37(1):17-31.
21. Pallotta MT, Fallarino F, Matino D, et al. AhR-mediated, non-genomic of IDO1 function. *Front Immunol*. 2014 Oct 15; 5:497.
22. Jaronen M, Quintana FJ. Immunological relevance of the coevolution of IDO1 and AhR. *Front Immunol*. 2014 Oct 20; 5:521.
23. Guarnieri T; Abruzzo PM, Bolotta A. More than a cell biosensor: Aryl hydrocarbon receptor at the intersection of physiology and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Jun 1; 318(6):C1078-C1082.
24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720.
25. Глазанова, Т.В. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова // Журнал инфектологии. — 2022. — Т.14, № 4. — С.26–37.
26. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin. *Vaccines (Basel)*. 2020 Dec 1; 8(4):713.
27. Salazar F, Bignell E, Brown GD, et al. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Jan 19; 35(1):e0009421.
28. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, march-august 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(4):1077–1086.
29. Er B, Er AG, Gülmez D et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses*. 2022 Jul; 65(7):724-732.
30. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022 Feb; 50(1):43-56.
31. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR et al. ECMM-CAPA Study Group. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28(4):580-587.
32. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28; 181(5):1036-1045.e9.
33. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021 Jan 12; 11(1):91.
34. Russo A, Morrone HL, Rotundo S, et al. Cytokine Profile of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Severe COVID-19 and Possible Therapeutic Targets. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 1; 12(6):1364.
35. Grunewald ME, Shaban MG, Mackin SR, et al. Murine coronavirus infection activates the aryl hydrocarbon receptor in an indoleamine 2,3-dioxygenase-independent manner, contributing to cytokine modulation and proviral TCDD-inducible-PARP expression. *J of Virology*. 2020; 94(3): e01743-19.
36. Hollingshead BD, Beischlag TV, Dinatale BC, et al. Inflammatory Signaling and Aryl Hydrocarbon Receptor Mediate Synergistic Induction of Interleukin 6 in MCF-7 Cells. *Cancer Res*. 2008 May 15; 68(10):3609-17.
37. Orabona C, Pallotta MT, Volpi C, et al. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 30; 105(52):20828-33.
38. Kerkvliet N, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. T Lymphocytes Are Direct, Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)-Dependent Targets of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): AhR Expression in Both CD4+ and CD8+ T Cells Is Necessary for Full Suppression of a Cytotoxic T Lymphocyte Response by TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Dec 1; 185(2):146-52.
39. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Oct 1; 12(7):1545-1553.
40. Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease disease 2019. *Jan*; 130: 2620–2629.
41. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection -associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 30; 10:364.
42. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol*. 2021 Apr; 236(4):2829-2839.

43. Choera T, Zelante T, Romani L, Keller NP. A Multifaceted Role of Tryptophan Metabolism and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in *Aspergillus fumigatus*-Host Interactions. *Front Immunol.* 2018 Jan 22; 8:1996.

44. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol.* 2007 Oct; 37(10):2695-706.

45. Montagnoli C, Fallarino F, Gaziano R, et al. Immunity and tolerance to *Aspergillus* involve functionally distinct regulatory T cells and tryptophan catabolism. *J Immunol.* 2006 Feb 1; 176(3):1712-23.

46. de Araújo EF, Loures FV, Preite NW, et al. Ligands Modulate the Differentiation of Innate Lymphoid Cells and T Helper Cell Subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection. *Front Immunol.* 2021 Apr 16; 12:630938.

47. Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature.* 2008 Jan 10; 451(7175):211-5.

48. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med.* 2022 Aug; 22:2213-2600.

49. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al., COVID-19 infection results in alterations of the kynurenine pathway and fatty acid metabolism that correlate with IL-6 levels and renal status. *medRxiv [Preprint].* 2020 May; 16:2020.05.14.20102491.

50. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Mar; 1867(3):166042.

51. Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, et al. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta.* 2022 Jan; 525:29-33.

52. Cihan M, Doğan Ö, Ceran Serdar C, et al. Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal.* 2022 Mar; 36(3):e24257.

53. Bizjak DA, Stangl M, Börner N, et al. Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol.* 2022 Sep; 13:1004545.

References

1. Zelante T, Iannitti RG, Fallarino F, et al. Tryptophan feeding of the IDO1-AhR axis in host-microbial symbiosis. *Front Immunol.* 2014 Dec 15; 5:640.

2. Bulgakova S.V., Romanchuk N.P. // *Bulleten' nauki i praktiki.* — 2020. — T. 6, № 10. — S. 206 — 233.

3. Badawy AA. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects. *Int J Tryptophan Res.* 2017 Mar 15; 10:1178646917691938

4. Engin AB, Engin ED, Engin A. The effect of environmental pollution on immune evasion checkpoint of SARS-CoV-2. *Environmental toxicology and pharmacology.* 2021 Jan; 81: 103520.

5. Anderson G, Carbone A, Mazzocchi G. Tryptophan Metabolites and Aryl Hydrocarbon Receptor in Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 5; 22(4):1597.

6. Guarnieri T. Hypothesis: Emerging Roles for Aryl Hydrocarbon Receptor in orchestrating CoV-2-Related Inflammation. *Cells.* 2022 Feb 13; 11(4):648.

7. Almulla AF, Supasitthumrong T, Tunvirachaisakul C, et al. The tryptophan catabolite or kynurenine pathway in COVID-19 and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Jul 15; 22(1):615.

8. Klimko N.N., Kozlova Ja.I., Hostelidi S.N., Shadrivova O.V. // *Problemy medicinskoj mikologii.* — 2014. — T. 16, № 1. — S. 3 — 8. Klimko N.N., Kozlova Ja.I., Hostelidi S.N., Shadrivova O.V. // *Problemy medicinskoj mikologii.* — 2014. — T. 16, № 1. — S. 3 — 8.

9. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Jun; 35(2):415-434.

10. Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N. // *Zhurnal infektologii.* — 2017. — T. 9, № 1. — S. 47 — 54.

11. Gu X, Hua YH, Zhang YD, et al. The Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, Host Defense Mechanisms, and the Development of AFMP4 Antigen as a Vaccine. *Pol J Microbiol.* 2021 Mar; 70(1):3-11.

12. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May 6; 16(5):e0251170.

13. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan; 27(1):83-88.

14. Abdoli A, Falahi S, Kenarkoobi A. COVID-19-associated opportunistic infections: a snapshot on the current reports. *Clin Exp Med.* 2022 Aug; 22(3):327-346.

15. Shadrivova O, Gusev D, Vashukova M, Lobzin D, et al. COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Russia. *J Fungi (Basel).* 2021 Dec 10; 7(12):1059.

16. Klimko N.N., Shadrivova O.V. // *Zhurnal infektologii.* — 2021. — T.13, №4. — S.14 — 24.

17. Dellière S, Dudoignon E, Fodil S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec 13; 27(5):790.e1 — 5.

18. Mándi, Y.; Vécsei, L. The kynurenine system and immunoregulation. *J Neural Transm (Vienna).* 2012 Feb; 119(2):197-209.

19. Murakami Y, Hoshi M, Imamura Y, et al. Remarkable role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolites in infectious diseases: potential role in macrophage-mediated inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013:391984.

20. Zhou L. Ahr function in lymphocytes: emerging concepts. *Trends Immunol.* 2016 Jan; 37(1):17-31.

21. Pallotta MT, Fallarino F, Matino D, et al. AhR-mediated, non-genomic of IDO1 function. *Front Immunol.* 2014 Oct 15; 5:497.

22. Jaronen M, Quintana FJ. Immunological relevance of the coevolution of IDO1 and AhR. *Front Immunol.* 2014 Oct 20; 5:521.

23. Guarnieri T; Abruzzo PM, Bolotta A. More than a cell biosensor: Aryl hydrocarbon receptor at the intersection of physiology and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020 Jun 1; 318(6):C1078-C1082.

24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18):1708-1720.

25. Glazanova T.V., Shilova E.R. // *Zhurnal infektologii.* — 2022. — T.14, №4. — S.26 — 37.

26. Costantini C, van de Veerdonk FL, Romani L. Covid-19-Associated Pulmonary Aspergillosis: The Other Side of the Coin. *Vaccines (Basel).* 2020 Dec 1; 8(4):713.

27. Salazar F, Bignell E, Brown GD, et al. Pathogenesis of Respiratory Viral and Fungal Coinfections. *Clin Microbiol Rev.* 2022 Jan 19; 35(1):e0009421.

28. Salmanton-García J, Sprute R, Stemler J et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, march-august 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4):1077 — 1086.

29. Er B, Er AG, Gülmez D et al. A screening study for COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients during the third wave of the pandemic. *Mycoses.* 2022 Jul; 65(7):724-732.

30. Chong WH, Saha BK, Neu KP. Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2022 Feb; 50(1):43-56.
31. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR et al. ECMM-CAPA Study Group. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients—a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr; 28(4):580-587.
32. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28; 181(5):1036-1045.e9.
33. Pum A, Ennemoser M, Adage T, Kungl AJ. Cytokines and Chemokines in SARS-CoV-2 Infections—Therapeutic Strategies Targeting Cytokine Storm. *Biomolecules*. 2021 Jan 12; 11(1):91.
34. Russo A, Morrone HL, Rotundo S, et al. Cytokine Profile of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Severe COVID-19 and Possible Therapeutic Targets. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 1; 12(6):1364.
35. Grunewald ME, Shaban MG, Mackin SR, et al. Murine coronavirus infection activates the aryl hydrocarbon receptor in an indoleamine 2,3-dioxygenase-independent manner, contributing to cytokine modulation and proviral TCDD-inducible-PARP expression. *J of Virology*. 2020; 94(3): e01743-19.
36. Hollingshead BD, Beischlag TV, Dinatale BC, et al. Inflammatory Signaling and Aryl Hydrocarbon Receptor Mediate Synergistic Induction of Interleukin 6 in MCF-7 Cells. *Cancer Res*. 2008 May 15; 68(10):3609-17.
37. Orabona C, Pallotta MT, Volpi C, et al. SOCS3 drives proteasomal degradation of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) and antagonizes IDO-dependent tolerogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008 Dec 30; 105(52):20828-33.
38. Kerkvliet N, Shepherd DM, Baecher-Steppan L. T Lymphocytes Are Direct, Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)-Dependent Targets of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): AhR Expression in Both CD4+ and CD8+ T Cells Is Necessary for Full Suppression of a Cytotoxic T Lymphocyte Response by TCDD. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002 Dec 1; 185(2):146-52.
39. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis*. 2021 Oct 1; 12(7):1545-1553.
40. Chen, G., Wu, D., Guo, W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease disease 2019. *Jan*; 130: 2620 – 2629.
41. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection-associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jun 30;10:364.
42. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol*. 2021 Apr; 236(4):2829-2839.
43. Choera T, Zelante T, Romani L, Keller NP. A Multifaceted Role of Tryptophan Metabolism and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity in Aspergillus fumigatus-Host Interactions. *Front Immunol*. 2018 Jan 22; 8:1996.
44. Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, et al. IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance. *Eur J Immunol*. 2007 Oct; 37(10):2695-706.
45. Montagnoli C, Fallarino F, Gaziano R, et al. Immunity and tolerance to Aspergillus involve functionally distinct regulatory T cells and tryptophan catabolism. *J Immunol*. 2006 Feb 1;176(3):1712-23.
46. de Araújo EF, Loures FV, Preite NW, et al. Ligands Modulate the Differentiation of Innate Lymphoid Cells and T Helper Cell Subsets That Control the Severity of a Pulmonary Fungal Infection. *Front Immunol*. 2021 Apr 16; 12:630938.
47. Romani L, Fallarino F, De Luca A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease. *Nature*. 2008 Jan 10; 451(7175):211-5.
48. Feys S, Gonçalves SM, Khan M, et al. Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2022 Aug; 22:2213-2600.
49. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al., COVID-19 infection results in alterations of the kynurenine pathway and fatty acid metabolism that correlate with IL-6 levels and renal status. *medRxiv [Preprint]*. 2020 May; 16:2020.05.14.20102491.
50. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: An observational cohort study. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021 Mar; 1867(3):166042.
51. Michaelis S, Zelzer S, Schnedl WJ, et al. Assessment of tryptophan and kynurenine as prognostic markers in patients with SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2022 Jan; 525:29-33.
52. Cihan M, Doğan Ö, Ceran Serdar C, et al. Kynurenine pathway in Coronavirus disease (COVID-19): Potential role in prognosis. *J Clin Lab Anal*. 2022 Mar; 36(3):e24257.
53. Bizjak DA, Stangl M, Börner N, et al. Kynurenine serves as useful biomarker in acute, Long- and Post-COVID-19 diagnostics. *Front Immunol*. 2022 Sep; 13:1004545.

Авторский коллектив:

Тараскина Анастасия Евгеньевна — заведующая НИЛ молекулярно-генетической микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., тел.: 8(812)303-51-46, email: anastasiya.taraskina@szgmu.ru

Фролова Екатерина Васильевна — заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, email: ekaterina.frolova@szgmu.ru

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

Секретарева Ольга Владимировна — лаборант-исследователь НИЛ иммунологии и аллергологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-46, email: olga.sekretareva@szgmu.ru

Васильева Наталья Всеволодовна — директор Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)303-51-40, email: Natalya.Vasileva@szgmu.ru



СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ *BETAPOLYOMAVIRUS HOMINIS*

Д.Р. Прилепская, Э.А. Домонова

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

A systematic review. Current understanding of the infection caused by *Betapolyomavirus hominis*

D.R. Prilepskaya, E.A. Domonova

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Реактивация *Betapolyomavirus hominis* (ВКРyV) у реципиентов почки и гемопоэтических стволовых клеток может приводить к серьезным осложнениям в виде ВКРyV-ассоциированной нефропатии с последующим отторжением трансплантата и ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита. Раннюю диагностику заболевания затрудняет возможное сочетание ВКРyV-инфекции с другими патологиями посттрансплантационного периода и отсутствие специфической симптоматики. Репликация ВКРyV на данный момент является единственным достоверным маркером развития отдаленных последствий, поэтому ведение пациентов основано на мониторинге концентрации вирусной ДНК. Однако согласованность между результатами определения вирусной нагрузки и развития осложнений посттрансплантационного периода, связанных с реактивацией ВКРyV, не может быть достигнута без эффективных средств стандартизации лабораторного исследования.

Данный обзор охватывает текущее понимание эпидемиологии вируса, патогенеза и клинических особенностей заболеваний, ассоциированных с ВКРyV, а также подробно рассматривает современные методы лабораторной диагностики ВКРyV-инфекции.

Ключевые слова: *Betapolyomavirus hominis*, ВКРyV, ВКРyV-ассоциированная нефропатия, геморрагический цистит, трансплантация почки, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, обзор.

Введение

Betapolyomavirus hominis (ВКРyV) — патогенный для человека возбудитель, относящийся к роду *Betapolyomavirus*, семейству *Polyomaviridae*. Первоначально полиомавирусы относились к семейству *Parvoviridae*, которое в 2000 г. было разделено на *Papillomaviridae* и *Polyomaviridae* [1].

Впервые ВКРyV описан в 1971 г. и назван инициалами реципиента почки, у которого он был обнаружен [2]. В дальнейшем Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) видовое название изменялось: 1976 г. — *BK virus*; 1999 г. — *BK polyomavirus*; 2015 г. — *Human polyomavirus 1*; 2021 г. — *Betapolyomavirus hominis* [3]. ВКРyV рас-

Abstract

Reactivation of *Betapolyomavirus hominis* (BKPyV) in kidney and hematopoietic stem cell recipients can lead to serious complications such as BKPyV-associated nephropathy followed by transplant rejection and BKPyV-associated hemorrhagic cystitis. Early diagnosis of the disease is hampering by the possible combination of infection of BKPyV with other post-transplant pathologies and the absence of specific symptoms. Replication of BKPyV is currently the only reliable prognostic sign of the development of long-term consequences, so patient management is basing on monitoring the concentration of viral DNA. However, consistency between the results of determining the viral load and the development of post-transplant complications associated with BKPyV reactivation cannot be achieving without effective means of standardizing laboratory testing.

This review covers the current understanding of the epidemiology; pathogenesis and the clinical features of the disease associated with BKPyV, and also considers in detail the current methods of laboratory diagnosis infection of BKPyV.

Key words: *Betapolyomavirus hominis*, BKPyV, BKPyV-nephropathy, BKVAN, hemorrhagic cystitis, kidney transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, review.

пространен повсеместно [4]. Первичная ВКРyV-инфекция протекает в большинстве случаев субклинически в детском возрасте. В организме человека вирус способен к длительной персистенции и латентности с возможностью последующей реактивации [5]. Реактивация вируса у реципиентов с ослабленным иммунитетом может приводить к геморрагическому циститу и нефриту после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), почечной дисфункции после трансплантации почки в виде ВКРyV-ассоциированной нефропатии, с последующим отторжением трансплантата, что продолжает представлять серьезную проблему [5, 6].

Геномная организация

ВКРyV принадлежит семейству безоболочечных ДНК-вирусов, имеет икосаэдрический капсид диаметром 45 нм. Геном кольцевой ДНК разделен на регуляторную, раннюю и позднюю последовательности. Регуляторная область представляет собой некодирующую контрольную область (NCCR), которая содержит промоторы транскрипции для ранних и поздних генов, а также точку начала репликации. Большой (LT) и малый (ST) антигены экспрессируются из ранней кодирующей области, в то время как поздняя транскрипция генов приводит к продукции капсидных белков VP1, VP2, VP3 и агнопротеина.

Согласно данным секвенирования, ВКРyV имеет гомологию последовательностей с JСРyV (*Betapolyomavirus secuhominis*) и SV40 (*Alphapolyomavirus molossi*) 75 и 69% соответственно [7]. Полиморфизм области, кодирующей белок VP1 ВКРyV, является основой для классификации вируса на типы и подтипы, частота распространенности которых варьирует в зависимости от географического положения. На сегодняшний день выделено 4 генотипа ВКРyV, обозначаемые римскими цифрами. Показано, что I генотип ВКРyV встречается чаще остальных и распространен по всему миру (около 80% зарегистрированных случаев), IV генотип — в Восточной Азии и некоторых частях Европы (около 15%). II и III генотипы обнаруживаются крайне редко (около 5% зарегистрированных случаев): II генотип имеет ограниченные данные о последовательностях, доступных для анализа, III генотип распространен преимущественно в Африке [7, 8]. I генотип подразделяется на 4 подгруппы: Ia, Ib1, Ib2 и Ic; IV генотип на 6 — IVa1, IVa2, IVb1, IVb2, IVc1 и IVc2 [9]. Имеются данные, что подгруппы Ib1 и Ib2 были реклассифицированы как VI и V генотипы соответственно [10]. Остается неизвестным, какую роль играют различные генотипы ВКРyV в развитии клинических синдромов; имеющиеся сообщения указывают на то, что инфицирование IV генотипом может быть связано с более высоким риском ВКРyV-ассоциированной нефропатии [4]. Анализ полиморфизма между полученными последовательностями имеет важное значение, поскольку молекулярная изменчивость ВКРyV приводит к изменениям тропизма и может влиять на клинические проявления инфекции. Показано, что высокая изменчивость в ВС-петле белка VP1 способствует появлению квазивидов, связанных с более высокой патогенностью, и воздействует на такие параметры, как инфекционность и устойчивость к нейтрализации антителами [11].

Эпидемиология

В первые месяцы жизни материнские антитела защищают младенцев от инфицирования ВКРyV, о чем свидетельствует обнаружение вирусоспе-

цифических антител класса IgG у 10–30% младенцев и от 65 до >90% случаев у детей в возрасте 5–10 лет [12]. Источником и резервуаром инфекции является больной человек или вирусоноситель. Первичная ВКРyV-инфекция преимущественно характеризуется воспалительным процессом в тканях миндалин, протекает субклинически или сопровождается легкими неспецифическими симптомами [4]. Затем вирус гематогенно распространяется в другие ткани и органы, где персистирует с минимальным уровнем репликации, не представляя серьезной угрозы для иммунокомпетентного организма [7]. В латентном состоянии вирус сохраняется в клетках почек, В-клетках, головном мозге и селезенке [5]. В зависимости от изучаемой популяции распространенность ВКРyV среди взрослых может превышать 80% [8].

У пациентов с ослабленным иммунитетом, беременных женщин и лиц старших возрастных групп, больных сахарным диабетом, обнаружение вируса в моче не связано с неблагоприятными исходами [13]. Клинические последствия реактивации ВКРyV возникают при иммунодефицитных состояниях, в том числе обусловленных проведением иммуносупрессивной терапии. Группу риска по развитию ВКРyV-инфекции составляют ВИЧ-инфицированные, онкологические больные и пациенты после ТГСК и трансплантации солидных органов [4]. Реципиенты почечного трансплантата составляют группу пациентов, у которых наиболее часто происходит реактивация ВКРyV. У таких пациентов, по данным различных исследователей, развитие виремии варьирует в широких пределах — от 1,5% до 33%, с пиком заболеваемости в первый год после трансплантации [14]. А высокий уровень вирусии ВКРyV у пациентов после ТГСК развивается у >80%, и только у 5–20% переходит в ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит [15].

Эта вариабельность зарегистрированных данных может отражать различия в используемых методах исследования, некоторых конструкторских аспектах (выбор диагностической мишени, дизайн праймеров и зонда), качестве анализируемой ДНК и типе исследуемого биологического материала (сыворотка, плазма и цельная венозная кровь) [16]. По данным W.Y. Park et al. (2018), развитие ВКРyV-ассоциированной нефропатии у пациентов после трансплантации почки происходило примерно в 1–10% случаев [17]. После ТГСК заболеваемость ВКРyV-ассоциированным геморрагическим циститом составляет 8–25% и 7–54% у детей и взрослых соответственно [15].

Целостный анализ циркуляции ВКРyV требует построения более полных карт распространенности инфекции и выявления вариантов, встречающихся в разных частях мира. Такое описательное

эпидемиологическое исследование проведено в Колумбии с использованием данных, собранных у пациентов, перенесших трансплантацию с ноября 2011 г. по июнь 2014 г. Общая распространенность ВКРyV за период исследования составила 51%. В 49,4% образцов с положительными результатами определения ВКРyV выявлен африканский вариант вируса, в 50,6% — дикий штамм. Среди ВКРyV-положительных пациентов 57% были реципиентами почечного трансплантата, 43% — реципиентами гемопоэтических стволовых клеток [9].

В 2018 г. M. Cobos et al. провели эпидемиологическое исследование и генотипирование ВКРyV у 66 реципиентов почечного трансплантата из провинции Буэнос-Айрес (Аргентина), которое показало следующее распределение: 21 (87,5%) относились к I генотипу, 3 (12,5%) — ко II генотипу. Относительно подгрупп I генотипа выделены: 1 (4,76%) из Ia, 10 (47,61%) из Ib1 и 10 (47,61%) из Ib2. Стоит отметить, что 6 из 8 реципиентов с вирусемией имели генотип Ib1, что, по мнению авторов, следует учитывать при проведении мониторинга [18].

O. Malik et al. (2019) представили данные ретроспективного анализа 649 пациентов, перенесших трансплантацию почки в университете Кентукки в период с 2009 по 2017 г. Выявлено 122 (19%) ВКРyV-положительных и 527 (81%) ВКРyV-отрицательных пациентов. 1-, 5- и 10-летняя выживаемость трансплантатов составила 97, 75 и 33% в группе ВКРyV-положительных и 96, 85 и 71% в группе ВКРyV-отрицательных. Аналогично 1-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов составила 98, 84 и 52% в группе ВКРyV-положительных и 98, 92 и 84% в группе ВКРyV-отрицательных [19].

Исследования, посвященные изучению и оценке разнообразия ВКРyV, достаточно редки по сравнению с другими распространенными вирусными инфекциями. Знание молекулярной эпидемиологии ВКРyV поможет в понимании связи генетических вариантов вируса с клинической картиной, направления эволюции и отбора, действующих на возбудителя.

Патогенез

Основной путь передачи ВКРyV — воздушно-капельный. Однако на сегодняшний день доказана трансплантационная передача вируса от донора реципиенту [9]. Кроме того, предложен ряд возможных путей передачи после обнаружения вирусных частиц (вирионов) ВКРyV в тканях половых органов и сперме, что предполагает передачу половым путем, а также в плаценте и тканях плода, что допускает трансплацентарную передачу [20]. Потенциальную возможность инфицирования ВКРyV, связанную с оказанием медицинской помощи, предположили J. Kato et al. (2017) и Y. Onda et al. (2021) [6, 21].

После первичного инфицирования ВКРyV обладает способностью к длительной персистенции преимущественно в эпителиальных клетках почек с последующей реактивацией у пациентов при иммуносупрессии, в том числе у реципиентов почки и гемопоэтических стволовых клеток [22, 23].

При трансплантации почки реактивация ВКРyV вызывает литическое разрушение эпителиальных клеток почечных канальцев, приводя к накоплению канальцевой жидкости в интерстициальном компартменте, что характеризуется воспалительной интерстициальной нефропатией, связанной с функциональными нарушениями из-за фиброза и атрофии канальцев [24].

Патогенез ВКРyV-инфекции у реципиентов после ТГСК изучен недостаточно, поскольку высокие нагрузки ВКРyV в моче, ассоциированные с развитием геморрагического цистита, также обнаруживаются у пациентов после трансплантации почки, у большинства из которых не развивается цистит или макрогематурия [15]. Считается, что слизистая оболочка мочевого пузыря повреждается в результате режима кондиционирования, используемого до трансплантации костного мозга. Затем репликация ВКРyV в уротелиальных клетках вызывает оголение поврежденной слизистой оболочки мочевого пузыря и тем самым воспаление, которое усиливается при приживлении трансплантата аллогенных стволовых клеток [25].

В конечном итоге выход вирионов путем лизиса клеток приводит к вирурии, а последующее проникновение в интерстиций и капилляры — к вирусемии [23]. Все эти события завершаются некрозом и литической деструкцией почечного тубулоинтерстиция с выраженным воспалением (ВКРyV-ассоциированная нефропатия) у реципиентов трансплантата почки или геморрагическим циститом у пациентов после ТГСК [22, 23].

Факторы риска

По материалам исследований ряда авторов определены факторы риска, способствующие развитию ВКРyV-ассоциированной нефропатии, наиболее важным из которых является уровень иммуносупрессии (табл. 1) [26, 27]. Для выявления пациентов группы риска предложено определять уровень иммуносупрессии с помощью анализа функции Т-клеток [28]. По данным Н.Н. Hirsch et al. (2003), снижение уровня CD4 <200 клеток/мкл увеличивает вероятность носительства ВКРyV с 4–8% до 27–51% [29].

Поскольку геморрагический цистит крайне редко встречается у реципиентов почечного аллотрансплантата и редко у больных СПИДом, важную роль могут играть специфические для ТГСК факторы в дополнение к реактивации ВКРyV [48]. Считается, что риск развития

Факторы риска развития ВКРyV-ассоциированной нефропатии

Наименование	Характеристика
Вирус-ассоциированные факторы	Перестройки в области NCCR [30]
Факторы, связанные с трансплантацией	Использование тимоглобулина [31, 32, 33] Повышенное употребление стероидов [32, 33, 34] Длительность холодовой ишемии трансплантата [14] Высокая степень несоответствия антигена HLA [31, 33, 35] АВО-несовместимая трансплантация крови [36, 37] Отсроченная функция аллотрансплантата [31, 33, 38] Стентирование мочеточника [39]
Донор-ассоциированные факторы	Трупный трансплантат [31, 35, 40, 41] Присутствие вирусспецифических антител к антигенам ВКРyV [42–44] Пол (женский) [35]
Реципиент-ассоциированные факторы	Возраст (<17–18 и >55–60 лет) [31, 33, 35, 45] Пол (мужской) [31, 35, 45, 46] Раса (афроамериканец) [47]

ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита после ТГСК связан с источником стволовых клеток. Пациенты, получающие стволовые клетки пуповинной и периферической крови, имеют более высокий риск развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита по сравнению с пациентами, получающими стволовые клетки костного мозга. В исследовании L. Gilis et al. (2014) продемонстрировано, что трансплантация стволовых клеток пуповинной крови является наиболее значимым фактором риска развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита с частотой 38% [49].

Установлено, что ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит возникает чаще после аллогенной, чем аутологичной и особенно часто после гаплоидентичной ТГСК с посттрансплантационным воздействием циклофосфида в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» [15]. Так, при ТГСК от неродственного несовместимого донора риск развития геморрагического цистита в 3,7 раза выше, чем при трансплантации от родственного полностью совместимого донора ($p=0,01$), что связано с более агрессивной иммуносупрессивной терапией при выполнении такого рода трансплантаций. Кроме того, риск геморрагического цистита выше в 2,27 раза ($p=0,04$) при использовании миелоаблативного кондиционирования, которое включает высокие дозы циклофосфида [50].

Клиническая картина

Клинически течение ВКРyV-инфекции может варьировать от бессимптомной вирурии или вирусемии до интерстициального нефрита, стриктур

мочеточников и геморрагического цистита. В отличие от интерстициального нефрита, который классически наблюдается у реципиентов почечного трансплантата, у реципиентов ТГСК обычно развивается геморрагический цистит с частотой возникновения от 5 до 70% и от 10 до 25% пациентов соответственно [20]. Осложнения, вызванные реактивацией ВКРyV, у этой группы пациентов могут привести к почечной недостаточности и тяжелым, угрожающим жизни последствиям.

ВКРyV-инфекция у реципиентов почечных трансплантатов

Прогрессирование ВКРyV-инфекции обычно протекает без каких-либо признаков, за исключением повышения уровня креатинина в сыворотке крови обследованных. При несвоевременном выявлении ВКРyV-инфекции в 50% случаев развивается необратимое повреждение почек, которое может привести к отторжению трансплантата [17].

Определение взаимосвязи между ВКРyV-инфекцией и отторжением почечного трансплантата остается актуальной задачей на сегодняшний день. ВКРyV-емия увеличивает скорость отторжения, чему способствует образование *de novo* донорспецифических антител (DSA), особенно антител класса II (HR 2,55) [51]. Однако острое клеточное отторжение происходит чаще. Проведенные исследования двух серий последовательных биопсий 61 и 71 пациентов с ВКРyV-ассоциированной нефропатией показали, что у 50 и 61,9% развилось острое отторжение после снижения иммуносупрессии, что коррелировало с 3–6-кратным увеличением риска отторжения трансплантата [24, 52]. Умеренный или тяжелый хронический интер-

стициальный фиброз и атрофия канальцев наблюдались в 67% случаев, что коррелировало с ухудшением долгосрочных последствий. В исследовании B.J. Nankivell et al. (2017) 74% эпизодов отторжения соответствовали острому клеточному отторжению, и только 5% были опосредованы антителами [52]. Высоко-сенсibilизированные реципиенты и реципиенты с предшествующими эпизодами отторжения, включая АВО- и HLA-несовместимые трансплантаты, более склонны к развитию ВКРyV-ассоциированной нефропатии, вероятно, как следствие более высокого общего уровня воздействия иммуносупрессии [20]. Также для этой категории реципиентов вероятно развитие отторжения и после снижения уровня иммуносупрессии. В этой связи существует необходимость надежно различать эти два диагноза, поскольку лечение ВКРyV-ассоциированной нефропатии может увеличивать риск развития отторжения.

ВКРyV-инфекция после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Геморрагический цистит у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток сопровождается явлениями дизурии. Тяжесть состояния может варьировать от незначительной гематурии (1 и 2 степени) до образования тромбов в мочевом пузыре, что в конечном итоге приводит к почечной недостаточности (3 и 4 степени) [4].

В зависимости от времени возникновения геморрагические циститы делятся на «ранние» (<48 ч от завершения кондиционирования) и «поздние» (>48 ч от завершения кондиционирования) [53]. Среди этиологических факторов «позднего» геморрагического цистита лидируют инфекционные агенты, в том числе ВКРyV [50].

Реактивация ВКРyV после ТГСК может быть как связана с иммуносупрессией, так и индуцирована мутацией или перестройками в регуляторной области (NCCR) генома вируса или являться результатом передачи ВКРyV от донора к реципиенту [4].

Геморрагический цистит продлевает сроки стационарного лечения реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и серьезно ухудшает качество их жизни, но его роль в повышении смертности после ТГСК спорна. L.E. Lunde et al. (2015) не обнаружили разницы между общей выживаемостью через год между группой с геморрагическим циститом (63%) и контрольной группой (66%) [54]. Напротив, S. Cesaro et al. (2015) при исследовании 107 пациентов педиатрического отделения после ТГСК обнаружили, что смертность была значительно выше в группе с геморрагическим циститом [55].

Особенности течения заболевания при ВИЧ-положительном статусе

ВИЧ-1-инфекция является наиболее частой причиной приобретенного иммунодефицита на сегодняшний день, естественное течение которого характеризуется прогрессирующим снижением количества CD4-клеток и опасными для жизни оппортунистическими осложнениями. При СПИДе преимущественно JCРyV вызывает заболевание JCРyV-опосредованную прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию, поражающую 1–6% пациентов [29]. Клинические проявления ВКРyV-инфекции у больных СПИДом встречаются редко, несмотря на часто возникающую реактивацию вируса.

Тем не менее, ВКРyV признан причиной заболевания почек у пациентов с иммунодефицитом, вызванным СПИДом, и у пациентов, проходящих лечение злокачественных новообразований [4]. В исследовании S. Jagannath et al. (2018) частота ВКРyV-урии была значительно выше у ВИЧ-1-положительных (25,6%), чем у ВИЧ-отрицательных (10,7%) [56]. Также исследование показало, что средняя вирусная нагрузка выше среди ВИЧ-1-положительных, чем у ВИЧ-отрицательных людей, и существует значительная корреляция между степенью иммуносупрессии и ВКРyV-урией [29, 56].

Диагностика

Достоверная дифференциальная диагностика ВКРyV-инфекции от других патологий посттрансплантационного периода возможна только с помощью лабораторных методов исследования.

Диагноз ВКРyV-ассоциированной нефропатии основывается на обнаружении цитопатических эффектов вируса — decoy-клеток в моче, прямом обнаружении вируса в венозной крови, моче, и/или почечной ткани, вирусоспецифических антител к антигенам ВКРyV и гистологических изменений в биопсийных образцах почечной ткани [57]. Преимущества и недостатки используемых методов лабораторной диагностики приведены в таблице 2 [26, 27, 52, 58, 59].

Скрининговое обследование пациентов, относящихся к группе высокого риска после трансплантации почки, до внедрения количественного исследования ДНК ВКРyV методом ПЦР основывалось на использовании цитологического исследования образцов мочи. У большинства пациентов с ВКРyV-ассоциированной нефропатией наблюдаются decoy-клетки, что указывает на репликацию вируса. Эти клетки идентифицируют по их типичным внутриядерным включениям цвета матового стекла на мазках, окрашенных по методу Папаниколау. Однако decoy-клетки не специфичны для присутствия ВКРyV и могут быть обнаружены при

Характеристика методов специфической лабораторной диагностики ВКРyV-ассоциированной нефропатии

Метод исследования и вид биологического материала	Преимущества	Недостатки
Гистологическое исследование биопсийного тканевого материала	«Золотой стандарт» лабораторной диагностики Получение дополнительной информации о степени рубцевания почки, типе и степени иммунного ответа, а также о наличии сопутствующих патологий	Инвазивность метода Низкая прогностическая ценность отрицательного результата Необходимость дифференциации от острого отторжения
Цитологическое исследование мочи	Выявление ранних признаков (скрининговый тест) Простота, доступность, низкая стоимость	Низкая специфичность Низкая чувствительность Технические трудности выполнения
ПЦР-исследование мочи	Выявление ранних признаков (пациенты из группы риска) Высокая прогностическая ценность отрицательного результата	Низкая прогностическая ценность положительного результата
ПЦР-исследование венозной крови/плазмы венозной крови	Высокая прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов	Отсутствие стандартизации данных
ПЦР-исследование биопсийного тканевого материала	Объективность трактовки Высокая прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов	Инвазивность метода
ИФА-исследование сыворотки крови	Высокая специфичность	Низкая прогностическая ценность

ЖСРyV-инфекции [58]. Стоит также отметить, что образец мочи должен быть исследован в течение 3 ч после сбора, что представляет определенные технические сложности. На сегодняшний день цитологическое исследование мочи проводится редко из-за его низкой специфичности [20].

Высокая распространенность ВКРyV среди населения исключает использование обнаружения вирусоспецифических антител в качестве диагностического теста при ВКРyV-ассоциированной нефропатии [60]. Диагностическая значимость специфических антител класса IgM к антигенам вируса в диагностике острой ВКРyV-ассоциированной нефропатии остается до конца не выясненной [57].

Окончательный диагноз ВКРyV-ассоциированной нефропатии устанавливается на основании результатов гистологического исследования биопсийного материала почечного аллотрансплантата [61]. Основными гистологическими признаками ВКРyV-ассоциированной нефропатии являются интерстициальное воспаление, богатое лимфоцитами и плазматическими клетками, внутридерные включения в канальцевых эпителиальных клетках, размытый ядерный хроматин, клеточная атипия и дегенерация канальцевых эпителиальных клеток, наряду с округлением, отслоением

и апоптозом [52]. Тем не менее, зачастую бывает трудно дифференцировать гистологические результаты ВКРyV-ассоциированной нефропатии от острого Т-клеточно-опосредованного отторжения, несмотря на различия по профилям экспрессии генов, типу клеток и белков [20, 27]. А в некоторых случаях эти биологические процессы могут протекать одновременно [26].

При диагностике ВКРyV-ассоциированной нефропатии следует помнить, что результаты гистологического исследования могут быть неспецифичны, особенно когда пункционная биопсия проводится на ранней стадии заболевания или недостаточно медулярной ткани для исследования. Согласно имеющимся данным, у пациентов с ВКРyV-емией, у которых одновременно исследовано несколько биопсийных образцов, не во всех из них обнаруживаются изменения, характерные для ВКРyV-ассоциированной нефропатии; это наблюдалось примерно в 30% случаев. Поскольку ВКРyV реплицирует в почках очагово, для гистологического исследования рекомендуется взятие 2 образцов почечной ткани, по крайней мере 1 из которых будет содержать медулярную паренхиму [62].

Биопсия аллотрансплантата не рекомендуется пациентам со стабильной функцией почек из-за

высокой вероятности ложноотрицательного результата; ее следует проводить в первую очередь пациентам со снижением функции почек или маркерами, указывающими на повышенный иммунологический риск, несовместимость групп крови, повторную трансплантацию после потери трансплантата из-за ВКРyV-ассоциированной нефропатии или острое отторжение в анамнезе. По данным Н.Н. Hirsch et al. (2002), ВКРyV-емия предшествует возникновению гистологических изменений в почке в среднем на 8 недель [32]. Поэтому при высокой нагрузке ВКРyV в плазме венозной крови и отсутствии характерных гистологических признаков следует рассмотреть возможность проведения повторной биопсии в другой части аллотрансплантата [27].

Диагноз ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита требует наличия триады: цистита (дизурия и боль в гипогастральной области), макрогематурии (гематурия 2 степени и выше) и высокой концентрации ВКРyV в моче >7 lg копий/мл, а также исключение других этиологических факторов [15].

Современные возможности использования молекулярно-биологических методов в диагностике ВКРyV-инфекции и заболеваний, ассоциированных с ВКРyV

В развитых странах диагностика ВКРyV-инфекции, основанная на ПЦР с учетом получаемых результатов в количественном формате, активно применяется и является обязательной частью лабораторного обследования реципиентов после трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток, а также других пациентов из групп риска, получающих иммуносупрессивную терапию [63]. В качестве диагностической ДНК-мишени обычно используют специфические фрагменты генов, кодирующих капсидный белок VP3 и LT-антиген ВКРyV [64].

Обнаружение вируса не является синонимом начала заболевания, но его концентрацию, характеризующую уровень репликации, необходимо контролировать, поскольку определение ВКРyV в моче и особенно в крови пациента с ослабленным иммунитетом всегда несет в себе риск развития дальнейшего серьезного осложнения [4].

Показано, что определение ДНК ВКРyV в плазме крови и моче коррелирует с ВКРyV-ассоциированной нефропатией, подтвержденной с помощью биопсии трансплантата, а постоянно высокий уровень виремии значительно снижает выживаемость аллотрансплантата [45, 52]. У пациентов после ТГСК высокий уровень ВКРyV-вирурии >7 lg геномных эквивалентов/мл связан с повышенным риском развития ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита [15].

ПЦР-исследование мочи

Прогностическое значение количественного определения вирусной нагрузки в образцах мочи при скрининге ВКРyV-ассоциированной нефропатии превосходит количественную оценку вирусной нагрузки образцов плазмы венозной крови, так как ВКРyV появляется в моче раньше и превосходит концентрацию в плазме в 100 раз [57]. После ТГСК ВКРyV-урия обычно наблюдается через 2–8 недель и может длиться от 1 недели до 2 месяцев [66]. Следовательно, количественное определение концентрации вируса в образцах мочи может использоваться для оценки риска развития осложнений на более ранней стадии. Однако низкий уровень нагрузки ВКРyV в моче необходимо интерпретировать с осторожностью, так как показано наличие ДНК ВКРyV в моче у $>12\%$ иммунокомпетентных лиц [11]. По данным S.K. Tap et al. (2019), обнаружение ДНК ВКРyV в моче в концентрации $<10^5$ копий/мл не сопровождается клиническими проявлениями примерно у 10% реципиентов почки [59]. У пациентов после ТГСК, несмотря на то, что $>50\%$ реципиентов имеют нагрузку ВКРyV в моче >7 lg/мл, симптоматический ВКРyV-ассоциированный геморрагический цистит наблюдается только у 5–15% [25].

Оценка уровня вирусной нагрузки в моче позволяет выявить пациентов из группы риска после трансплантации до того, как у них разовьется виремия. Согласно данным, представленным в исследовании Н.Н. Hirsch et al. (2002), у реципиентов почечного трансплантата вирурия ВКРyV предшествует виремии в среднем на 4 недели [32]. Таким образом, представляется целесообразным начинать контроль за виремией сразу после получения первых положительных результатов, свидетельствующих о развитии вирурии, поскольку количественные данные, отражающие интенсивность репликации вируса в крови, имеют решающее значение для лечения пациентов после трансплантации почки. Американское общество трансплантологов, в свою очередь, рекомендует проводить регулярный мониторинг ВКРyV в плазме крови с помощью ПЦР ежемесячно до 9-го месяца, затем каждые 3 месяца до 2 лет и ежегодное до 5 лет. Расширенный скрининг может быть рассмотрен у детей после трансплантации почки через 2 года [41].

ПЦР-исследование венозной крови/плазмы венозной крови

Использование количественного определения ДНК ВКРyV сделало возможным и необходимым установление уровня виремии, который связан с высоким риском развития осложнений. Более точное определение порога важно для дальнейшего выбора стратегии лечения, во избежание необо-

снованного снижения интенсивности иммуносупрессивной терапии у пациентов с уровнем вирусной репликации на уровнях ниже риска развития нефропатии и геморрагического цистита.

У реципиентов после ТГСК вирусная нагрузка в плазме $>3-4$ lg копий/мл наблюдается более чем у 2/3 пациентов с ВКРyV-ассоциированным геморрагическим циститом, и было обнаружено, что ее снижение коррелирует с клиническим выздоровлением [15].

По данным L. Gilis et al. (2014), уровень ВКРyV-емии прямо коррелирует с тяжестью течения геморрагического цистита, а ВКРyV-емия в диапазоне концентраций 3–6 lg копий/мл, вероятно, связана с 3 или 4 степенью геморрагического цистита [49].

Ряд исследователей сходятся во мнении, что уровень ВКРyV-емии $>10^4$ копий/мл указывает на повышенный риск развития нефропатии и, следовательно, необходимость проведения биопсии аллотрансплантата независимо от его функции [46]. Однако представлены данные, свидетельствующие о том, что предельные уровни ВКРyV-емии с высокой вероятностью возникновения нефропатии могут варьировать. Согласно рекомендациям Американского общества трансплантологов, пациентам после трансплантации почки при концентрации ДНК ВКРyV в плазме крови >1000 копий/мл в 2 измерениях в течение 3 недель (вероятная ВКРyV-ассоциированная нефропатия) или увеличивающейся до $>10\,000$ копий/мл по крайней мере в 1 из 2 измерений (предполагаемая ВКРyV-ассоциированная нефропатия), рекомендуется поэтапное снижение уровня иммуносупрессии [41]. Тем не менее, по данным A.P. Limaye et al. (2005), нефропатия может наблюдаться и при концентрации ДНК ВКРyV менее чем 1000 копий/мл или вообще без детектируемой виремии [67].

Такие вариации могут быть обусловлены как отсутствием стандартизации получаемых результатов ПЦР-исследования в различных лабораториях, так и полиморфизмом вирусных генов среди разных подтипов ВКРyV, выбранных в качестве диагностических мишеней в используемых наборах реагентов. Согласованность между результатами определения вирусной нагрузки не может быть достигнута без стандартизации и валидации используемых методов. Решение этого вопроса возможно за счет таких усовершенствований, как внедрение в лабораторную диагностику международного стандарта – 1st WHO International Standard for BK Virus DNA NIBSC code: 14/212 [68]. Это обеспечит возможность проведения унификации интерпретации результатов вне зависимости от используемой методики ПЦР-исследования, позволит сопоставить результаты количественного определения ДНК ВКРyV в биологическом материале методом ПЦР между различными лабораториями.

Решение вопроса о стандартизации данных, получаемых во всем мире, позволит использовать ПЦР-исследования как для диагностических целей, так и для мониторинга прогрессирования ВКРyV-ассоциированной нефропатии и ВКРyV-ассоциированного геморрагического цистита, а также эффективности корректировки схем лечения. Это, безусловно, является важным шагом в совершенствовании диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВКРyV.

Заключение

Несмотря на достижения в понимании эпидемиологии и патогенеза, ВКРyV-инфекция продолжает оставаться одной из причин серьезных осложнений у реципиентов трансплантата почки и гемопоэтических стволовых клеток.

У пациентов группы риска раннюю диагностику ВКРyV-инфекции затрудняет отсутствие специфических симптомов и возможное сочетание с другими патологиями посттрансплантационного периода. Репликация ВКРyV на данный момент является единственным достоверным маркером, выявляющимся у всех пациентов до развития серьезных осложнений.

В связи с этим рекомендован регулярный мониторинг уровня ДНК ВКРyV в моче и плазме венозной крови у пациентов группы риска как важный репрезентативный метод оценки активности инфекционного процесса. Необходима разработка и внедрение методик, основанных на ПЦР с количественным анализом получаемых результатов, для определения уровня вирусной нагрузки у пациентов с ВКРyV-инфекцией. Одним из важных ограничений на современном этапе остаются отсутствие валидации количественного анализа при использовании методов амплификации нуклеиновых кислот и связанная с этим высокая вариабельность получаемых результатов между лабораториями.

Литература

1. Regenmortel M. H. V., Fauquet C. M., Bishop D. H., Carstens E. B., Estes M. K., Lemon S. M. et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Academic Press*. 2000.
2. Gardner S. D., Field A. M., Coleman D. V. et al. New human papovavirus (BK) isolated from urine after renal transplantation. *The Lancet*. 1971; 297(7712): 1253-1257.
3. https://ictv.global/taxonomy/taxondetails?taxnode_id=202104459 (дата обращения 07.02.2023).
4. Furmaga J., Kowalczyk M., Zapolski T., Furmaga O., Krakowski L., Rudzki G. et al. BK Polyomavirus—Biology, Genomic Variation and Diagnosis. *Viruses*. 2021; 13(8): 1502.
5. Ambalathingal G. R., Francis R. S., Smyth M. J., Smith C., Affiliations R. K. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clinical microbiology reviews*. 2017; 30(2): 503-528.

6. Kato J., Mori T., Suzuki T., Ito M., Li T.C., Sakurai M. et al. Nosocomial BK polyomavirus infection causing hemorrhagic cystitis among patients with hematological malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Transpl.* 2017; 17: 2428–2433.
7. Helle F., Brochot E., Handala L., Martin E., Castelain S., Francois C., Duverlie G. Biology of the BKPyV: an update. *Viruses*. 2017; 9(11): 327.
8. Blackard J. T., Davies S. M., Laskin B. L. BK polyomavirus diversity—why viral variation matters. *Reviews in medical virology*. 2020; 30(4): e2102.
9. Ocampo L.Á., Rosso F., Pacheco R., Villegas A. Epidemiology of polyomavirus BK (BKV) and the emergent African variant in kidney and bone marrow transplant recipients in the Fundacion Valle del Lili in Cali, Colombia. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017; 88(3): 236-240.
10. Colakoglu S., Dursun H., Cengiz N., Bulat M.C., Noyan A. The African variant of BKV in a Turkish renal transplant patient. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014; 79(2): 245-246.
11. Furmaga J., Kowalczyk M., Furmaga O., Rokos C. A., Zapolski T., Krakowski L. et al. Molecular Epidemiology and Variation of the BK Polyomavirus in the Population of Central and Eastern Europe Based on the Example of Poland. *Viruses*. 2022; 14(2): 209.
12. Yogo Y., Sugimoto C., Zhong S., Homma Y. Evolution of the BK polyomavirus: epidemiological, anthropological and clinical implications. *Reviews in medical virology*. 2009; 19(4): 185-199.
13. McClure G., Gardner S., Williams J., Copeland C., Sylvester S., Garcea R., Meinerz N. et al. Dynamics of pregnancy associated polyomavirus urinary excretion: A prospective longitudinal study. *Journal of medical virology*. 2012; 84(8): 1312-1322.
14. Hsiao C.Y., Pilmore H.L., Zhou L., de Zoysa J.R. Outcomes of renal transplant recipients with BK virus infection and BK virus surveillance in the Auckland region from 2006 to 2012. *World Journal of Nephrology*. 2016; 5(6): 497.
15. Cesaro S., Dalianis T., Hanssen Rinaldo C., Koskenvuo M., Pegoraro A., Einsele H. et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73(1): 12-21.
16. Malekshahi S. S., Soleimanjahi H., Dorostkar F., Salimi V. et al. Survey of BK Virus in Renal Transplant Recipients in Iran: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021; 64(1): 27-35.
17. Park W. Y., Kang S. S., Jin K., Park S. B., Choe M., Han S. et al. Long-term prognosis of BK virus-associated nephropathy in kidney transplant recipients. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2018; 37(2): 167.
18. Cobos M., Aquilia L., Garay E., Ochiuzzi S., Alvarez S., Flores D., Raimondi C. Epidemiologic study and genotyping of BK virus in renal transplant recipients. *In Transplantation Proceedings*. 2018; 50(2): 458-460.
19. Malik O., Saleh S., Suleiman B., Ashqar B., Maibam A., Yaseen M., et al. Prevalence, risk factors, treatment, and overall impact of BK viremia on kidney transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2019; 51(6): 1801-1809.
20. Chong S., Antoni M., Macdonald A., Reeves M., Harber M., Magee C. N. et al. BK virus: current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Reviews in Medical Virology*. 2019; 29(4): e2044.
21. Onda Y., Kanda J., Hanaoka N., Watanabe M., Arai Y., Hishizawa M. et al. Possible nosocomial transmission of virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann. Hematol.* 2021; 100: 753–761.
22. de Gascun C. F., Carr M. J. Human polyomavirus reactivation: disease pathogenesis and treatment approaches. *Clinical and Developmental Immunology*. 2013; 2013: 373579.
23. Sawinski D., Simin G. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015; 30(2): 209-217.
24. Drachenberg C. B., Papadimitriou J. C., Chaudhry M. R., Ugarte R., Mavanur M., Thomas B. et al. Histological evolution of BK virus – associated nephropathy: importance of integrating clinical and pathological findings. *American Journal of Transplantation*. 2017; 17(8): 2078-2091.
25. Li R., Sharma B. N., Linder S., Gutteberg T. J., Hirsch H. H. et al. Characteristics of polyomavirus BK (BKPyV) infection in primary human urothelial cells. *Virology*. 2013; 440(1): 41-50.
26. Cohen-Bucay A., Gordon C. E., Francis J. M. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res*. 2019; 18(8): 194.
27. Funahashi Y. BK Virus-Associated Nephropathy after Renal Transplantation. *Pathogens*. 2021; 10(2): 150.
28. Schachtner T., Stein M., Babel N., Reinke P. The loss of BKV-specific immunity from pretransplantation to posttransplantation identifies kidney transplant recipients at increased risk of BKV replication. *American Journal of Transplantation*. 2015; 15(8): 2159-2169.
29. Hirsch H. H., Steiger J. Polyomavirus Bk. *The Lancet infectious diseases*. 2003; 3(10): 611-623.
30. Gosert R., Rinaldo C. H., Funk G. A., Egli A., Ramos E., Drachenberg C. B. et al. Polyomavirus BK with rearranged noncoding control region emerge in vivo in renal transplant patients and increase viral replication and cytopathology. *The Journal of experimental medicine*. 2008; 205(4): 841-852.
31. Thangaraju S., Gill J., Wright A., Dong J., Rose C. et al. Risk factors for BK polyoma virus treatment and association of treatment with kidney transplant failure: insights from a paired kidney analysis. *Transplantation*. 2016; 100(4): 854-861.
32. Hirsch H. H., Knowles W., Dickenmann M., Passweg J., Klimkait T., Mihatsch M. J. et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347(7): 488-496.
33. Dharnidharka V. R., Cherikh W. S., Abbott K. C. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009; 87(7): 1019-1026.
34. Manitpisitkul W., Drachenberg C., Ramos E., Munivenkatappa R., Philosophe B., Klassen D., Haririan A. Maintenance immunosuppressive agents as risk factors for BK virus nephropathy: A case-control study. *Transplantation*. 2009; 88: 83–88.
35. Schold J.D., Rehman S., Kayle L.K., Magliocca J., Srinivas T.R., Meier-Kriesche H.U. Treatment for BK virus: Incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transpl.* 2009; 22: 626–634.
36. Sharif A., Alachkar N., Bagnasco S., Geetha D., Gupta G., Womer K. et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2012; 7(8): 1320-1327.
37. Gabardi S., Townsend K., Martin S. T., Chandraker A. Evaluating the impact of pre-transplant desensitization utilizing a plasmapheresis and low-dose intravenous immunoglobulin protocol on BK viremia in renal transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2013; 15(4): 361-368.
38. Mindlova M., Boucek P., Saudek F., Skibova J., Jedina-kova T., Lipar K., Adamec M., Hirsch H.H. Prevalence and risk factors of polyomavirus BK replication in simultaneous pancreas/kidney transplant recipients from a single transplant center. *Clin. Trans.* 2012; 26: 267–274.

39. Siparsky N.F., Kushnir L.F., Gallichio M.H., Conti D.J. Ureteral stents: A risk factor for polyomavirus BK viremia in kidney transplant recipients undergoing protocol screening. *Transpl. Proc.* 2011; 43: 2641–2644.
40. Xiong R., Ye H., Liu Z., Li X. Incidence and risk factors for high-level BK viremia: A single center study in China. *Virology*. 2020; 17: 189.
41. Hirsch H. H., Randhawa P. S. AST Infectious Diseases Community of Practice BK polyomavirus in solid organ transplantation—guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical transplantation*. 2019; 33(9): e13528.
42. Brochot E., Descamps V., Handala L., Faucher J., Choukroun G., Helle F., Castelain S., Francois C., Duverlie G., Touze A. BK polyomavirus in the urine for follow-up of kidney transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019; 25(112): 1–112.
43. Wunderink H. F., van der Meijden E., van der Blij-de Brouwer C. S., Mallat M. J., Haasnoot G. W., van Zwet E. W. et al. Pretransplantation donor–recipient pair seroreactivity against BK polyomavirus predicts viremia and nephropathy after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2017; 17(1): 161-172.
44. Abend J. R., Changala M., Sathe A., Casey F., Kistler A., Chandran S. et al. Correlation of BK virus neutralizing serostatus with the incidence of BK viremia in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2017; 101(6): 1495-1505.
45. Alonso M., Villanego F., Orellana C., Vigara L.A., Montiel N., Aguilera A., Amaro J.M., Garcia T., Mazuecos A. Impact of BK Polyomavirus Plasma Viral Load in Kidney Transplant Outcomes. *Transplant Proc.* 2022; 54(9): 2457-2461.
46. Bicalho C. S., Oliveira R. D. R., David D. R., Fink M. C. D. S., Avena F., Castro M. C. et al. Determination of viremia cut-off for risk to develop BKP yV-associated nephropathy among kidney transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2018; 20(5): e12969.
47. Theodoropoulos N., Wang E., Penugonda S., Ladner D.P., Stosor V., Leventhal J., Friedewald J., Angarone M.P., Ison M.G. BK virus replication and nephropathy after alemtuzumab-induced kidney transplantation. *Am. J. Transpl. Off. J. Am. Soc. Transpl. Am. Soc. Transpl. Surg.* 2013; 13: 197–206.
48. Binet I., Nickenleit V., Hirsch H. H. Polyomavirus infections in transplant recipients. *Current Opinion in organ transplantation*. 2000; 5(3): 210-216.
49. Gilis L., Morisset S., Billaud G., Ducastelle-Leprêtre S., Labussière-Wallet H., Nicolini F. E. et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2014; 49(5): 664-670.
50. Drovok M. YU., Vasil'yeva V. A., Klyasova G. A., Kuz'mina L. A., Parovichnikova Ye. N. i dr. Protokol diagnostiki i lecheniya gemorragicheskikh tsistitov. *Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevaniy sistemy krovi*. 2018: 1167-1178. (In Rus)
51. Sawinski D., Forde K. A., Trofe-Clark J., Patel P., Olivera B., Goral S., Bloom R. D. Persistent BK viremia does not increase intermediate-term graft loss but is associated with de novo donor-specific antibodies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 26(4): 966-975.
52. Nankivell B. J., Renthawa J., Sharma R. N., Kable K., O'Connell P. J., Chapman J. R. BK virus nephropathy: histological evolution by sequential pathology. *American Journal of Transplantation*. 2017; 17(8): 2065-2077.
53. Blume K. G., Forman S. J., Appelbaum F. R. Thomas' hematopoietic cell transplantation. *John Wiley & Sons*. 2008.
54. Lunde L.E., Dasaraju S., Cao Q., Cohn C.S., Reding M., Bejanyan N. et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Risk factors, graft source and survival. *Bone Marrow Transpl.* 2015; 50: 1432–1437.
55. Cesaro S., Tridello G., Pillon M., Calore E., Abate D., Tumino M. et al. A Prospective Study on the Predictive Value of Plasma BK Virus-DNA Load for Hemorrhagic Cystitis in Pediatric Patients after Stem Cell Transplantation. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2015; 4: 134–142.
56. Jagannath S., Sachithanandham J., Ramalingam V. V., Demosthenes J. P., Abraham A. M., Zachariah A. et al. BK virus characterisation among HIV-1-Infected individuals and its association with immunosuppression. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2018; 36(2): 172-177.
57. Gorbatenko Ye.V., Momynaliyev K.T., Gribov O.G., Babenko N.N., Kaabak M.M. Poliomyavirus (BKV) u retsiyentov s transplantirovannoy pochkoy (obzor literatury). *Nefrologiya i dializ*. 2010; 12(3): 164-173. (In Rus)
58. de Assis P. G., de Souza Carvalho C. E., Soares da Mota e Silva M. et al. DNA detection of JC and BK virus in archival urine cytospin slides. *Journal of Medical Virology*. 2018; 90(3): 599-603.
59. Tan S. K., Huang C., Sahoo M. K., Weber J., Kurzer J., Stedman M. R. et al. Impact of pretransplant donor BK viremia in kidney transplant recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2019; 220(3): 370-376.
60. Andrews C.A., Shah K.V., Daniel R.W. et al. A serological investigation of BK virus and JC virus infections in recipients of renal allografts. *J Infect Dis.* 1988; 158: 176–181.
61. Nickenleit V., Singh H. K., Randhawa P., Drachenberg C. B., Bhatnagar R., Bracamonte, E. et al. The Banff Working Group classification of definitive polyomavirus nephropathy: morphologic definitions and clinical correlations. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018; 29(2): 680.
62. Nankivell B. J., Renthawa J., Shingde M., Khan A. et al. The importance of kidney medullary tissue for the accurate diagnosis of BK virus allograft nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2020; 15(7): 1015.
63. Dedyulya K.L., Amvros'yeva T.V., Poklonskaya N.V., Bogush Z.F., Zemlyanskiy V.A., Lozyuk S.K. Test-sistema dlya diagnostiki BK virusnoy infektsii cheloveka metodom polimeraznoy tsepnoy reaktsii v rezhime «real'nogo vremeni». *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*. 2015; (3):58-60. (In Rus)
64. Amvros'yeva T. V., Khilo A. N., Poklonskaya N. V. i dr. Vektornaya konstruktsiya pBK-1, 2VT dlya ispol'zovaniya v kolichestvennoy genodiagnostike BK virusnoy infektsii. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk*. 2014; 4: 14-19. (In Rus)
65. Matveyev A., Ragimov A., Kaabak M., Dashkova N., Salimov E., Babenko N., Matveyeva N. Monitoring VK-virusa u retsiyentov v techeniye 1-go goda posle allogennoy transplantatsii pochki. *Vrach*. 2018; (5): 84-87. (In Rus)
66. Dalians T., Ljungman P. Full myeloablative conditioning and an unrelated HLA mismatched donor increase the risk for BK virus-positive hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplanted patients. *Anticancer research*. 2011; 31(3): 939-944.
67. Limaye A.P., Smith K.D., Cook L. et al. Polyoma virus nephropathy in native kidneys of non renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5: 614–620.
68. <https://www.nibsc.org/documents/ifu/14-212.pdf> (дата обращения 09.02.2023).

Авторский коллектив:

Прилепская Диана Ринатовна — научный сотрудник научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел.: 8(495) 974-96-46 доб. 2329, e-mail: prilepskaya.d@cmd.su

Домонова Эльвира Алексеевна — руководитель научной группы разработки новых методов диагностики оппортунистических и папилломавирусных инфекций отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.б.н.; тел.: + 7(495) 974-96-46 доб. 1141, e-mail: elvira.domonova@pcr.ms



СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В.В. Васильев^{1,2}, Н.В. Рогозина¹, И.В. Маркин¹

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

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

Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development

V.V. Vasil'ev^{1,2}, N.V. Rogozina¹, I.V. Markin¹

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

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

Резюме

В обзоре представлены современные сведения отечественных и зарубежных авторов о возможных патогенетических механизмах влияния вируса на плод при цитомегаловирусной инфекции у беременных. Иммуносупрессивные изменения, являющиеся особенностью физиологического течения беременности, создают благоприятные условия для развития активной цитомегаловирусной инфекции. Способность вируса инфицировать широкий спектр клеток *in vivo* и запускать совокупность молекулярных механизмов приводит к изменению дифференцировки клеток плаценты, играющему ключевую роль в трансплacentарной передаче. Отдельно освещены процессы формирования хронической плацентарной недостаточности, которая приводит к возникновению гипоксии плода и к задержке внутриутробного развития. Проанализированы литературные данные о неспецифических метаболических изменениях матери и плацентарной активации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL2, IL-6 и IL-8), возникающих при цитомегаловирусной инфекции и имеющих существенное значение в формировании гипоксии плода.

Кроме того, рассматривается роль отдельных клеток в предотвращении внутриутробного инфицирования, а именно децидуальных макрофагов, обладающих противовирусной активностью, децидуальных естественных киллеров и активированных ими Toll-подобных рецепторов. В статье также обсуждается генетическая предрасположенность к развитию манифестных форм врожденного инфекционного заболевания, в том числе связь полиморфизма генов TLR2 и Arg753Gln с повышенным риском внутриутробного инфицирования плода цитомегаловирусной инфекцией.

Характерными свойствами вируса являются выраженные генетическое разнообразие, способность к пожизненной персистенции в различных органах и тканях человека (секреторные железы, лимфорецикулярные клетки, почки и др.) и репликации без повреждения клетки, а также — подавление клеточного иммунитета. В статье освещены вопросы генотипирования вируса и взаимосвязь некоторых генотипов с определенной органный патологией у новорожденных.

Ключевые слова: врожденная инфекция, цитомегаловирус, беременные, патогенез.

Abstract

The review presents modern information of domestic and foreign authors about possible pathogenetic mechanisms of the virus effect on the fetus in the case of cytomegalovirus infection in pregnant women. Immunosuppressive changes, which are a feature of the physiological course of pregnancy, create favorable conditions for the development of active cytomegalovirus infection. The virus's ability to infect a wide range of cells *in vivo* and trigger a set of molecular mechanisms causes changes in placental cell differentiation, which plays a key role in transplacental transmission. The processes of formation of chronic placental insufficiency, which leads to hypoxia of the fetus and to delay of intrauterine development, are separately highlighted. The literary data on non-specific metabolic changes of the mother and placental activation of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL2, IL-6 and IL-8), which occur in cytomegalovirus infection and are of significant importance in formation of hypoxia of the fetus have been analyzed.

In addition, the role of individual cells in preventing intrauterine infection is examined, namely the decidual macrophages with antiviral activity, the decidual natural killers and their activated toll-like receptors. The article also discusses the genetic predisposition to the development of manifest forms of EID, including the relationship of polymorphism of TLR2 and Arg753Gln genes with an increased risk of intrauterine infection of the fetus CMV.

Characteristic properties of the virus are pronounced genetic diversity, the ability to life-long persistence in various human organs and tissues (secretory glands, lymphatic cells, kidneys, etc.) and replication without cell damage, as well as suppressing cellular immunity. The article describes the issues of genotyping of virus and the relationship of some genotypes with certain organ pathology in newborns.

Key words: congenital infection, cytomegalovirus, pregnant women, pathogenesis.

Введение

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) широко распространена среди населения, заболеваемость не имеет сезонных колебаний. В подавляющем большинстве случаев инфекция у здоровых детей и взрослых протекает бессимптомно и носит самокупирующийся характер. Тяжелая форма ЦМВИ с поражением центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта и лёгких возможны в уязвимых группах, таких как пациенты с ослабленным иммунитетом и новорожденные [1].

Физиологические изменения, происходящие во время беременности, а также несовершенство функционального статуса иммунной системы плода обуславливают потенциально высокую заболеваемость врожденной ЦМВИ.

Предполагаемая частота врожденной ЦМВИ среди новорожденных варьирует от 0,2% до 6,1% во всем мире [2–4]. Встречаемость заболевания в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Австралии и Западной Европе составляет 5–7 случаев на 1000 новорожденных. В Южной Америке, Африке и Азии показатели, как правило, выше, примерно 10–20 случаев на 1000 новорожденных. Встречаемость врожденного инфекционного заболевания (ВИЗ), ассоциированного с ЦМВ, неуклонно растет и регистрируется чаще, чем синдром Дауна, фетальный алкогольный синдром и расщепление позвоночника (*spina bifida*) [3]. В России частота врожденной ЦМВИ достигает 2,8% и варьирует в зависимости от исследуемых групп [4].

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в изучении эпидемиологии ЦМВ, хотя истинные масштабы бессимптомных случаев заболевания все еще не известны [5]. Установлено, что частота врожденной ЦМВ зависит от распространенности ЦМВ среди женщин репродуктивного возраста. Серопревалентность к ЦМВ коррелирует с расой, этнической принадлежностью, социально-экономическим статусом и уровнем образования женщин [6]. В Европе и Северной Америке серопревалентность среди женщин составляет 50–60%, в большинстве стран Азии, Африки и Латинской Америки – 90–100% [7]. В Российской Федерации серораспространенность варьирует в зависимости от региона и составляет 78,8% в Москве и 81,9% в Санкт-Петербурге [8, 9].

Заражение плода ЦМВ возможно как при первичном инфицировании неиммунной беременной, так и при реактивации латентной инфекции [4]. В популяциях с высокой распространенностью ЦМВ ($\geq 90\%$) почти все ВИЗ связаны с повторным инфицированием матерей. Отдаленные последствия со стороны ЦНС встречаются с одинаковой частотой при первичной и вторичной инфекции

матери [6]. Передача ЦМВ от матери плоду возможна в течение всей беременности, но на поздних сроках частота вертикальной передачи выше. Частота внутриутробной передачи составляет 36% в I, 40% во II и 66% в III триместре беременности [10].

Впервые ЦМВ был обнаружен немецким патологом Хьюго Риббертом в 1881 г., который заметил клетки с увеличенными ядрами в почках и околоушной слюнной железе у погибшего новорожденного. В 1956–1957 гг. Томас Хакл Веллер вместе со Смитом и Роу независимо друг от друга изолировали вирус, впоследствии известный как ЦМВ [11]. В 1984 г. была представлена первая последовательность ЦМВ человека (штамм AD169). В 1990 г. опубликован первый проект генома ЦМВ, крупнейшего последовательного генома, секвенированного на тот момент [12]. В нашей стране первые сообщения о ЦМВ появились в 1961 г., и принадлежали Ф.И. Ершову, который сообщил о выделении вируса из мочи, слюны и молока кормящей матери [13]. В конце 1960-х гг. ЦМВИ была признана одной из наиболее частых причин смерти в посттрансплантационном периоде у реципиентов органов и костного мозга [12]. В 1967 г. ЦМВИ была включена в Международную номенклатуру ВОЗ как отдельная нозологическая единица

Этиология, эпидемиология

Возбудитель ЦМВИ – *Cytomegalovirus hominis* – отнесен к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Cytomegalovirus*. ЦМВ является самым крупным из вирусов герпеса человека и по тератогенной значимости занимает второе место после вируса краснухи [14]. Двухцепочечная линейная ДНК вируса кодирует не менее 166 белков. ЦМВ способен к длительной персистенции в организме, обладает преимущественно нейротропным, эпителиотропным, гепатотропным и кардиотропным действием [15]. Полная элиминация возбудителя невозможна, формируется латентное, пожизненное носительство вируса с риском реактивации при благоприятных для вируса условиях. От других представителей семейства герпес-вирусов ЦМВ отличается значительно меньшей скоростью репродукции. Иммунитет при ЦМВИ нестойкий, нестерильный и формируется достаточно поздно (на 28-й день болезни) [13, 15].

Источник заражения – человек с первичной инфекцией (манифестной, субклинической) или в период реактивации (клинической или бессимптомной) латентной ЦМВИ. Наибольшее эпидемиологическое значение для передачи ЦМВ беременным представляют дети дошкольного и младшего школьного возраста [16]. Посещая детские сады, дети инфицируются ЦМВ от своих сверстников, а затем инфицируют матерей. Многодетные матери,

медработники, а также сотрудники детских садов и школ с большей частотой подвергаются инфицированию вирусом [6]. Основные механизмы передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой, факторами передачи являются биологические жидкости (слюна, слезы, моча). Преимущественным способом заражения признана передача ЦМВ со слюной во время поцелуев, что связано с высокой тропностью вируса к тканям слюнных желез [12].

Вирус характеризуется значительным антигенным разнообразием. Современные исследования подтверждают наличие множества штаммов ЦМВ у различных групп пациентов, включая иммунокомпетентных людей, детей с ВИЗ, лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), реципиентов костного мозга и т.п. [2, 13]. В настоящее время выделены 4 патогенных для человека штамма. Распределение ЦМВ по генотипам основано на анализе генов, кодирующих гликопротеины, которые условно подразделяют на 3 комплекса: gC-I, gC-II и gC-III [17]. Гликопротеин gB относится к гликопротеиновому комплексу gC-I. Гликопротеины gN и gM образуют высокомолекулярный гликопротеиновый комплекс gC-II. Гликопротеиновый комплекс gC-III состоит из белков gH, gL и gO. Известно 10 генов, для которых характерны полиморфизмы RL6, RL12, UL4, UL18, UL55(gB), UL73(gN), UL74(gO), UL139, UL144 и UL146, однако единая система генотипирования ЦМВ пока не разработана [18].

Наиболее изученным является гликопротеин gB, необходимый для проникновения вируса в клетки-мишени (кодируется геном UL55), у которого идентифицировано 5 генотипов: gB1, gB2, gB3, gB4 и gB5. gB обладает высокой генетической изменчивостью. Установлено, что gB-1 преимущественно регистрируется в Азии и Египте, gB-1 и gB2 – в Северной Америке, gB1, gB2 и gB3 – по всей Европе (за исключением Сербии, где наиболее часто выявляется генотип gB4) [19].

Многими авторами высказываются предположения о роли различных генотипов ЦМВ в формировании определенной органной патологии у новорожденных (табл.).

В Китае у детей с симптоматической формой ВИЗ также преобладали gH1 и gH2 генотипы [20], у новорожденных с выраженной тромбоцитопенией преимущественно регистрировался генотип gH2. В Мексике у новорожденных с бессимптомной формой врожденной ЦМВ чаще выявлялся генотип gB2 [21]. В Соединенных Штатах Америки у 1/3 новорожденных с врожденной ЦМВ регистрировалась инфекция, вызванная более чем 1 генотипом ЦМВ, среди которых доминировал gB1 [22]. В Ираке среди детей с врожденной ЦМВИ доминировал генотип gB3 [23]. В клинической картине у данных новорожденных доминировали желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагическая сыпь и микроцефалия. Смешанная инфекция (gB3 и gB1) была выявлена только в 1 случае.

Механизмы внутриутробного инфицирования

Источником внутриутробного инфицирования плода является мать ребенка, перенесшая ЦМВИ (острую, реинфекцию, рецидив) во время беременности.

Начальная репродукция вируса происходит в месте входных ворот в клетках ретикулоэндотелиальной системы и эндотелия, где отсутствует локальная иммунная реакция, затем возбудитель распространяется в регионарные лимфатические узлы. Во время беременности ЦМВИ может сопровождаться активной репликацией вируса. Адсорбция ЦМВ к клеткам осуществляется в результате связывания расположенных на наружной поверхности вириона гликопротеинов с клеточными рецепторами. Гликопротеин-B связывается с гепаринсульфатом клетки, иницируя взаимодействие вируса с клеточной поверхностью [27].

Проникнув в клетку, нуклеокапсид транспортируется к ядру, где осуществляются транскрипция, репликация вирусного генома и инкапсидация ДНК. После инкапсидации вновь синтезированных вирусных геномных ДНК нуклеокапсиды выходят из ядра через двойную ядерную мембрану в цитозоль и переносятся в вирусный сборочный комплекс. Синтез вирусных белков достигает максимума через 15 ч после инфицирования.

Таблица

Распределение генотипов ЦМВ у детей с врожденной ЦМВИ

Генотип	Ген	Клиника	Форма заболевания	Страна, источник
gB1	gB (UL55)	Поражение печени	Симптоматическая форма	Китай [24]
gN4	gN (UL73)	Неврологические нарушения		Польша [25]
gN2	gN (UL73)	Врожденные пороки сердца, тромбоцитопения		Польша [25]
B1	UL 144	Отсутствие клинических проявлений	Субклиническая форма	Польша [26]
gH1	gH (UL75)	Нейросенсорная тугоухость	Врожденная ЦМВИ с изолированным снижением слуха	Польша [26]

Сначала образуются сверххранные белки (IE), затем — все остальные (ранние — E и поздние — L). Сформированные инфекционные частицы высвобождаются во внутриклеточное пространство, взаимодействуют с рецепторами соседних клеток при помощи каскада реакций с гликопротеином-B (поверхностными белками вируса) и проникают в клетку путём рецепторного эндоцитоза и слияния мембран. ДНК вируса становится транскрипционно активной только при проникновении в ядро клетки. При репродукции вируса макромолекулярный синтез клеток не нарушается, параллельно продолжается синтез клеточных белков, в связи с чем возможна длительная персистенция ЦМВ [27, 28].

Из лимфатических узлов вирус гематогенным путем попадает в различные органы-мишени, необходимые для его эффективной репродукции. Инфицированные вирусом клетки видоизменяются, приобретая характерную патоморфологию гигантских клеток с включениями (скопления возбуждителя), которые можно встретить в эпителии почечных канальцев, мышечной и нервной ткани, в ткани печени, глии, нейронах и других органах. Образование крупных клеток сопровождается нарушениями метаболизма пораженных органов, процесс может привести к развитию интерстициального фиброза и множественным кальцификатам [29].

В патогенезе антенатального инфицирования плода цитомегаловирусом большую роль играет состояние иммунного статуса матери. Физиологические особенности функционирования иммунной системы женщины при беременности создают предпосылки для первичного заражения или реактивации латентной ЦМВИ. Установлено, что при ЦМВИ наиболее выражены нарушения функционирования клеточного иммунитета, для которого вирус является мощным супрессором [30]. Скорость репликации вируса в клетках определяется эффективностью цитотоксического Т-клеточного иммунитета. На моделях ЦМВИ у животных продемонстрировано, что снижение количества CD4+ Т-клеток сопровождалось более тяжелым течением заболевания. Беременные с первичной ЦМВИ имеют недостаточный Т-клеточный ответ как минимум в течение 9 месяцев после инфицирования. Когда антенатальная передача вируса плоду не происходила, у беременных регистрировался сверххранный и эффективный пролиферативный ответ CD4+ Т-клеток на антигены вируса. Кроме того, в данной группе беременных отмечен высокий процент CD4+ Т-клеток с фенотипом IL-7Rpos, что позволило предположить авторам их значимую роль в контроле над ЦМВИ [31]. Реактивация ЦМВИ у раннее инфицированных женщин приводит к снижению абсолютных показателей

CD3+ CD4+ и повышению цитотоксического звена иммунитета (CD8+, CD16+, CD56+) [30].

При снижении Т-клеточного иммунного ответа большее значение приобретают реакции врожденного иммунитета, которые при ЦМВИ реализуются с участием естественных киллеров (NK-клеток). Предполагают, что предотвращению внутриутробной трансмиссии может способствовать фенотипическое переключение в децидуальных естественных киллерах (*англ. Uterine natural killer — uNK*). При нормально протекающей беременности цитотоксические свойства uNK ограничены [32].

Результаты исследований как *in vivo*, так и *in situ* продемонстрировали активацию цитотоксических функций uNK децидуальными фибробластами, инфицированными ЦМВ. CD56 «+» uNK способны проникать в инфицированные ЦМВ ткани и уничтожать пораженные клетки посредством активации рецепторов NKG2C/E и NKG2D [33]. Децидуальные макрофаги (ДМф), занимающие второе место по численности после NK-клеток, экспрессируют высокие уровни Toll-подобных рецепторов (TLR 1–9). Активация Toll-подобных рецепторов приводит к продукции интерферонов (IFN) с противовирусной активностью [34].

Известно, что такие полиморфизмы гена TLR2, как Arg753Gln, ассоциированы с ЦМВИ. Отечественными авторами было показано, что риск развития внутриутробного инфицирования плода связан с носительством аллеля Arg, а носительство аллеля Gln — напротив, связано с пониженным риском реализации ВИЗ. Замена Gln на Arg может привести к конформационным изменениям в TIR-домене и к нарушению передачи сигнала с TLR2, что, возможно, приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов и инфицированию плода [35].

Обсуждается роль плацентарных макрофагов (клетки Кащенко — Гофбауэра) в предотвращении распространения вируса от матери к плоду. При гистологическом исследовании плацент экспрессия ЦМВ последовательно снижалась от децидуальных клеток базальной пластины к эндотелиоцитам капилляров терминальных ворсин, что может быть обусловлено противовирусной активностью плацентарных макрофагов [34].

Существенная роль в основе негативного влияния ЦМВ отводится прямому цитопатическому действию на уровне системы «плацента — плод». ЦМВ способен инфицировать широкий спектр клеток *in vivo* и может запускать совокупность молекулярных механизмов, которые изменяют дифференцировку ворсин и сосудов плаценты [36].

Вирус влияет на регуляцию функций белков, участвующих в дифференцировке клеток-предшественников трофобласта (*TBPC, от англ.*

trophoblast progenitor stem cells), тем самым препятствуя самым ранним этапам роста новых ворсинок хориона. Такие белки, как Geminin, HMGA2, SOX2, GATA3, PPAR- γ и др., участвуют в самообновлении, транскрипции, миграции и инвазии трофобласта [36]. Нарушение регуляции данных белков уменьшает популяцию зрелых клеток трофобласта (цито- и синцитиотрофобласта). Кроме того, инфицированные *TBPC* также могут способствовать распространению вируса среди клеток в плаценте.

ЦМВ может реплицироваться во вневорсинчатом трофобласте и нарушать его инвазию посредством подавления экспрессии матриксных металлопротеиназ 2 и 9 (ММР-2 и ММР-9) и интегрина $\alpha 1\beta 1$. В 2022 г. японские авторы подтвердили эту теорию [37], обнаружив необычные скопления или «островки» вневорсинчатого трофобласта в плацентах матерей с активной ЦМВИ.

Wingless-сигнальный путь (Wnt) необходим для дифференцировки и миграции трофобласта. В настоящее время известен канонический путь активации каскада Wnt, в основе которого лежит стабилизация белка β -катенина, а также неканонический путь. ЦМВ может воздействовать на оба пути, подавляя синтез β -катенина и повышая экспрессию неканонического рецептора Wnt (орфанного рецептора 2, ROR2), чтобы изменить передачу сигналов и ингибировать миграцию трофобласта [38].

Аномальная плацентарная гемодинамика, неадекватная миграция и инвазия трофобласта могут привести к снижению транспорта кислорода и питательных веществ плоду. Как показали исследования И.Н. Горикова [39], в каждом втором случае при активной ЦМВИ формируется хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) инфекционного генеза, которая характеризуется неадекватным ремоделированием или патологией спиральных артерий, приводящим к ограничению материнского кровотока, что ведет к возникновению гипоксии плода и, как следствие, к задержке внутриутробного развития (ЗВУР).

Плацентарная недостаточность может быть результатом прямого вирусного поражения эндотелия. ЦМВ, инфицируя эндотелий сосудов плаценты, способствует развитию воспалительной реакции [40]. ЦМВ-индуцированная активация цитокинов вызывает развитие эндотелиопатии, активацию системы комплемента, что является начальным звеном синтеза антифосфолипидных антител (АФА) и молекул адгезии с последующим развитием тромбофилии, формированием тромботических бляшек и плацентарной недостаточности. Персистирующая ЦМВИ может вызывать повышенный апоптоз эндотелиоцитов на протяжении длительного времени. Вирус подавляет синтез

и экспрессию клетками эндотелия сложного комплекса гепарансульфат-протеогликана, а также снижает экспрессию эндотелиоцитами тромбомодулина, что ведет к уменьшению тромбомодулин-зависимой активации протеина С и способствует повышенному тромбинообразованию [41]. При лабораторном исследовании маркеры тромбофилии и антифосфолипидные антитела значительно чаще выявляются в группе беременных с активной ЦМВИ, по сравнению с группой здоровых беременных [40].

Гипоксия плода усугубляется в связи с иммунологическими нарушениями. Исследования отечественных и зарубежных ученых выявили повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 и IL-8) у беременных с ЦМВИ [42–44]. Благоприятное течение беременности определяется балансом между уровнями провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Повышенный уровень цитокинов в I триместре связан с прерыванием беременности, а во II и III триместрах приводит к увеличению синтеза амниотическими оболочками простагландина, способствующего преждевременному развитию родовой деятельности (рис.). TNF- α , IL-1 β и IL-8 изменяет продукцию оксида азота (NO), способствуя развитию эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины. Под влиянием цитокинов повышается прокоагуляционная активность эндотелиоцитов, увеличивается их адгезивность для лейкоцитов и тромбоцитов. Под влиянием избыточной концентрации TNF- α происходит ингибирование процесса роста и ангиогенеза терминальных ворсин. MCP-1 и TNF- α оказывают свое негативное влияние на развитие плода посредством снижения функции синцитиотрофобластов в обмене питательных веществ и газа. Нарушение целостности синцитиотрофобластного барьера приводит к более быстрому распространению вируса. Эмбриотоксичность IFN- γ является одним из основных механизмов невынашивания. Доказано, что ЦМВ может запускать и поддерживать аутоиммунные процессы. И.Н. Гориковым обнаружена высокая концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке беременных с реактивацией ЦМВИ в III триместре беременности, что, по мнению автора, может указывать на активацию аутоиммунных процессов в инициации преждевременной родовой деятельности [45].

В процессах формирования гипоксии и нарушении кровоснабжения плода при ЦМВИ имеют значение неспецифические метаболические нарушения. И.А. Андриевская и др. в 2018 г. [46] выявили влияние ЦМВ на структурно-функциональное состояние эритроцитов крови беременных вследствие индукции свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации, наряду с фермен-

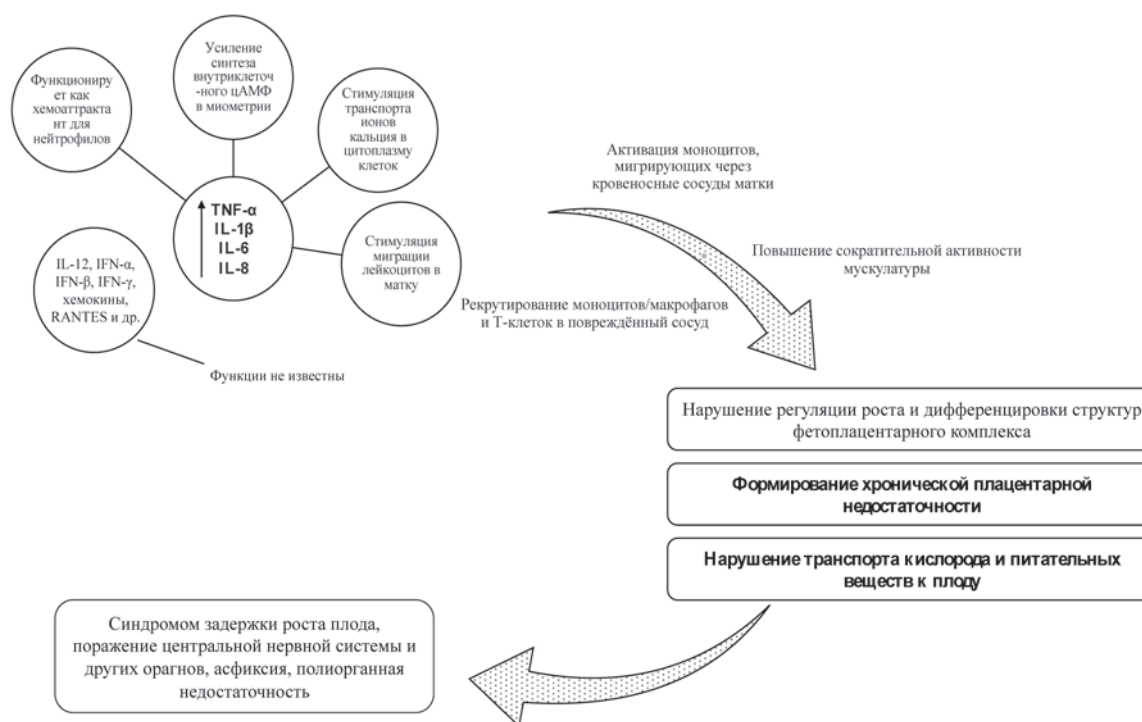


Рис. Перестройка цитокинового профиля у женщин с активной ЦМВИ. Рисунок авторов

тативной деградацией фосфолипидов и усилением образования арахидоновой кислоты, что приводит к развитию гемической гипоксии (снижение способности гемоглобина эритроцитов присоединять, транспортировать и отдавать кислород в тканях) у беременных. В 2020 г. те же авторы [47] установили реактивацию ЦМВИ как фактор развития железодефицитной анемии в результате активации процессов перекисного окисления липидов и наличия свободных жирных кислот, которые способствуют повреждению эритроцитов.

Весомую роль в развитии гипоксии играет повышенное сосудистое сопротивление, которое развивается за счет нарушения дифференцировки клеток эндотелия в маточных и пуповинной артериях. К.К. Петровой [48] установлена роль активной ЦМВИ в I триместре беременности в росте сосудистого сопротивления в обеих маточных артериях, что приводит к снижению поступления крови к плоду, а ее активация во II триместре ведет к повышению сосудистого сопротивления и в артерии пуповины (что указывает на дальнейшее развитие плацентарной недостаточности). При изучении биохимического состава плацент при реактивации ЦМВИ М.Т. Луценко с др. выявили снижение активности нуклеозид-дифосфатазы, α -кетоглутаратдегидрогеназного и пируватдегидрогеназного комплексов [49]. Белки ЦМВ (тегумент) ингибируют α -кетоглутарат, что приводит к подавлению активности сукцинил-КоА, обеспе-

чивающего завершение пируватдегидрогеназного цикла до формирования ацетил-КоА. Данные расстройства являются еще одной причиной морфологической дезадаптации плаценты, выражающейся в увеличении числа погибших ворсин, их некротическом изменении и появлении большого числа незрелых ворсин [50].

Вслед за поражением плаценты ЦМВ трансплацентарно проникает через пупочную вену в организм плода, вызывая его повреждения. Патологические изменения плаценты, наступившие в результате прямого цитопатического действия вируса, повышают проницаемость плацентарного барьера.

На сегодняшний день проведены единичные исследования, посвященные механизмам, с помощью которых ЦМВ преодолевает фетоплацентарный барьер. Предполагается, что первым механизмом является непосредственное проникновение возбудителя из микроциркуляторного русла матки. В процессе плацентации инвазивный вневорсинчатый трофобласт (ЕСТВ-клетки) проникает в децидуальную оболочку, образует компактные клеточные столбцы и «вторгается» в эндотелий спиральных артерий матки (эндоваскулярный вневорсинчатый трофобласт). ЦМВ сначала инфицирует материнские децидуальные клетки (в I триместре вирус реплицируется преимущественно в эпителиальных клетках эндометрия базальной децидуальной оболочки, на более поздних сроках — в париетальной оболочке), а затем

вирусные частицы проникают в проксимальные ЕСТВ-клетки, которые действуют как векторы, обеспечивающие передачу вируса в сосудистую сеть плода. Это подтверждается при гистологическом исследовании плацент, где большие скопления вируса обнаруживаются преимущественно во вневорсинчатом трофобласте [51].

Второе предположение заключается в том, что вирус распространяется от клетки к клетке. Децидуальная оболочка является функциональным слоем эндометрия, состоящим из эпителиальных, стромальных и иммунных клеток, среди которых преобладают децидуальные естественные киллеры (дЕК). ЦМВ обладает способностью реплицироваться в вышеперечисленных клетках, что позволяет вирусу распространяться от клетки к клетке. Считается, что таким образом вирионы ЦМВ достигают слоя вневорсинчатого трофобласта с последующим распространением в синцитио- и цитотрофобласт. И наконец, третьим возможным механизмом является трансцитоз вирионов через иммуноопосредованные рецепторы. Синцитиальный слой трофобласта обладает значительной устойчивостью к ЦМВ, ограничивая вертикальную трансмиссию вируса к плоду. Предполагают, что данные клетки придают противовирусную устойчивость другим нетрофобластным клеткам посредством эффекторов, которые действуют паракринным образом. Следовательно, для эффективной репликации вирус должен достичь цитотрофобласта. Этому способствует трансцитоз вирионов путем связывания с неонатальными Fc-рецепторами, экспрессируемыми синцитиотрофобластом, которые опосредуют транспорт IgG в больших количествах [52].

Врожденная ЦМВИ развивается в результате антенатального трансплацентарного заражения плода вирусом. С учетом периодов внутриутробного развития характерно несколько типов передачи. От момента зачатия до появления у плода кровообращения доминирует герминативный тип (через половые клетки), который заканчивается в конце 3-й недели гестации. С момента появления у плода кровообращения ЦМВ передается с помощью гематогенно-трансплацентарного типа вертикальной передачи. До конца 4-го месяца плацентарный барьер двухслойный, его способны преодолевать только вирусы. В фетальном периоде, начиная с 5-го месяца внутриутробного развития, плацентарный барьер становится однослойным [33, 36].

Возможен и интранатальный механизм передачи ЦМВ, реализующийся контактным путем через кожные покровы и глаза плода и аспирационным путем при заглатывании секретов родовых путей матери. Инкубационный период при интранатальном инфицировании составляет в среднем 3–14 дней [2, 3, 10].

Риск инфицирования плода, тяжесть течения врожденной ЦМВИ и влияние вышеперечисленных патогенетических факторов зависят от сроков инфицирования и от формы заболевания матери [6]. Наиболее опасным для плода является первичное инфицирование матери во время беременности (риск передачи инфекции до 60%) и в меньшей степени — в результате реактивации хронической инфекции (вторичная инфекция). Более низкий риск заражения плода ЦМВ при вторичной инфекции связан с передачей материнских антител, более низкими титрами вируса и укороченным периодом его воздействия. Иммуноглобулины класса G (IgG), обладающие высокой степенью avidности связывания с молекулой антигена, способны проникать через плацентарный барьер и существенно сдерживать интенсивность репликации возбудителя и степень выраженности виремии [10].

При инфицировании в I–II триместре гестации возникают эмбриопатии и ранние фетопатии, которые обуславливают формирование грубых пороков развития, в большинстве случаев не совместимых с жизнью. При фетопатиях развивается генерализованное заболевание с нарушениями кровообращения, дистрофическими и некробиотическими процессами. Результатом могут быть изменения, напоминающие эмбриональные пороки развития (гидроцефалия, гидронефроз, кистозные изменения в органах и тканях). Для поздних фетопатий (инфицирование в III триместре) характерны гепатиты, нефриты, энцефалиты, миокардиты [37].

Механизм поражения нервной системы при врожденной ЦМВИ обусловлен ее нейротропными свойствами, приводящими к ингибированию дифференцировки нейронов и индукции апоптоза в нейральных клетках-предшественниках [53]. ЦМВ, проникая через гематоэнцефалический барьер до 24-й недели, вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества, приводя к мальформациям головного мозга, нарушению формирования коры, микроцефалии, гипоплазии мозжечка, вентрикуломегалии [54]. Действуя как повреждающий фактор на метаболизм прогестерона, вирус приводит к снижению содержания гормона и его важнейших для формирования нервной системы метаболитов: 5 α -ДГП и 5 α -прегнан-3 α -ол, 20-она [55]. Развитие энцефалита сопровождается поражением клеток серого и белого вещества, хориоидального сплетения и периепендиматита. В последующем формируется тяжелая неврологическая патология (гидроцефальный синдром, грубая задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, микроцефалия).

При заражении после 22-й недели гестации изменения ЦНС часто сочетаются с поражением глаз (хориоретиниты, катаракта, атрофия зритель-

ного нерва). В перипитах сетчатки вирус активирует провоспалительные и ангиогенные цитокины, в сосудистом слое сетчатки нарушает миграцию эндотелиоцитов, что приводит к склерозированию сосудов сетчатки и развитию артериовенозных анастомозов [56].

Вирус оказывает прямое цитопатическое действие на паренхиму печени, поражает желчные протоки с развитием холестатического гепатита. Возникают интерстициальное воспаление, васкулиты и дистрофические изменения в окружающих тканях [57], причем формирование холестатического варианта врожденного ЦМВ-гепатита возникает преимущественно при первичном инфицировании женщины во время беременности.

С перенесенной ЦМВИ во время беременности связывают развитие некоторых почечных фетопатий (подковообразная почка, кистозные изменения, дисплазии, стенозы мочеточников) [58], достаточно редко поражение почек может проявляться в виде врожденного нефротического синдрома. Цитопатическому действию преимущественно подвергается нефротелий извитых канальцев, иногда в процесс вовлекаются клубочки, возможна репликация вируса в мезангиоцитах. Довольно часто в почках выявляются участки лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Значительно реже изменяется сердечно-сосудистая система. По данным Л.Ю. Барычевой и др. [59], в структуре пороков развития сердца у детей с врожденной ЦМВИ преобладают пороки в виде дефекта межпредсердной перегородки, межжелудочковой перегородки, стеноза устья аорты и сращения створок митрального клапана. Изменения миокарда в дальнейшем трансформируются в хронические формы кардиальной патологии.

Внутриутробное поражение органов дыхания может быть причиной гипоплазии легких, нарушения строения бронхиального дерева и легочных сосудов, развития тяжелой интерстициальной пневмонии. Есть сообщения о тяжелых пневмонитах при врожденной ЦМВ-инфекции. Вирус обладает тропизмом к пневмоцитам 2-го типа, вызывая нарушение продукции сурфактанта, метаплазию эпителия, синдром дыхательных расстройств и в дальнейшем — хронизацию процесса [58].

Заключение

Интерес к проблеме врожденной ЦМВИ обусловлен потенциальным риском формирования прогностически неблагоприятных последствий, требующих больших экономических затрат на реабилитацию.

На сегодняшний день большинство научных работ посвящено вопросам диагностики и лечения врожденного инфекционного заболевания. Несомненно, необходим постоянный поиск новых со-

временных методов диагностики и профилактики. Фундаментальные исследования, направленные на изучение механизмов внутриутробного инфицирования ЦМВ, имеют более отдаленную перспективу применения их результатов на практике.

Несмотря на длительный отечественный и зарубежный опыт изучения, представления о патогенезе врожденной ЦМВИ остаются неполными, что не позволяет представить патологический процесс во всех деталях. Наиболее подробно изучены вирусологические и частично генетические характеристики самого возбудителя. В дальнейшем необходимо расширять знания о патогенезе с учетом генетических характеристик вируса. Взаимосвязь конкретных генотипов ЦМВ с клинической картиной должна быть проанализирована в более крупных популяциях, чтобы определить, могут ли конкретные варианты генома являться прогностическими маркерами реализации поражения плода, течения и исходов заболевания.

Литература

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 17;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8. PMID: 28416012; PMCID: PMC5393008.
2. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020;8(10):1516. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/microorganisms8101516
3. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S9-S14. doi: 10.1093/infdis/jiz446. PMID: 32134480; PMCID: PMC8453618.
4. Рогозина, Н.В. Ante- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции / Н.В. Рогозина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(6):89-93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93>
5. Aldè M, Caputo E, Di Bernardino F, et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023;164:111420. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111420
6. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S1-S8. doi:10.1093/infdis/jiz464
7. Gorun F, Matoi S, Malita D, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in the western region of Romania: A large-scale study. *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2439-2443. doi:10.3892/etm.2020.8945
8. Распространенность цитомегаловирусной инфекции среди беременных женщин в г. Москве / Н.С. Науменко, А.В. Белова, О.Р. Асатурова, А.П. Никонов // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18 — 20 апреля 2017 года. — М.: ООО фирма «Юлис», 2017. — С. 406 — 408. — EDN ZONVQP.
9. Рогозина, Н.В. Некоторые серологические маркеры возбудителей TORCH-комплекса у беременных в Санкт-Петербурге / Н.В. Рогозина, И.В. Маркин, В.В. Васильев // Материалы VIII конгресса Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням. — СПб., 2022. — С. 101 — 102.

10. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. doi:10.1080/14767058.2017.1387890
11. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957 Jan;94(1):4-12. doi: 10.3181/00379727-94-22841. PMID: 13400856.
12. Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus Genes.* 2019;55(2):138-164. doi:10.1007/s11262-018-1627-3
13. Долгих, Т.И. Эпидемиологические аспекты цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни / Т.И. Долгих, В.З. Долматов, Е.А. Гашина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2004. — № 5. — С. 26–30.
14. Герпес-вирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
15. Неверов В.А. Герпес-вирусные инфекции, вызываемые лимфотропными вирусами. Часть IV / В.А. Неверов, Т.П. Демиденко, В.В. Васильев // Российский семейный врач. — 2018. — Т. 22, №. 3. — С. 5–13.
16. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi:10.1542/neo.22-9-e606
17. Ванькова, О.Е. К вопросу генотипирования цитомегаловирусов / О.Е. Ванькова, Н.Ф. Бруснигина, Г.И. Григорьева // Журнал МедиАль. — 2017. — № 2 (20). — С. 65–72.
18. Pignatelli S., Maurizio D., Ladini M.P. et al. Development of a multiplex PCR for the simultaneous amplification and genotyping of glycoprotein N among human cytomegalovirus strains. *New Microbiol.* 2010. № 33 (3). P. 257-262.
19. Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common Polymorphisms in the Glycoproteins of Human Cytomegalovirus and Associated Strain-Specific Immunity. *Viruses.* 2021;13(6):1106. Published 2021 Jun 9. doi:10.3390/v13061106
20. Chen LY, Li W, Xu JL, et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;57(8):597-602. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.08.005
21. Arellano-Galindo J, Villanueva-García D, Cruz-Ramirez JL, et al. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(6):758-767. Published 2014 Jun 11. doi:10.3855/jidc.3501
22. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):924-926. doi:10.1097/INF.0000000000001194
23. Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, et al. Genotyping of Cytomegalovirus from Symptomatic Infected Neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957-963. doi:10.4269/ajtmh.18-0152
24. Sarkar A, Das D, Ansari S, Chatterjee RP, Mishra L, Basu B, Ghosh SK, Bhattacharyay M, Chakraborty N. Genotypes of glycoprotein B gene among the Indian symptomatic neonates with congenital CMV infection. *BMC Pediatr.* 2019 Aug 22;19(1):291. doi: 10.1186/s12887-019-1666-5.
25. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, et al. Human cytomegalovirus UL55, UL144, and US28 genotype distribution in infants infected congenitally or postnatally. *J Med Virol.* 2015;87(10):1737-1748. doi:10.1002/jmv.24222
26. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. *J Med Virol.* 2014;86(8):1421-1427. doi:10.1002/jmv.23906
27. Андропова, В.Л. Современная этиотропная химиотерапия цитомегаловирусной инфекции человека: клиническая эффективность, молекулярный механизм действия, лекарственная устойчивость, новые тенденции и перспективы. Часть 2 / В.Л. Андропова // Вопросы вирусологии. — 2018. — № 63(6). — С. 250–260.
28. Hashimoto Y, Sheng X, Murray-Nerger LA, Cristea IM. Temporal dynamics of protein complex formation and dissociation during human cytomegalovirus infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):806. Published 2020 Feb 10. doi:10.1038/s41467-020-14586-5
29. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brizić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021;13(6):1078. Published 2021 Jun 4. doi:10.3390/v13061078
30. Галкина, Д.Е. Иммунологические аспекты нормальной и патологически протекающей беременности / Д.Е. Галкина, Т.А. Макаренко, Д.В. Окладников // Вестник РАМН. — 2022. — № 77(1). — С. 13–24. doi: https://doi.org/10.15690/vramn1507
31. Mele F, Fornara C, Jarrossay D, et al. Phenotype and specificity of T cells in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy: IL-7Rpos long-term memory phenotype is associated with protection from vertical transmission. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187731. Published 2017 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0187731
32. Lauron EJ, Yang L, Harvey IB, Sojka DK, Williams GD, Paley MA, Bern MD, Park E, Victorino F, Boon ACM, Yokoyama WM. Viral MHCII inhibition evades tissue-resident memory T cell formation and responses. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):117-132. doi: 10.1084/jem.20181077. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559127; PMCID: PMC6314518.
33. Itell HL, Nelson CS, Martinez DR, Permar SR. Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. *Placenta.* 2017 Dec;60 Suppl 1(Suppl 1):S73-S79. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.011. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28456432; PMCID: PMC5650553.
34. Espino A, El Costa H, Tabiasco J, Al-Daccak R, Jabrane-Ferrat N. Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 22;8:674645. doi: 10.3389/fmed.2021.674645. PMID: 34368184; PMCID: PMC8339430.
35. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук [и др.] // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. — 2012. — № 2. — С. 147–153.
36. Njue A, Coyne C, Margulis AV, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020;13(1):20. Published 2020 Dec 24. doi:10.3390/v13010020
37. Funato Y. et al. Retrospective immunohistochemical analysis of human cytomegalovirus infection in the placenta and its association with fetal growth restriction // *Fujita Medical Journal.* — 2022.
38. Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J. et al. Wnt/ -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther* 7, 3 (2022). https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6
39. Гориков, И.Н. Роль активации клеточного иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / И.Н. Гориков, А.В. Бушманов // Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021), Благовещенск, 14–15 октября 2021 года. — Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2021. — С. 116–119.

40. Долгушина, Н.В. Эндотелиальные повреждения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 2. — С. 12—17. — EDN IKHZGX.

41. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Nunnari G. Risk factors of venous thrombo-embolism during cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. A systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(3):381-390. doi:10.1007/s10096-018-3185-y

42. Дорофиевко, Н.Н. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности / Н.Н. Дорофиевко, И.А. Андриевская, Н.А. Ишугина // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. — 2021. — Т. 6, № 2. — С. 92—97. — DOI 10.29413/ABS.2021-6.2.10. — EDN AFDVFEV.

43. Гориков, И.Н. Механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации / И.Н. Гориков // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2022. — № 84. — С. 86—92. — DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92. — EDN LIRQVM.

44. Асранкулова, Д.Б. Беременность и острая цитомегаловирусная инфекция / Д.Б. Асранкулова // *Re-Health Journal*. — 2020. — № 2-2(6). — С. 1—4. — DOI 10.24411/2181-0443/2020-10039. — EDN PYTTJS.

45. Гориков, И.Н. Роль циркулирующих иммунных комплексов в изменении кровотока в маточных артериях при обострении цитомегаловирусной инфекции у беременных / И.Н. Гориков // *Материалы XV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2021)*, Благовещенск, 14—15 октября 2021 года. — Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2021. — С. 127—130. — EDN VWTTPN.

46. Андриевская, И.А. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности / И.А. Андриевская, Н.А. Ишугина, О.Л. Кутепова // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018 — № 3(4). — С. 9—14. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.1>

47. Ишугина, Н.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра / Н.А. Ишугина, И.А. Андриевская // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2020. — № 76. — С. 68—73.

48. Петрова, К.К. Оценка относительного риска внутриутробной инфекции плода при цитомегаловирусной инфекции на ранних сроках беременности / К.К. Петрова // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2019. — № 4(3). — С. 45—51. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>

49. Луценко, М.Т. Энергетический обмен в плаценте и роль нарушений в развитии плацентарной недостаточности при обострении цитомегаловирусной инфекции / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова // *Вестник РАМН*. — 2016. — № 71(3). — С. 177—182.

50. Довжикова, И.В. Влияние цитомегаловирусной инфекции на активность нуклеозид-дифосфатазы в плаценте / И.В. Довжикова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2021. — Вып. 79. — С. 65—71.

51. Yu W, Hu X, Cao B. Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health. *Matern Fetal Med.* 2021 Dec 9;4(1):72-86. doi: 10.1097/FM9.000000000000133. PMID: 35187500; PMCID: PMC8843053.

52. Arora N, Sadvovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell*

Host Microbe. 2017 May 10;21(5):561-567. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007. PMID: 28494237; PMCID: PMC6148370.

53. Malik S, Saran S, Sharma Y. Intracranial calcification, microcephaly, and intrauterine growth restriction: a telltale sign of congenital cytomegalovirus infection. *Sudan J Paediatr.* 2018;18(2):67-68. doi: 10.24911/SJP.106-1530897563. PMID: 30799904; PMCID: PMC6378578.

54. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int.* 2017;67(2):72-82.

55. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Петрова К.К., Луценко М.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на преобразование прогестерона в метаболит 5 α -прегнан-3,20-дион в плаценте ранних сроков беременности / И.В. Довжикова [и др.] // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2018. — № 67. — С. 50—54.

56. Karamchandani U, Ahmed U, Rufai SR, et al. Long-term ocular and visual outcomes following symptomatic and asymptomatic congenital CMV infection: a systematic review protocol. *BMJ Open.* 2022;12(5):e059038. Published 2022 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2021-059038

57. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):106-115. doi:10.14218/JCTH.2020.00088

58. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021;1867(10):166198. doi:10.1016/j.bbadis.2021.166198

59. Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями / Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова, И.В. Косторная // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2015. — Т. 60, № 3. — С. 50—57. — EDN RXURAF.

References

1. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr.* 2017 Apr 17;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8. PMID: 28416012; PMCID: PMC5393008.

2. Chiopris G, Veronese P, Cusenza F, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms.* 2020;8(10):1516. Published 2020 Oct 1. doi:10.3390/microorganisms8101516

3. Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S9-S14. doi: 10.1093/infdis/jiz446. PMID: 32134480; PMCID: PMC8453618.

4. Rogozina N.V., Vasilev V.V., Grineva A.A., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A., Romanovskiy A.N., Ivanova R.A., Romanova E.S., Ushakova G.M. Ante- and postnatal diagnostics and complex treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019;64(6):89-93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-89-93>

5. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023;164:111420. doi:10.1016/j.ijporl.2022.111420

6. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis.* 2020;221(Suppl 1):S1-S8. doi:10.1093/infdis/jiz464

7. Gorun F, Motoi S, Malita D, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in pregnant women in the western region of Romania: A large-scale study. *Exp Ther Med.* 2020;20(3):2439-2443. doi:10.3892/etm.2020.8945
8. Naumenko, N. S.; Belova, A. V.; Asczaturova, O. R.; Nikonov, A. P. Rasprostranennost' citomegalovirusnoj infekcii sredi beremennyx zhenshhin v G. Moskve. Molekulyarnaya diagnostika 2017: sbornik trudov IX Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodny'm uchastiem, Moscow 2017, 406-408 p. (In Russ.)
9. Rogozina NV, Markin IV, Vasil'ev VV. Nekotorye serologicheskie markery vzbuditelei TORCH-kompleksa u beremennykh v Sankt-Peterburge. *Materialy VIII kongressa Evro-Aziatskogo Obshchestva po Infekcionnym Bolezniam.* Sankt-Peterburg, 2022. 101-102 p
10. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. doi:10.1080/14767058.2017.1387890
11. Craig JM, Macauley JC, Weller TH, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957 Jan;94(1):4-12. doi: 10.3181/00379727-94-22841. PMID: 13400856.
12. Martí-Carreras J, Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus Genes.* 2019;55(2):138-164. doi:10.1007/s11262-018-1627-3
13. Dolgikh TI, Dolmatov VZ, Gashina EA. Ehpideiologicheskie aspekty tsitomegalovirusnoi infektsii u detei pervogo goda zhizni. *Zhurnal mikrobiologii, ehpideiologii i immunologii;* 2004 (5). 26-30 p.
14. Isakov VA, Arkhipova EI, Isakov DV. Herpesvirusnye infektsii: rukovodstvo dlya vrachey. Ed by V.A. Isakov. 2nd ed. Saint Petersburg: SpetsLit; 2013. 670 p. (In Russ.)
15. Neverov V.A., Demidenko T.P., Vasiliev V.V. Herpes virus infections caused by lymphotropic viruses. Part IV // *Russian Family Doctor.* — 2018. — Vol. 22. — N. 2. — P. 5-13. doi: 10.17816/RFD201825-13
16. Jenks CM, Hoff SR, Mithal LB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Epidemiology, Timely Diagnosis, and Management. *Neoreviews.* 2021;22(9):e606-e613. doi:10.1542/neo.22-9-e606
17. Vankova O.E., Brusnigina N.F., Grigorieva G.I. To the issue of genotypes of cytomegaloviruses. *MediAl.* 2017;(2):65-72. (In Russ.)
18. Pignatelli S., Maurizio D., Ladini M.P. et al. Development of a multiplex PCR for the simultaneous amplification and genotyping of glycoprotein N among human cytomegalovirus strains. *New Microbiol.* 2010. № 33 (3). P. 257-262.
19. Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common Polymorphisms in the Glycoproteins of Human Cytomegalovirus and Associated Strain-Specific Immunity. *Viruses.* 2021;13(6):1106. Published 2021 Jun 9. doi:10.3390/v13061106
20. Chen LY, Li W, Xu JL, et al. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019;57(8):597-602. doi:10.3760/cma.j.isn.0578-1310.2019.08.005
21. Arellano-Galindo J, Villanueva-García D, Cruz-Ramirez JL, et al. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8(6):758-767. Published 2014 Jun 11. doi:10.3855/jidc.3501
22. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(8):924-926. doi:10.1097/INF.0000000000001194
23. Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, et al. Genotyping of Cytomegalovirus from Symptomatic Infected Neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957-963. doi:10.4269/ajtmh.18-0152
24. Hu H, Peng W, Peng Q, Cheng Y. Cytomegalovirus Genotype Distribution among Congenital and Perinatal Infected Patients with CMV-Associated Thrombocytopenia. *Fetal Pediatr Pathol.* 2022;41(1):77-86. doi:10.1080/15513815.2020.1765916
25. Paradowska E, Studzińska M, Suski P, et al. Human cytomegalovirus UL55, UL144, and US28 genotype distribution in infants infected congenitally or postnatally. *J Med Virol.* 2015;87(10):1737-1748. doi:10.1002/jmv.24222
26. Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, et al. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children. *J Med Virol.* 2014;86(8):1421-1427. doi:10.1002/jmv.23906
27. Andronova V.L. Modern ethiotropic chemotherapy of human cytomegalovirus infection: clinical effectiveness, molecular mechanism of action, drug resistance, new trends and prospects. Part 1 // *Problems of Virology.* — 2018. — Vol. 63. — N. 5. — P. 202-211. doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-202-211
28. Hashimoto Y, Sheng X, Murray-Nerger LA, Cristea IM. Temporal dynamics of protein complex formation and dissociation during human cytomegalovirus infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):806. Published 2020 Feb 10. doi:10.1038/s41467-020-14586-5
29. Krstanović F, Britt WJ, Jonjić S, Brzić I. Cytomegalovirus Infection and Inflammation in Developing Brain. *Viruses.* 2021;13(6):1078. Published 2021 Jun 4. doi:10.3390/v13061078
30. Galkina D.E., Makarenko T.A., Okladnikov D.V. Immunological Aspects of Normal and Pathological Pregnancy // *Annals of the Russian academy of medical sciences.* — 2022. — Vol. 77. — N. 1. — P. 13-24. doi: 10.15690/vramn1507
31. Mele F, Fornara C, Jarrossay D, et al. Phenotype and specificity of T cells in primary human cytomegalovirus infection during pregnancy: IL-7Rpos long-term memory phenotype is associated with protection from vertical transmission. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187731. Published 2017 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0187731
32. Lauron EJ, Yang L, Harvey IB, Sojka DK, Williams GD, Paley MA, Bern MD, Park E, Victorino F, Boon ACM, Yokoyama WM. Viral MHCII inhibition evades tissue-resident memory T cell formation and responses. *J Exp Med.* 2019 Jan 7;216(1):117-132. doi: 10.1084/jem.20181077. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559127; PMCID: PMC6314518.
33. Itell HL, Nelson CS, Martinez DR, Permar SR. Maternal immune correlates of protection against placental transmission of cytomegalovirus. *Placenta.* 2017 Dec;60 Suppl 1(Suppl 1):S73-S79. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.011. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28456432; PMCID: PMC5650553.
34. Espino A, El Costa H, Tabiasco J, Al-Daccak R, Jabrane-Ferrat N. Innate Immune Response to Viral Infections at the Maternal-Fetal Interface in Human Pregnancy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 22;8:674645. doi: 10.3389/fmed.2021.674645. PMID: 34368184; PMCID: PMC8339430.
35. Korovkina E.S., Kazharova S.V. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis // *Russian Journal of Infection and Immunity.* — 2016. — Vol. 6. — N. 2. — P. 109-116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116
36. Njue A, Coyne C, Margulis AV, et al. The Role of Congenital Cytomegalovirus Infection in Adverse Birth Outcomes: A Review of the Potential Mechanisms. *Viruses.* 2020;13(1):20. Published 2020 Dec 24. doi:10.3390/v13010020
37. Funato Y. et al. Retrospective immunohistochemical analysis of human cytomegalovirus infection in the placenta and its association with fetal growth restriction // *Fujita Medical Journal.* — 2022.

38. Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J. et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Sig Transduct Target Ther* 7, 3 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>
39. Gorikov, IN, Bushmanov AV. Rol' aktivatsii kletchnogo immuniteta v patogeneze khronicheskoi platsentarnoi nedostatochnosti pri obostrenii tsitomegalovirusnoi infektsii. *Materialy XV mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Sistemnyi analiz v meditsine"* (SAM 2021), Blagoveshchensk. 116-119 p. (In Russ.)
40. Dolgushina, NV, Makatsariya AD. Ehndotelial'nye povrezhdeniya i platsentarnaya nedostatochnost' u beremennykh s virusnymi infektsiyami. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2008 (7). 12-17 p. (In Russ.)
41. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Nunnari G. Risk factors of venous thrombo-embolism during cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. A systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):381-390. doi:10.1007/s10096-018-3185-y
42. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegalovirus Infection. *Acta Biomedica Scientifica*. 2021;6(2):92-97. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10>
43. Gorikov I.N. Mechanisms of blood flow regulation in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2022;1(84):86-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-86-92>
44. Asrankulova DB. Beremennost' i ostraya tsitomegalovirusnaya infektsiya. *Re-Health Journal*. 2020. 2-2(6). 1-4 p. (In Russ.)
45. Gorikov IN. Rol' tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov v izmenenii krovotoka v matochnykh arteriyakh pri obostrenii tsitomegalovirusnoi infektsii u beremennykh. *Materialy XV mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii "Sistemnyi analiz v meditsine"*. Blagoveshchensk, 2021 oct. 127-130 p. (In Russ.)
46. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(4):9-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.4.1>
47. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of lipid peroxidation products in the development of iron deficiency anemia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(76):68-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-76-68-73>
48. Petrova K.K. Relative Risk Assessment of Intrauterine Infection of the Fetus During Cytomegalovirus Infection in Early Pregnancy. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(3):45-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.3.6>
49. Lucenko M.T., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. Energy Metabolism in the Placenta and the Role of Disturbances in the Development of Placental Insufficiency at an Exacerbation of Cytomegalovirus Infection // *Annals of the Russian academy of medical sciences*. — 2016. — Vol. 71. — N. 3. doi: 10.15690/vramn534
50. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Gorikov I.N. Influence of cytomegalovirus infection on nucleoside diphosphatase activity in placenta. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2021;(79):65-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-65-71>
51. Yu W, Hu X, Cao B. Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health. *Matern Fetal Med*. 2021 Dec 9;4(1):72-86. doi: 10.1097/FM9.000000000000133. PMID: 35187500; PMCID: PMC8843053.
52. Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host Microbe*. 2017 May 10;21(5):561-567. doi: 10.1016/j.chom.2017.04.007. PMID: 28494237; PMCID: PMC6148370.
53. Malik S, Saran S, Sharma Y. Intracranial calcification, microcephaly, and intrauterine growth restriction: a telltale sign of congenital cytomegalovirus infection. *Sudan J Paediatr*. 2018;18(2):67-68. doi: 10.24911/SJP.106-1530897563. PMID: 30799904; PMCID: PMC6378578.
54. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int*. 2017;67(2):72-82.
55. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Petrova K.K., Lutsenko M.T. Effect of cytomegalovirus infection on progesterone conversion into a metabolite 5 α -pregnan-3,20-dione in the placenta in early pregnancy. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;(67):50-54. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5a9f265a108f03.54183370
56. Karamchandani U, Ahmed U, Rufai SR, et al. Long-term ocular and visual outcomes following symptomatic and asymptomatic congenital CMV infection: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2022;12(5):e059038. Published 2022 May 18. doi:10.1136/bmjopen-2021-059038
57. Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus Hepatitis in Immunocompetent and Immunocompromised Hosts. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(1):106-115. doi:10.14218/JCTH.2020.00088
58. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(10):166198. doi:10.1016/j.bbadis.2021.166198
59. Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Kabulova M.A., Kostornaya I.V. Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2015;60(3):50-57. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Васильев Валерий Викторович — доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

Рогозина Наталья Васильевна — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-908-43-91, e-mail: lelekin96@mail.ru

Маркин Иван Васильевич — аспирант научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-964-321-41-82, e-mail: i.v.markin@mail.ru



ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ГЛЕКАПРЕВИР/ПИБРЕНТАСВИР У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ВЫЗВАННЫМ ВИРУСАМИ ГЕНОТИПОВ 1–6, В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ

О.И. Сагалова¹, В.С. Адоньева², С.В. Зотов³, Д.А. Гусев⁴, Е.А. Стребкова⁵, Р.Б. Гальбрайх⁶, В.Г. Морозов⁷, И.М. Хаертынова⁸, И.В. Красильникова⁹, И.В. Санникова¹⁰, А. Бхагат¹¹, Д.О. Миленин¹², А.П. Ефремова¹³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Городская больница им. С.П. Боткина, Орел, Россия

³ Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Россия

⁴ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Самарская городская больница № 10, Самара, Россия

⁶ ООО «Гастроцентр», Пермь, Россия

⁷ Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия

⁸ Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова, Казань, Россия

⁹ Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

¹⁰ Центр клинической и образовательной гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии, Ставрополь, Россия

¹¹ AbbVie, Сингапур

¹² AbbVie, Россия

¹³ Оренбургская областная клиническая инфекционная больница, Оренбург, Россия

Effectiveness of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with Chronic HCV-infection Genotypes 1 to 6 in the real-world settings in Russia (EVEREST study)

O.I. Sagalova¹, V.S. Adonjeva², S.V. Zotov³, D.A. Gusev⁴, E.A. Strebkova⁵, R.B. Galbraikh⁶, V.G. Morozov⁷, I.M. Khayertynova⁸, I.V. Krasilnikova⁹, I.V. Sannikova¹⁰, A. Bhagat¹¹, D.O. Milenin¹², A.P. Efremova¹³

¹ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Region City Hospital named after S.P. Botkin, Oryol, Russia

³ Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar, Russia

⁴ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Samara City Hospital # 10, Samara, Russia

⁶ LLC "Gastrocenter", Perm, Russia

⁷ Medical Company «Hepatolog», Samara, Russia

⁸ Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after Professor A.F. Agafonov, Kazan, Russia

⁹ City Infectious Diseases Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

¹⁰ Center for Clinical and Educational Gastroenterology, Hepatology and Pancreatology, Stavropol, Russia

¹¹ AbbVie, Singapore

¹² AbbVie, Russia

¹³ Orenburg Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: комбинация глекапревира и пибрентасвира — это первая пангенотипная схема терапии хронического гепатита С, не требующая добавления рибавирина и позволяющая проводить 8-недельную терапию у большинства пациентов с хроническим гепатитом С и генотипами 1–6. Результаты клинических исследований показали хорошую переносимость комбинации глекапревира и пибрентасвира и высокую частоту достижения вирусологического ответа (>95%) в различных группах пациентов. Основной целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности

Abstract

Background: Glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB) is the first pangentotypic ribavirin-free regimen allowing for treatment duration as short as 8 weeks for the majority of patients with chronic hepatitis C (CHC) genotypes (GT) 1 to 6. The results of clinical trials showed good tolerability of GLE/PIB and high virologic response rate (mostly >95%) among different patient populations. The main objective of this study was to determine how the efficacy and safety of GLE/PIB translates into real-world clinical settings in Russia.

Materials and Methods: This was a prospective, multi-center observational study in patients with CHC who re-

комбинации глекапревира и пибрентасвира в условиях реальной клинической практики в России.

Материалы и методы: данное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование было проведено у пациентов с хроническим гепатитом С, получавших комбинацию глекапревира и пибрентасвира. Терапия назначалась лечащим врачом в соответствии со всеми применимыми требованиями до включения пациента в исследование. Наблюдение за пациентами осуществлялось на протяжении терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира и по меньшей мере в течение 12 недель после ее завершения. Информация собиралась из медицинских записей пациентов. Визиты, процедуры и диагностические манипуляции проводились в соответствии с принятой рутинной клинической практикой.

Результаты: в 11 центрах в исследование был включен 161 пациент, из них у 128 пациентов были собраны достаточные сведения для оценки устойчивого вирусологического ответа через 12 недель (т.е. ≥ 70 дней) после окончания терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира. В общей сложности у 127 из 128 пациентов (99,2%) был достигнут устойчивый вирусологический ответ через 12 недель. В зависимости от длительности терапии комбинацией глекапревира и пибрентасвира частота устойчивого вирусологического ответа через 12 недель в различных группах была следующей: 8 недель – 98,7% (75/76), 12 недель – 100% (49/49) и 16 недель – 100% (3/3). У 1 пациента не удалось достичь устойчивого вирусологического ответа через 12 недель, точные причины неудачи не были установлены.

Поскольку 1 пациент не достиг первичной конечной точки, в подгруппах пациентов, к которым он принадлежал, была установлена следующая частота достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель: 91,7% среди пациентов с генотипом 2 (11/12); 98,9% среди пациентов без цирроза (88/89); 99,1% среди ранее не леченных пациентов (113/114); 99,1% среди пациентов без вируса иммунодефицита человека (116/117); 99,2% среди пациентов младше 65 лет (120/121) и 99,2% среди не употреблявших наркотики пациентов (117/118).

С другой стороны, устойчивый вирусологический ответ через 12 недель был зарегистрирован у всех пациентов (100%) в следующих подгруппах: пациенты с генотипом 3 (n=76), генотипом 1a (n=5), генотипом 1b (n=29) и «другими» генотипами (n=6); пациенты с циррозом печени (n=36) и с неизвестными данными о циррозе (n=3); пациенты, получавшие противовирусную терапию ранее (n=14); пациенты с ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека / вируса гепатита С (n=11); пациенты старше 65 лет (n=7) и пациенты, употреблявшие наркотики (n=10).

Клинически значимых отклонений основных лабораторных показателей в ходе исследования не было выявлено. Напротив, отмечено общее улучшение показателей печеночных ферментов на визите устойчивого вирусологического ответа через 12 недель. Зарегистрировано 3 нежелательных явления у 3 пациентов: 2 случая легкой степени тяжести (кашель и сыпь) и 1 тяжелый случай, расцененный как серьезное нежелательное явление (декомпенсация цирроза). Декомпенсация цирроза привела к выбыванию пациента из исследования. По мнению исследователя, данное серьезное нежелатель-

ceived the GLE/PIB regimen. The treatment regimen was prescribed by a physician in accordance with all applicable requirements before the enrollment in the study. Patients were observed for the duration of GLE/PIB therapy and at least for up to 12 weeks after the treatment completion. Real-world data were collected in patient records. Follow-up visits, procedures, and diagnostic methods followed physicians' routine clinical practice.

Results: Overall 161 patients were enrolled in the study in 11 study sites of them 128 patients had sufficient follow-up data to assess sustained virological response 12 weeks [i.e. ≥ 70 days] after the end of treatment with GLE/PIB (SVR12). Overall, 127 out of 128 patients (99.2%) achieved SVR12. Depending on treatment duration the following SVR12 rates were achieved: 98.7% in 8-week group (75/76), 100% in 12-week group (49/49) and 100% in 16-week group (3/3). One patient failed to achieve SVR, the exact reasons of failure couldn't be established by the Investigator.

Since only one patient didn't achieve primary endpoint the following SVR12 rates were achieved in different subpopulations: 91.7% in patients with GT2 (11/12); 98.9% in non-cirrhotic patients (88/89); 99.1% in treatment-naïve patients (113/114); 99.1% in patients without HIV co-infection (116/117); 99.2% in patients younger than 65 years (120/121).

On the other hand, SVR12 was achieved by all patients (100%) in the following subpopulations: patients with GT3 (n=76), GT1a (n=5), GT1b (n=29) and other GTs (n=6); cirrhotic patients (n=36) and those with unknown cirrhosis status (n=3); treatment-experienced patients (n=14); HIV/HCV co-infected patients (n=11); patients older than 65 years (n=7); and drug users (n=10).

No clinically significant abnormalities in the key laboratory parameters were noted during the study. On contrary, the overall improvement of the liver enzymes was observed at SVR12 Visit. There were 3 patients with 3 adverse events (AEs): 2 cases were mild (cough and rash), and 1 case was severe and evaluated as a serious AE (hepatic decompensation). Hepatic decompensation led to the patient withdrawal from the study; this serious AE was preceded by 2 months of daily alcohol consumption and in the investigator's opinion was not related to GLE/PIB intake. Of all AEs only rash was related to GLE/PIB administration according to investigator's opinion.

Conclusion: GLE/PIB has proven to be a highly effective treatment regimen in the routine clinical practice in patients with all hepatitis C virus genotypes, including those with GT3 and compensated liver cirrhosis. SVR12 rates demonstrated in this study are fully consistent with the previously published data. The regimen was well tolerated by patients.

ное явление не было связано с приемом комбинации глекапревира и пибрентасвира, его развитию предшествовали 2 месяца ежедневного употребления алкоголя. Из всех нежелательных явлений, по мнению исследователей, только для сыпи была выявлена связь с применением комбинации глекапревира и пибрентасвира.

Заключение: доказана высокая эффективность терапии комбинации глекапревира и пибрентасвира в рутинной клинической практике у пациентов со всеми генотипами вируса гепатита С, включая пациентов с генотипом 3 и компенсированным циррозом печени. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа через 12 недель, продемонстрированная в этом исследовании, полностью согласуется с ранее опубликованными данными. Режим терапии хорошо переносился пациентами.

Ключевые слова: комбинация глекапревир/пибрентасвир, наблюдательное исследование, хронический гепатит С.

Введение

Согласно последним доступным сведениям, общая распространенность инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), с 2015 г. снизилась. Тем не менее, в 2020 г. ВГС в крови обнаруживался у 57 млн человек [1]. Примерно у 60–85% пациентов, инфицированных ВГС, вирус не элиминируется спонтанно, и развивается хроническое заболевание [2, 3]. ВГС демонстрирует высокую генетическую вариативность и классифицируется на 7 основных генотипов (и большое количество подтипов) [4, 5]. На сегодняшний день генотипы 1, 2 и 3 ВГС лидируют по распространенности в России [6].

Отсутствие рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в сыворотке крови пациента через 12 недель после окончания противовирусной терапии свидетельствует об эрадикации вируса и является основной целью лечения [7, 8]. Эрадикация ВГС позволяет предотвратить развитие осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, а также избежать трансплантации печени в будущем [9, 10].

Терапия ХГС активно совершенствовалась на протяжении последних нескольких десятилетий. Пэгинтерферон (пэгИФН) в комбинации с рибавирином (РБВ) использовался для лечения ВГС с 2000-х гг., их применение позволяло достигать частоту УВО 54–63%, при этом часто сопровождалось плохой переносимостью, которая, в свою очередь, негативно сказывалась на результатах терапии [11–14]. С одобрением в 2011 г. первых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения ХГС и дальнейшим развитием ПППД стало очевидно, что комбинации нескольких ПППД, воздействующих на различные стадии репликации вируса, могут значительно увеличить

Key words: chronic hepatitis C, glecaprevir/pibrentasvir combination, observational study.

эффективность лечения ХГС. Помимо повышения частоты достижения УВО, новая терапия позволила полностью исключить из состава лечебной схемы интерферон, повысить её безопасность, сократить продолжительности и упростить [15–17].

Значительным шагом в сторону совершенствования лечения ХГС в России стало одобрение пангенотипной комбинации глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ) в 2018 г. Препарат позволил полностью отказаться от включения в схему рибавирина и открыл новые возможности лечения пациентов с ГТ 1–6 ВГС коротким 8-недельным курсом. Клинические исследования ГЛЕ/ПИБ продемонстрировали высокую частоту достижения УВО12 (>95%) у пациентов с ВГС ГТ 1–6, независимо от наличия цирроза и предшествующего лечения [18]. Вместе с тем, важным представляется оценить, насколько полученные результаты применимы к условиям реальной клинической практики в России. Основной целью данного наблюдательного исследования стала оценка эффективности комбинации ГЛЕ/ПИБ в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Цель исследования — оценка эффективности применения ГЛЕ/ПИБ в условиях реальной клинической практики в России на основании оценки частоты УВО12 как в общей группе пациентов, так и в подгруппах, представляющих особый интерес: пациенты с моноинфекцией ВГС или ко-инфекцией ВГС и ВИЧ; пациенты с различными генотипами/подгенотипами ВГС; пациенты с циррозом печени и без него; пациенты, получавшие лечение в прошлом, и пациенты без предшествующего лечения; пациенты пожилого (≥ 65 лет) и молодого/среднего возраста (< 65 лет); лица, употреблявшие и не употреблявшие наркотические вещества.

Дополнительными целями исследования были оценка приверженности терапии ГЛЕ/ПИБ, сбор данных о сопутствующих заболеваниях и терапии, а также описание безопасности и переносимости препарата.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Данное проспективное многоцентровое наблюдательное исследование проводилось у пациентов с ХГС и ГТ 1–6, получавших ГЛЕ/ПИБ *per os*. Назначение исследуемого препарата осуществлялось лечащим врачом согласно действующим стандартам клинической практики и одобренной инструкции по применению. Препарат назначался больным до предложения об участии в исследовании. Длительность терапии ГЛЕ/ПИБ выбиралась в соответствии с инструкцией по применению и составляла 8, 12 или 16 недель.

Для достижения целей исследования набор и наблюдение пациентов проводились на базе 11 центральных и региональных стационарных и амбулаторных медицинских учреждений, специализирующихся на лечении инфекционных и гастроэнтерологических заболеваний, а также центров по борьбе со СПИДом, расположенных в Санкт-Петербурге, Казани, Перми, Челябинске, Краснодаре, Орле, Новосибирске, Ставрополе, Оренбурге и Самаре. Исследование было одобрено этическими комитетами и проводилось с февраля 2019 г. по январь 2021 г.

Наблюдение пациентов продолжалось в ходе приема ГЛЕ/ПИБ и в течение по крайней мере 12 недель после его завершения. В основе это-

го исследования лежал сбор данных в условиях реальной клинической практики. Все лечебные и диагностические процедуры проводились в соответствии с принятыми рутинными стандартами клинической практики. Это наблюдательное исследование было проведено в соответствии со схемой, представленной на рисунке 1.

Участники исследования

В исследование включались взрослые пациенты мужского и женского пола с подтвержденным диагнозом ХГС, вызванным ГТ 1, 2, 3, 4, 5 или 6 ВГС, как не получавшие ранее противовирусную терапию, так и получавшие пэгИФН (или ИФН) + РБВ ± софосбувир и/или софосбувир + РБВ, с компенсированным циррозом печени или без него, которым была назначена пероральная терапия комбинацией ГЛЕ/ПИБ согласно действующей инструкции по применению препарата в России. Пациенты включались в исследование в течение периода, составлявшего до 4 недель от начала лечения, добровольно подписывали и датировали форму информированного согласия перед включением в исследование. Пациенты не должны были участвовать в параллельно проводимых интервенционных терапевтических исследованиях.

Источники данных

В качестве источников данных использовалась первичная документация. Исследователь регистрировал информацию о пациенте в файле пациента, который служил источником данных для этого исследования. Сведения собирались из первичной документации для каждого пациента



¹ Регистрации подлежали данные обо всех визитах, включая результаты лабораторных анализов

² ЗЛ - завершение лечения

Рис. 1. Схема проведения исследования

и включали медицинские записи с демографическими показателями, информацией о лечении, результатами инструментальных и лабораторных диагностических исследований. Замещение/экстраполяция отсутствующих данных не проводилось.

Конечные точки

В этом исследовании оценивались следующие переменные: доля пациентов, достигших УВО12 в общей популяции и в субпопуляциях интереса; доля пациентов с коморбидными состояниями и принимающих сопутствующую терапию; доля доз ГЛЕ/ПИБ, принятых пациентом, в сравнении с назначенным целевым числом доз; доля пациентов с возникшими во время лечения серьезными НЯ, несерьезными НЯ и отклонениями лабораторных показателей.

УВО12 в этом исследовании определялся как уровень РНК ВГС ниже нижнего предела количественного определения/обнаружения (НПКО/НПО) через 12 недель [≥ 70 дней] после фактического приема последней дозы комбинации ГЛЕ/ПИБ по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) с НПКО/НПО < 50 МЕ/мл или иного валидированного метода исследования, применяемого в России.

Статистический анализ

Методы описательной статистики использовались для анализа данных в исследовании. Безопасность оценивалась у всех пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ГЛЕ/ПИБ. Анализ эффективности (УВО12) был проведен для всех пациентов, получивших ГЛЕ/ПИБ в соответствии с действующей инструкцией по применению, за исключением пациентов, которые не прошли обследование для определения уровня РНК ВГС после 70-го дня с момента завершения лечения по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (например, в случае отсутствия данных или утраты контакта с пациентом). Для частоты достижения УВО12 вычислялись 95% доверительные интервалы (ДИ) по методу Уилсона.

Результаты исследования

Исследуемая популяция

161 пациент с подтвержденным хроническим гепатитом С был включен в это наблюдательное исследование, из них 93 пациента получали ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель, 63 — 12 недель и 5 — 16 недель. 140 пациентов завершили исследование досрочно. В таблице 1 представлена информация об основных демографических, антропометрических и клинических характеристиках всех включенных в исследование пациентов (n = 161) с разделением на группы в зависимости от выбранной длительности терапии.

Медиана возраста пациентов составила 45 лет в группе 8-недельной терапии и 48 лет в группах 12- и 16-недельного лечения. У большинства пациентов возраст не превышал 65 лет, больные в возрасте ≥ 65 лет получали ГЛЕ/ПИБ на протяжении 8 недель (46,2%, 6/13) и 12 недель (53,8%, 7/13). Средняя продолжительность инфицирования ВГС составляла 8,4, 8,2 и 7,2 лет в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии соответственно.

У большинства пациентов не наблюдались симптомы, характерные для продвинутой стадии болезни печени. В группе 8-недельной терапии такие симптомы (расширение вен пищевода) были отмечены только у 1 пациента (1,1%, 1/93; в группе 12-недельного лечения они встречались чаще и включали: расширение вен пищевода (6,3%, 4/63), кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (3,2%, 2/63) и асцит (4,8%, 3/63). Ни у одного пациента не была выявлена гепатоцеллюлярная карцинома. 1 пациент перенес в прошлом трансплантацию печени и получал ГЛЕ/ПИБ на протяжении 16 недель.

Наиболее распространенным генотипом ВГС у участников исследования был ГТ3, он был выявлен у 49,5% (46/93), 73% (46/63) и 100% (5/5) пациентов, получавших терапию в течение 8, 12 и 16 недель, соответственно. Цирроз печени был установлен у 4,3% (4/93), 71,4% (45/63) и 80% (4/5) пациентов в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии соответственно. Согласно полученным данным, стадия фиброза F2 была зарегистрирована у большей части пациентов в группе 8-недельного лечения (36,6%, 34/93), в то же время стадия F4 превалировала у пациентов в группах 12-недельного (71,4%, 45/63) и 16-недельного лечения (80%, 4/5).

Большинство пациентов не получали ранее противовирусную терапию ХГС. В общей популяции 5 пациентов получали ранее безинтерфероновую терапию, 10 пациентов получали терапию на основе интерферона. Все пациенты с опытом безинтерфероновой терапии ранее получали софосбувир + даклатасвир ± РБВ. Интерферон-содержащая терапия включала следующие режимы: ИФН + РБВ (4/10, 40%), пэгИФН + РБВ (7/10, 70%), цепэгИФН + РБВ (1/10, 10%), пэгИФН + РБВ + теллапревир (1/10, 10%).

Распределение пациентов в зависимости от длительности назначенной терапии ГЛЕ/ПИБ приведено в таблице 1.

В общей популяции из 161 пациента у 88 (54,7%) были зарегистрированы коморбидные состояния. К наиболее частым (>10%) коморбидностям относились: в группе 8-недельной терапии — хронический панкреатит (24,4%, 11/45), гипертоническая болезнь сердца (22,2%, 10/45), хронический гастрит (15,6%, 7/45), хронический холецистит (15,6%, 7/45); в группе 12-недельной терапии —

Таблица 1

Исходные демографические, антропометрические и клинические характеристики включенных в исследование пациентов (n=161)

Исходные характеристики	ГЛЕ/ПИБ 8 недель (n = 93)	ГЛЕ/ПИБ 12 недель (n = 63)	ГЛЕ/ПИБ 16 недель (n = 5)
Мужчины, n/N (%)	48/93 (51,6%)	43/63 (68,3%)	3/5 (60%)
Возраст, медиана (разброс), годы	45 (22 – 82)	48 (26 – 74)	48 (36 – 58)
Из них пожилые (≥ 65 лет), n/N (%)	6/93 (6,5%)	7/63 (11,1%)	0 (0%)
Масса тела, медиана (разброс), кг	74 (42 – 115)	82 (50 – 143)	77 (70 – 90)
Рост, медиана (разброс), см	170 (154 – 192)	175 (149 – 196)	170 (162 – 178)
Продолжительность инфицирования ВГС, среднее, годы	8,38	8,19	7,2
Количественное определение РНК ВГС методом ПЦР, n/N (%)	67/93 (72%)	37/63 (58,7%)	3/5 (60%)
РНК ВГС, среднее	4 576 455,743	1 203 121,676	607 688,667
<i>Генотип ВГС</i>			
1a, n/N (%)	4/93 (4,3%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
1b, n/N (%)	24/93 (25,8%)	7/63 (11,1%)	0 (0%)
2, n/N (%)	12/93 (12,9%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
3, n/N (%)	46/93 (49,5%)	46/63 (73%)	5/5 (100%)
Другие, n/N (%)	7/93 (7,5%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
<i>Наличие цирроза печени</i>			
С циррозом, n/N (%)	4/93 (4,3%)	45/63 (71,4%)	4/5 (80%)
Без цирроза, n/N (%)	85/93 (91,4%)	18/63 (28,6%)	1/5 (20%)
Нет данных, n/N (%)	4/93 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Стадия фиброза</i>			
F0 – F1, n/N (%)	25/93 (26,9%)	8/63 (12,7%)	1/5 (20%)
F2, n/N (%)	34/93 (36,6%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
F3, n/N (%)	26/93 (28%)	8/63 (12,7%)	0 (0%)
F4, n/N (%)	4/93 (4,3%)	45/63 (71,4%)	4/5 (80%)
Не известно, n/N (%)	4/93 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Предшествовавшее лечение ХГС</i>			
Не получали лечение, n/N (%)	90/93 (96,8%)	54/63 (85,7%)	2/5 (40%)
Получали лечение, n/N (%)	3/93 (3,2%)	9/63 (14,3%)	3/5 (60%)
Схема терапии с интерфероном, n/N (%)	3/93 (3,2%)	4/63 (6,3%)	3/5 (60%)
Схема терапии без интерферона, n/N (%)	0 (0%)	5/63 (7,9%)	0 (0%)
Не известно, n/N (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Число предшествовавших курсов терапии ХГС</i>			
1, n/N (%)	1/93 (1,1%)	8/63 (12,7%)	3/5 (60%)
2, n/N (%)	2/93 (2,2%)	1/63 (1,6%)	0 (0%)
<i>Симптомы продвинутой стадии болезни печени в настоящем или прошлом</i>			
Нет, n/N (%)	92/93 (98,9%)	57/63 (90,5%)	5/5 (100%)
Расширение вен пищевода, n/N (%)	1/93 (1,1%)	4/63 (6,3%)	0 (0%)
Варикозное кровотечение, n/N (%)	0 (0%)	2/63 (3,2%)	0 (0%)
Наличие асцита, n/N (%)	0 (0%)	3/63 (4,8%)	0 (0%)
<i>Основные лабораторные параметры, средние значения</i>			
Альфа-фетопроtein, МЕ/мл	4,045	7,011	3,1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	206,931	162,597	131,6
Гемоглобин, г/л	141,483	144,645	130,4
Расчётная скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	85,39	87,014	112,43
Ко-инфекция ВИЧ/ВГС, n/N (%)	5/93 (5,4%)	10/63 (15,9%)	0 (0%)
CD4+, клеток/мм ³ , среднее	435,4	446,8	—

хронический панкреатит (25%, 10/40), гипертоническая болезнь сердца (17,5%, 7/40), хронический гастрит (17,5%, 7/40), эссенциальная гипертензия (15%, 6/40), зуб (12,5%, 5/40); в группе 16-недельной терапии – хронический панкреатит (33,3%, 1/3) и язва желудка (33,3%, 1/3).

В общей сложности 55 из 161 (34,2%) пациентов получали сопутствующую терапию, из них 30,1% (28/93), 39,7% (25/63) и 40% (2/5) пациентов в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии ГЛЕ/ПИБ соответственно. С наибольшей частотой (>5%) в качестве сопутствующей терапии в общей группе регистрировались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, производные дигидропиридина (блокаторы кальциевых каналов), антагонисты альдостерона (диуретики), гормоны щитовидной железы, селективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы протонного насоса, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, системные глюкокортикоиды.

Эффективность

Эффективность оценивалась у всех пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ в соответствии с действующей инструкцией по применению препарата в России. Исключение составляли пациенты, у которых отсутствовали результаты оценки РНК ВГС после 70-го дня с момента завершения лечения по причинам, не связанным с безопасностью или эффективностью (например, в случае утраты контакта с пациентом). Достаточно данных для оценки эффективности имели 128 пациентов, из них 76, 49 и 3 пациента получали ГЛЕ/ПИБ в течение 8, 12 и 16 недель соответственно. Приверженность к терапии ГЛЕ/ПИБ в этой группе (n = 128) составила 100%.

Вирусологический ответ на момент окончания терапии («End of treatment») был достигнут у 75,8% (97/128) пациентов. В зависимости от длительности терапии этот показатель составил 78,9% (60/76), 69,4% (34/49) и 100% (3/3) среди пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ 8, 12 и 16 недель соответственно.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 99,2% (127/128) пациентов (95%ДИ: 95,1 – 100%) (рис. 2). В зависимости от длительности лечения УВО12 удалось достичь у 98,7% пациентов в группе 8-недельной терапии (75/76, 95%ДИ: 91,9 – 99,9%), у 100% пациентов в группе 12-недельной терапии (49/49, 95%ДИ: 90,9 – 100%) и у 100% пациентов в группе 16-недельной терапии (3/3, 95%ДИ: 31 – 100%).

Частота достижения УВО в зависимости от характеристик пациентов приведена в таблице 2. Все пациенты с ГТ 1a (n = 5), 1b (n = 29) и 3 (n = 76) достигли УВО. Среди пациентов с ГТ2 частота УВО12

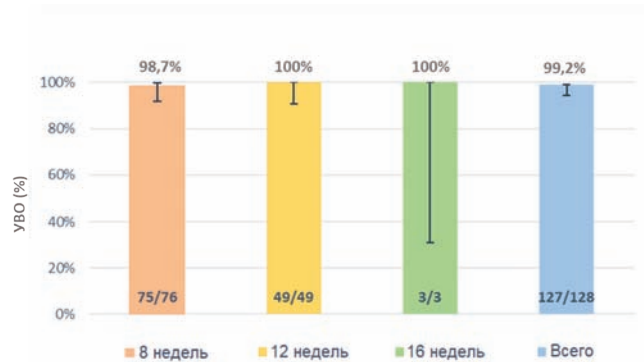


Рис. 2. Частота достижения УВО в общей группе и в группах с различной продолжительностью терапии ГЛЕ/ПИБ (планки погрешностей отражают 95% ДИ)

составила 91,7% (11/12) (рис. 3). Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 100% пациентов в возрасте старше 65 лет (n = 7/7) и у 99,2% (120/121) пациентов младше 65 лет. Все пациенты с циррозом 100% (36/36) и неизвестными данными о циррозе (3/3) достигли УВО. Частота достижения УВО у пациентов без цирроза составила 98,9% (88/89). На терапию ответили 100% (14/14) пациентов, ранее получавших противовирусную терапию, и 99,1% (113/114) первичных пациентов. 99,1% (116/117) пациентов с моноинфекцией ВГС и все пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС (11/11) достигли УВО12. У 100% (10/10) пациентов, употреблявших наркотические средства, и у 99,2% (117/118) пациентов, не употреблявших наркотики, был достигнут устойчивый ответ.



Рис. 3. Частота формирования УВО в зависимости от генотипа ВГС (планки погрешностей отражают 95% ДИ)

Согласно полученным результатам, только 1 пациент не достиг УВО. Им был 45-летний мужчина, получавший ГЛЕ/ПИБ в течение 8 недель. У пациента диагностирована гипертоническая болезнь сердца, в качестве сопутствующей терапии он получал периндоприл и индапамид ежедневно. У пациента не было выявлено цирроза и каких-

Таблица 2

Частота формирования УВО в общей популяции и в группах особого интереса в зависимости от продолжительности терапии ГЛЕ/ПИБ (n=128)

Группа	Всего в каждой субпопуляции	Длительность лечения ГЛЕ/ПИБ		
		8 недель	12 недель	16 недель
<i>Все пациенты</i>				
Всего	127/128 (99,2%)	75/76 (98,7%)	49/49 (100%)	3/3 (100%)
<i>Возрастные группы</i>				
Пожилые (≥ 65 лет)	7/7 (100%)	4/4 (100%)	3/3 (100%)	–
Непожилые (< 65 лет)	120/121 (99,2%)	71/72 (98,6%)	46/46 (100%)	3/3 (100%)
<i>Генотипы ВГС</i>				
ГТ 1a	5/5 (100%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)	–
ГТ 1b	29/29 (100%)	23/23 (100%)	6/6 (100%)	–
ГТ 2	11/12 (91,7%)	9/10 (90%)	2/2 (100%)	–
ГТ 3	76/76 (100%)	37/37 (100%)	36/36 (100%)	3/3 (100%)
Другие ГТ	6/6 (100%)	3/3 (100%)	3/3 (100%)	–
<i>Цирроз печени</i>				
С циррозом	36/36 (100%)	2/2 (100%)	32/32 (100%)	2/2 (100%)
Без цирроза	88/89 (98,9%)	70/71 (98,6%)	17/17 (100%)	1/1 (100%)
Не доступно/ Не известно	3/3 (100%)	3/3 (100%)	–	–
<i>Опыт предшествующей противовирусной терапии</i>				
Не получали лечение	113/114 (99,1%)	72/73 (98,6%)	40/40 (100%)	1/1 (100%)
Получали схемы на основе ИФН	9/9 (100%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	2/2 (100%)
Получали схемы без ИФН	5/5 (100%)	–	5/5 (100%)	–
<i>Потребление наркотиков</i>				
Употребляли наркотики	10/10 (100%)	4/4 (100%)	6/6 (100%)	–
Не употребляли наркотики	117/118 (99,2%)	71/72 (98,6%)	43/43 (100%)	3/3 (100%)
<i>ВГС/ВИЧ</i>				
Моноинфекция ВГС	116/117 (99,1%)	72/73 (98,6%)	41/41 (100%)	3/3 (100%)
Коинфекция ВГС/ВИЧ	11/11 (100%)	3/3 (100%)	8/8 (100%)	–

либо осложнений со стороны гепато-билиарной системы. Длительность инфицирования ВГС (ГТ2) составляла 11,3 года. До назначения ГЛЕ/ПИБ он не получал противовирусную терапию по поводу ХГС. Пациент не употреблял наркотики и не был ко-инфицирован ВИЧ. Согласно результатам ПЦР-тестирования, на момент окончания курса ГЛЕ/ПИБ у пациента РНК ВГС не обнаруживалась, последующая оценка была проведена только через 8 месяцев после завершения лечения и показала положительный результат. Несмотря на наличие вируса, пациент не явился на дообследование, в связи с этим точные причины неудачи исследователем установлены быть не могли. С учетом описанных обстоятельств, в данном случае не может быть исключена реинфекция.

Безопасность

В данном исследовании зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ) у 3 пациентов. 2 НЯ

имели легкую степень тяжести (кашель и сыпь на лице), одно было тяжелым – декомпенсация цирроза печени (табл. 3). По мнению исследователей, кашель и декомпенсация цирроза печени не были связаны с применением ГЛЕ/ПИБ, в то время как сыпь была квалифицирована как возможно связанная с противовирусной терапией. Все НЯ разрешились в период 2–18 дней. Декомпенсация цирроза печени была расценена как серьезное НЯ (СНЯ). Данное СНЯ произошло у пациента в группе 12-недельной терапии, его развитию предшествовали 2 месяца ежедневного употребления алкоголя. Пациент был исключен из исследования в связи с развитием СНЯ.

Основные показатели биохимического анализа крови, клинического анализа крови и общего анализа мочи оценивались в ходе визитов пациентов, начиная с исходного и до визита с УВО. Клинически значимых отклонений основных показателей упомянутых анализов в исследовании не наблюда-

Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании

Нежелательные явления	Всего (n = 161)	ГЛЕ/ПИБ 8 недель (n = 93)	ГЛЕ/ПИБ 12 недель (n = 63)	ГЛЕ/ПИБ 16 недель (n = 5)
Любое НЯ, n/N (%)	3/161 (1,9)	1/93 (1,1)	1/63 (1,6)	1/5 (20)
Любое СНЯ, n/N (%)	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
Любое связанное с препаратом СНЯ	0	0	0	0
Любое НЯ, приведшее к досрочному прекращению исследования для пациента, n/N (%)	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
<i>У пациентов произошли следующие НЯ, n/N (%):</i>				
Кашель	1/161 (0,6)	0	0	1/5 (20)
Сыпь на лице	1/161 (0,6)	1/93 (1,1)	0	0
Декомпенсация цирроза печени	1/161 (0,6)	0	1/63 (1,6)	0
Смертельные исходы	0	0	0	0

лось. Было отмечено увеличение доли пациентов с нормальными значениями показателей общего анализа мочи, биохимического и клинического анализов крови на визите с УВО в сравнении с исходным визитом.

Согласно результатам биохимического анализа крови, было выявлено улучшение средних значений показателей печеночных ферментов на визите с УВО. Так, нормальные уровни аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы были выявлены у 90% пациентов на визите с УВО в сравнении с 36%, 30% и 55% в группах 8-, 12- и 16-недельной терапии на исходном визите соответственно. На визите с УВО было отмечено увеличение доли пациентов с повышенным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина в сравнении с исходными данными (9% в сравнении с 3% для ЛПНП и 16% в сравнении с 6% для холестерина), однако эти повышения не являлись клинически значимыми.

Обсуждение

161 пациент из 11 клинических центров с подтвержденным ХГС был включен в первое наблюдательное исследование эффективности и безопасности комбинации ГЛЕ/ПИБ в реальной клинической практике в России. 128 пациентов получали ГЛЕ/ПИБ в соответствии с одобренной инструкцией по применению и имели достаточные данные для оценки УВО12. В этой популяции у 99,2% пациентов (127 из 128) был достигнут УВО12 через ≥ 70 дней после приема последней дозы ГЛЕ/ПИБ. Данное значение полностью согласуется с частотой УВО12 порядка 99,4%, полученной в наблюдательных исследованиях в Германии [19], Тайване [20], Японии [21] и Италии [22] при проведении терапии ГЛЕ/ПИБ в течение 8, 12 и 16 недель у пациентов с ГТ 1–6.

Дополнительно оценка эффективности была проведена в группах терапии различной длительности и других субпопуляциях интереса. 98,7% (75/76), 100% (49/49) и 100% (3/3) пациентов, получавших ГЛЕ/ПИБ на протяжении 8, 12 и 16 недель соответственно, достигли УВО12. Эти результаты согласуются с частотой УВО12, полученной в клинических исследованиях ГЛЕ/ПИБ: 93–99% для 8 недель, 95–100% для 12 недель и 96% для 16 недель терапии [23–27].

В этом исследовании наиболее часто встречавшимся генотипом ВГС был ГТ3, зарегистрированный почти у 60% пациентов. У всех пациентов с ГТ3 в результате терапии ГЛЕ/ПИБ был достигнут УВО12. Принимая во внимание, что ГТ3 является одним из наиболее трудно излечимых, в особенности у пациентов с циррозом [23], полученные результаты обнадеживают. Более того, у всех пациентов с циррозом, которые составляли 28% участников исследования, также был достигнут УВО12. До назначения ГЛЕ/ПИБ примерно 11% пациентов получали лекарственную терапию ХГС, первичная точка эффективности была достигнута у всех.

Крупномасштабная программа исследований ГЛЕ/ПИБ 3 фазы также показала высокую частоту достижения УВО12 у пациентов с ГТ 1–6, как с циррозом, так и без него, независимо от наличия предшествующего лечения. В исследовании EXPEDITION-1 [24] у пациентов с циррозом и ГТ 1, 2, 4, 5, 6 была достигнута частота УВО12 99%. Тем временем, согласно результатам исследования SURVEYOR-II (часть 3) [23], УВО12 был зарегистрирован у 98% ранее не леченных и 96% получавших предшествовавшее лечение пациентов с циррозом и ГТ3. Оценка УВО12 у пациентов без цирроза печени с различными ГТ в исследованиях SURVEYOR-II (часть 4), ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, ENDURANCE-3, ENDURANCE-4

показала следующие результаты: 99 – 99,7% для ГТ1 [25], 98 – 99% для ГТ2 [26], 95% для ГТ3 [27] и 93 – 99% для ГТ 4, 5 и 6 [26].

Следует упомянуть, что УВО12 в данном исследовании был зарегистрирован у всех ВИЧ-коинфицированных пациентов и пациентов, употреблявших наркотики, которые составляли 8,6% и 7,8% исследуемой популяции соответственно. Указанные результаты также соответствуют опубликованным ранее клиническим данным о достижении УВО12 98% коинфицированных ВГС/ВИЧ-1 пациентов с циррозом печени или без него [28] и данным реальной практики, продемонстрировавшим достижение УВО12 у 98% пациентов, употреблявших наркотики [29]. Таким образом, данные по эффективности ГЛЕ/ПИБ в клинической практике в России соответствуют данным по эффективности этой комбинации, полученным в контролируемых клинических исследованиях и реальной клинической практике в других странах.

В дополнение к оценке эффективности в исследовании была также проведена оценка безопасности на основании данных пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ГЛЕ/ПИБ ($n = 161$). Всего было зарегистрировано 3 НЯ (1,9%, 3/161), 2 из них были легкими и 1 тяжелым. Тяжелое НЯ (декомпенсация цирроза печени) было квалифицировано как СНЯ (0,6%, 1/161), не связанное с применением ГЛЕ/ПИБ, и было единственным НЯ, приведшим к исключению пациента из исследования. Полученные результаты по безопасности согласуются с клиническими данными, представленными ниже.

В ходе программы клинических исследований комбинация ГЛЕ/ПИБ изучалась в рамках исследований II и III фазы, в которых принимали участие более 2250 пациентов, включая больных с компенсированным циррозом печени. Результаты исследований II и III фазы продемонстрировали, что лечение комбинацией ГЛЕ/ПИБ характеризовалось хорошей переносимостью и редко прекращалось досрочно (0,4%). Случаи лекарственно-индуцированного поражения печени отсутствовали. НЯ, которые имели место у $\geq 10\%$ пациентов, включали головную боль и утомляемость. Большинство НЯ имели легкую степень тяжести. Частоты и степени тяжести НЯ были сходными у пациентов с циррозом печени и без него. Отклонения лабораторных показателей от 3-й степени тяжести и выше встречались нечасто ($\leq 0,4\%$) [30]. Указанный профиль безопасности сопоставим с таковым из реальной практики применения ГЛЕ/ПИБ в разных странах [19 – 22].

Таким образом, результаты данного наблюдательного исследования показали высокую эффективность и хороший профиль безопасности комбинации ГЛЕ/ПИБ в рутинной клинической практике, что полностью согласуется с ранее опубликованными данными.

Тем не менее, необходимо учитывать ограничения наблюдательных исследований, такие как невозможность минимизации искажающих факторов вследствие отсутствия рандомизации и сложность точной интерпретации эффектов лечения при наличии неполных данных. К другим особенностям этого исследования можно отнести использование в учреждениях различных тестов для оценки РНК ВГС, которые служили для анализа достижения первичной конечной точки. В исследовании проводились точные измерения для оценки эффективности лечения, предпринимались усилия по сбору максимально полной информации. Для минимизации сбора ретроспективной информации протокол данного исследования предписывал включение в исследование пациентов, начавших лечение не более чем за 4 недели до включения.

С точки зрения оценки использования ГЛЕ/ПИБ в рутинной клинической практике в России, эта комбинация представляется эффективным и высокобезопасным вариантом лечения ХГС у взрослых пациентов с различными генотипами ВГС и сопутствующими заболеваниями. Принимая во внимание, что ГТ3 ВГС является одним из наиболее распространенных генотипов в стране и представляет собой основную неудовлетворенную клиническую потребность в России [6], эффективность и безопасность ГЛЕ/ПИБ, продемонстрированные в рутинной практике у пациентов с ГТ3, создают предпосылки для оптимизации лечения ВГС в масштабе страны.

Заключение

Проведенное исследование показало, что комбинация ГЛЕ/ПИБ была эффективна и высокобезопасна у пациентов, инфицированных ВГС, в реальной клинической практике в России. Результаты настоящего исследования полностью согласуются с опубликованными данными клинических исследований и наблюдательных программ, проведенных в разных странах мира.

Конфликт интересов

Разработка дизайна исследования, сопровождение и финансовая поддержка исследования осуществлялись компанией AbbVie. Компания AbbVie принимала участие в интерпретации данных, обзоре и утверждении публикации. Все авторы данной публикации имели доступ к необходимой для работы информации, а также принимали участие в подготовке текста, проверке и одобрении статьи.

Литература

1. Blach S. Global status update on the HCV prevalence and cascade of care entering 2020. AASLD meeting; 2021 Nov 12-15: abstract 100.
2. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (1): 21-9.

3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31: 1014-8.
4. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease*. 2020; 31(3): 235-240.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318-27.
6. Чуланов, В.П. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С / В.П. Чуланов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2018. — № 16(1). — С. 5–14.
7. Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M, Taneja S, Duseja A, Rathi S, et al. Direct-acting antiviral therapy is safe and effective in pediatric chronic hepatitis C: the public health perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019; 68(1): 74-80.
8. AASLD-IDSА HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSА recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2018; 67(10): 1477-92.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.
10. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3 (2): 47-52.
11. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-82.
12. Manns M, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 358: 958-65.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (5): 346-55.
14. Mubashir S, Gul I, Rashool A, Gul S, Gulzar GM, Wani MA. Side effect profile of hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017; 6(7): 1-8.
15. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1879-88.
16. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):397-404.
17. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.
18. Liu X, Hu P. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021; 9(1): 125-132.
19. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C Registry. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019; 49(8): 1052-1059.
20. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, Hsieh SM, Su TH, Sun H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. *Liver International*. 2020; 40(4): 758-768.
21. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, et al. Effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C: real-world experience and clinical features of re-treatment cases. *Biomedicine*. 2020; 8(74): 1-11.
22. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2019; 70(3): 379-387.
23. Wyles DL, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo P, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 113.
24. Forns X, Lee S, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2017; 17(10): 1062-1068.
25. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 253.
26. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(3): 417 – 426.
27. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 66 (suppl 1): abstract GS-007.
28. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67(7): 1010-1017.
29. Persico M, Aglitti A, Milella M, Coppola C, Messina V, Claar E, et al. Real-life glecaprevir/pibrentasvir in a large cohort of patients with hepatitis C virus infection: The MISTRAL study. *Liver International*. 2019; 39(10): 1852-1859.
30. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1 – 6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2017 Apr 19-23: abstract FRI-238.

References

- Blach S. Global status update on the HCV prevalence and cascade of care entering 2020. AASLD meeting; 2021 Nov 12-15: abstract 100.
- Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36 (1): 21-9.

3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31: 1014-8.
4. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease*. 2020; 31(3): 235-240.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318-27.
6. Chulanov VP, Isakov VA, Zhdanov KV, Bakulin IG, Burnevich EZ, Latarska-Smuga D. Provezhutochnyye rezul'taty mezhdunarodnogo mnogotsentrovogo prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya «MOSAIC» po otsenke epidemiologii, sub»yektivnykh i ekonomicheskikh iskhodov lecheniya khronicheskogo virusnogo gepatita S. *Infektsionnyye bolezni*. 2018; 16(1): 5–14.
7. Dhiman RK, Grover GS, Premkumar M, Taneja S, Duseja A, Rathi S, et al. Direct-acting antiviral therapy is safe and effective in pediatric chronic hepatitis C: the public health perspective. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019; 68(1): 74-80.
8. AASLD-IDSА HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSА recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*. 2018; 67(10): 1477-92.
9. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380: 2095-128.
10. Chen SL, Morgan TR. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci*. 2006; 3 (2): 47-52.
11. Fried MW, Shiffman M, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347 (13): 975-82.
12. Manns M, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. PegInterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 358: 958-65.
13. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (5): 346-55.
14. Mubashir S, Gul I, Rashool A, Gul S, Gulzar GM, Wani MA. Side effect profile of hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b and ribavirin. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2017; 6(7): 1-8.
15. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20):1879-88.
16. Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):397-404.
17. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, Green PK, Lowy E, Tsui JI, et al. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. 2016;151(3):457-471.
18. Liu X, Hu P. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV infection. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2021; 9(1): 125-132.
19. Berg T, Naumann U, Stoehr A, Sick C, John C, Teuber G, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C infection: data from the German Hepatitis C Registry. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019; 49(8): 1052-1059.
20. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, Hsieh SM, Su TH, Sun H, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. *Liver International*. 2020; 40(4): 758-768.
21. Sugiura A, Joshita S, Yamashita Y, Yamazaki T, Fujimori N, Kimura T, et al. Effectiveness of glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C: real-world experience and clinical features of re-treatment cases. *Biomedicines*. 2020; 8(74): 1-11.
22. D'Ambrosio R, Pasulo L, Puoti M, Vinci M, Schiavini M, Lazzaroni S, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in 723 patients with chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2019; 70(3): 379-387.
23. Wyles DL, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo P, et al. SURVEYOR-II, Part 3: Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection with Prior Treatment Experience and/or Cirrhosis. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 113.
24. Forns X, Lee S, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *The Lancet infectious diseases*. 2017; 17(10): 1062-1068.
25. Zeuzem S, Feld JJ, Wang S, Bourlière M, Wedemeyer H, Gane EJ, et al. ENDURANCE-1: Efficacy and Safety of 8- versus 12-week Treatment with ABT-493/ABT-530 in patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection. Independent reporting on 67th AASLD. 2016 Nov 11-15: abstract 253.
26. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 16(3): 417–426.
27. Foster GR, Gane E, Asatryan A, Asselah T, Ruane PJ, Pol S, et al. ENDURANCE-3: safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype 3-infected patients without cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 66 (suppl 1): abstract GS-007.
28. Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1: the EXPEDITION-2 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 67(7): 1010-1017.
29. Persico M, Aglitti A, Milella M, Coppola C, Messina V, Claar E, et al. Real-life glecaprevir/pibrentasvir in a large cohort of patients with hepatitis C virus infection: The MISTRAL study. *Liver International*. 2019; 39(10): 1852-1859.
30. Dufour JF, Zuckerman E, Zadeikis N, Hezode C, Paik SW, Andreone P, et al. Safety of glecaprevir/pibrentasvir in adults with chronic genotype 1–6 hepatitis C virus infection: an integrated analysis. 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. 2017 Apr 19-23: abstract FRI-238.

Авторский коллектив:

Сагалова Ольга Игоревна – профессор кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, врач-инфекционист 2-го инфекционного отделения клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., тел.: +7-912-895-53-78, e-mail: olga_sagalova@mail.ru

Агоньева Виктория Сергеевна – заведующая областным гепатологическим центром Орловской области Городской больницы им. С. П. Боткина; тел.: +7-910-301-37-00, e-mail: ad-viktoria69@yandex.ru

Зотов Сергей Викторович – главный врач Специализированной клинической инфекционной больницы; тел.: +7-988-243-41-49, e-mail: s.v.zotov@mail.ru

Гусев Денис Александрович – главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: +7(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Стребкова Елена Алексеевна – заместитель главного врача по лечебной работе Самарской городской больницы №10, к.м.н., тел.: +7-927-658-17-52, e-mail: eastrebkova@gmail.com

Гальбрайт Раиса Борисовна – врач-гепатолог ООО «Гастроцентр»; тел.: +7-912-884-77-77, e-mail: gz@kkib.ru

Морозов Вячеслав Геннадьевич – директор медицинской компании «Гепатолог», д.м.н., профессор; тел.: +7-960-812-11-09, e-mail: morozov@mail.radiant.ru

Хаертынова Ильсияр Мансуровна – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова, д.м.н., профессор; тел.: +7-987-262-96-62, e-mail: i.khaertynova@gmail.com

Красильникова Ирина Вадимовна – врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, тел.: +7-913-787-74-05, e-mail: ikb1@yandex.ru

Санникова Ирина Викторовна – врач-инфекционист Центра клинической и образовательной гастроэнтерологии, гепатологии и панкреатологии; тел.: +7-962-447-75-16, e-mail: gastro_pasechnikova@mail.ru

Бхагат Абхи – медицинский директор вирусологического направления региона Intercontinental, AbbVie, Сингапур; тел.: 8(495)258-42-77, e-mail: abhi.bhagat@abbvie.com

Миленин Дмитрий Олегович – медицинский менеджер вирусологического направления, AbbVie, Россия. тел.: 8 (495) 258-42-77, e-mail: dmitry.milenin@abbvie.com

Ефремова Алеся Петровна – заведующая инфекционным отделением Оренбургской областной клинической инфекционной больницы; тел.: +7-909-707-09-54, e-mail: alesy345@mail.ru



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2

А.О. Михайлов¹, С.А. Сокотун¹, Н.Г. Плехова¹, А.И. Симакова¹, С.Н. Бениова², С.А. Петухова¹, Е.С. Мачтарева², А.С. Бедарева¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-2

A.O. Mikhailov¹, S.A. Sokotun¹, N.G. Plekhova¹, A.I. Simakova¹, S.N. Beniova², S.A. Petukhova¹, E.S. Machtareva², A.S. Bedareva¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Regional Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia

Резюме

Введение. Астенические расстройства, обусловленные инфекцией COVID-19, как правило, относят к группе недавно введенной рубрики в МКБ-10: U09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное. В связи с этим требуется изучение и систематизация клинических проявлений астенического синдрома у пациентов после коронавирусной инфекции для лучшего понимания тактики лечения и реабилитации.

Цель: оценить распространенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, охарактеризовать его и представить динамику.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 200 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 51 до 83 лет, все обследуемые лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведено 2 визита: при выписке из стационара через 6 и 12 месяцев. Пациентам проводился физикальный осмотр, сбор анамнеза, жалоб и анкетирование с оценкой субъективного ощущения тяжести астении и других психопатологических синдромов.

Результаты. Астенические симптомы обнаружены у 2/3 обследуемых лиц ($n=133$), у которых вегетативные нарушения отмечались с незначительным снижением от 81,5% через 6 и до 74,2% через 12 месяцев, тогда как в течение наблюдаемого периода нарушения сна и повышенная утомляемость прогрессировали от 70,4% до 80,6% и 63,0 до 74,2% соответственно. Эмоциональная лабильность, в целом, у пациентов не изменялась.

Выводы. В постковидный период у пациентов наблюдаются полиморфные симптомы и проявления астенического синдрома с наиболее распространенными феноменами расстройства сна и утомляемости.

Ключевые слова: астенический синдром, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction. Asthenic disorders due to COVID-19 infection are generally classified under a recently introduced category in ICD-10: U09.9 Condition after COVID-19, unspecified. In this regard, it is necessary to study the clinical manifestations and systematize the asthenic syndrome after coronavirus infection in order to better understand the tactics of treatment and rehabilitation of this group of patients.

Objective. To assess the prevalence of asthenic syndrome in patients who have had a coronavirus infection, to characterize and present its dynamics.

Materials and methods. The study involved 200 people with a confirmed diagnosis of COVID-19, aged 51 to 83, who were undergoing inpatient treatment. After discharge from the hospital after 6 months and 12 months, these patients again underwent a physical examination, anamnesis, complaints, and a questionnaire to identify symptoms of asthenia and other psychopathological syndromes.

Results. Asthenic symptoms were found in 2/3 of the examined persons. Autonomic disorders were noted with a slight decrease from 81.5% after 6 months to 74.2% after 12. Sleep disorders and increased fatigue progressed during the observed period from 70.4% to 80.6% and 63.0 to 74.2% respectively. Emotional lability of patients as a whole did not change.

Conclusion. Polymorphic symptoms of asthenic syndrome were revealed, the most common phenomena were sleep disorders and symptoms of fatigue.

Key words: asthenic syndrome, coronavirus infection, post-covid syndrome, SARS-CoV-2.

Введение

С момента первых наблюдений клинического проявления коронавирусной инфекции в 2019 г. (COVID-19) произошли значительные изменения в понимании патогенеза заболевания и достигнуты большие успехи в его лечении и профилактике [1, 2]. Однако остается много вопросов, связанных с многообразием клинических вариантов течения COVID-19 и отдаленными последствиями [3]. Показано, что постковидный период у пациентов характеризуется различными неврологическими проблемами, такими как нарушение обоняния, извращение вкусовых ощущений, полинейропатия, вестибулопатия и др. [4]. Описываемые в настоящее время постинфекционные процессы и феномены не являются чем-то новым и ранее не изученным [5]. После перенесенного острого инфекционного заболевания остается астенический синдром у пациентов, который в большинстве случаев характеризуется относительно благоприятным течением и быстрой регрессией [6]. Астения включает в себя раздражительность, нарушения сна, неустойчивые эмоциональные реакции, тревожность, вегетативные проявления в виде повышенного сердцебиения, потливости, нарушений функции кишечника [7] и других органов и систем, что указано и в Международной классификации болезней (МКБ-10). Состояния с проявлениями астении классифицируются в различных ее рубриках как энцефалопатия неуточненная (G93.4), расстройство вегетативной [автономной] нервной системы неуточненное (G90), синдром усталости после вирусной инфекции (G93.3), неврастения (F48.0), психастения (F48.8), органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6), неспецифическая астения (R53) и переутомление (Z73.0). Астенические расстройства, обусловленные инфекцией COVID-19, могут быть отнесены к группе недавно введенной рубрики — состояние после COVID-19 неуточненное (U09.9).

Вирус SARS-Cov-2 способен проникать через гематоэнцефалический барьер, вызывая повреждения в центральной нервной системе (ЦНС), которые проявляются множеством неврологических симптомов (острая полинейропатия, головные боли, гипосмия, гипогезия) [8]. У некоторых пациентов, заболевших вирусной инфекцией, отмечено развитие неврологических симптомов, включая психоз, что указывает на возможные существенные сдвиги в психоэмоциональной сфере [9]. В период раннего восстановления после COVID-19 возрастают риски развития стойкой астении с ее основными проявлениями: быстрой физической и умственной слабостью, головными болями, нарушением сна, эмоциональной и вегетативной лабильностью, включающей в том числе изменения

со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) со значительной суточной вариабельностью артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [10]. При этом повреждения ЦНС пациентов после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 могут сохраняться длительно вследствие особенности ее течения, обусловленного повышенной реакцией со стороны иммунной системы, например, возможного в течение длительного времени секретирования клетками глии провоспалительных факторов, таких как IL-6, 12, 15 и TNF- α . Таким образом, клинические проявления постковидной астении могут иметь ряд особенностей, на которые необходимо обратить внимание клиницистам. К сожалению, на настоящий момент данная проблема обсуждается специалистами не в достаточной мере, что указывает на необходимость дополнительных исследований клинических проявлений неврологических проблем у пациентов в постковидный период, а также систематизации представлений о выявляемом у них астеническом синдроме [11].

Цель исследования – оценить распространенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, охарактеризовать и представить его динамику.

Материалы и методы исследования

Исследованы 200 пациентов в возрасте от 51 до 83 лет с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, после стационарного лечения в инфекционном отделении Краевой клинической больницы № 2 (г. Владивосток). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом при Краевой клинической больницы №2, протокол № 2/1 от 01.08.2021 г. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2 в отделяемом, полученном со слизистой рото-/носоглотки. Все пациенты получали стандартную терапию, регламентированную актуальной на то время версией Временных методических рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции [12].

Сбор данных осуществлялся специально подготовленными сотрудниками, принимавшими участие в исследовании с целью регистрации основных клинико-демографических параметров. Дизайн исследования предполагал встречи с обследуемыми лицами после выписки из стационара через 6 и 12 месяцев. В индивидуальные регис-

традиционные карты (ИРК) пациентов при первой встрече вносились клинико-демографические данные (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), параметры диастолического артериального давления (ДАД), систолического артериального давления (САД), информация о курении, сведения о наличии сопутствующих заболеваний, дата выздоровления). На всех визитах проводили определение общего состояния пациентов с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выявляли признаки субъективного ощущения тяжести астении с применением многомерного опросника усталости (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), оценивали когнитивные функции и вегетативный тонус. Данные основных и дополнительных показателей статуса пациентов делили на 4 основные категории проявлений астении:

1. Вегетативные нарушения (ощущение тяжести в голове, головные боли, головокружение, неустойчивость при ходьбе, сердцебиение и тенденция к повышению артериального давления, диспептические расстройства).

2. Нарушения сна (трудности, связанные с засыпанием, поверхностный, беспокойный сон, частые пробуждения, кошмары, трудности с пробуждением, отсутствие чувства отдыха после сна, дневная сонливость, трудности с концентрацией внимания, необходимы дополнительные усилия, чтобы преодолеть сонливость, сосредоточиться на работе).

3. Эмоциональная лабильность (тревожность, апатия, подавленность, ослабление интереса к окружающему, деперсонализация).

4. Повышенная утомляемость (физическая слабость (в том числе в мышцах, конечностях), усталость, желание отдохнуть, прервать работу, сниженная продуктивность и психическая слабость с ухудшением сообразительности и памяти, ошибками в связи с невнимательностью, незаконченными делами, неэффективно потраченным временем).

5. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты исследования

Согласно временным методическим рекомендациям, тяжесть течения коронавирусной инфекции у обследуемых пациентов на момент госпитализации соответствовала средней степени, характеризовалось повышением температуры тела выше 38 °С, с частотой дыхания больше 22 в минуту, одышкой при минимальных физических нагрузках. По данным компьютерной томографии определялись признаки пневмонии, соответствующие 1 и 2 степени поражения легочной ткани. У всех пациентов в течение госпитализации была

потребность в кислородной терапии и определялся С-реактивный белок в плазме крови – выше 10 мг/л.

После выписки из стационара практически все пациенты предъявляли жалобы, соответствующие неврологическим симптомам различной степени выраженности. Так, ощущение тяжести в голове и головные боли отмечены у 33,3% обследуемых с одинаковой частотой как через 6, так и через 12 месяцев (рис. 1). Следует заметить, что указанные симптомы характеризовались стойкостью проявлений у одних и тех же лиц. Ощущение головокружения через полгода после выписки из стационара были отмечены у значительного количества пациентов (63%), а через год наблюдалось у 13% обследуемых. Повышенная потливость и кожный зуд отмечены у 7,4% лиц через 6 месяцев и у 10% через 12. В качестве отдаленного последствия перенесенной инфекции отдельно следует отметить тенденцию к повышению уровня артериального давления у пациентов, которая наблюдалась у 33,3% обследуемых к 12-му месяцу после выписки из стационара. Причем у этих лиц ранее либо отсутствовала гипертоническая болезнь, либо была подобрана адекватная гипотензивная терапия, которая имела в течение многих предшествующих лет стабильный эффект. Чувство сердцебиения (на фоне легкой физической нагрузки, эмоционального напряжения) сохранялось у пациентов после выписки на протяжении всего периода наблюдения, но имело тенденцию к снижению в 3 раза (33,3% на первом визите и 10% на втором визите).

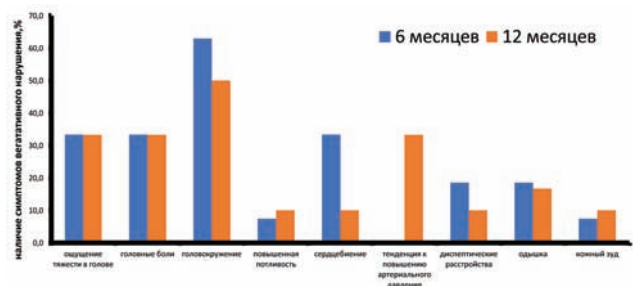


Рис. 1. Характеристика вегетативных нарушений после коронавирусной инфекции

Диспептические расстройства, включающие в себя такие симптомы, как отрыжка воздухом, кислотой, изжога, препятствие при прохождении пищи, бурление в животе, урчание, вздутие, чередование поносов и запоров, появление неоформленного стула, распирающие в животе, также наблюдались у пациентов в постковидный период на протяжении длительного времени (до 6 месяцев). Такие проявления сохранялись только у тех пациентов, которые в острый период коронавирусной инфекции имели симптомы нарушения пищеваре-

ния различной степени выраженности. Через полгода эти симптомы обнаруживались у 18,5% и сохранялись у 10% через 12 месяцев.

Исследование одышки с помощью шкалы Борга (субъективный способ определения уровня нагрузки) показало, что пациенты отмечали её появление в состоянии покоя, во время работы, не требующей усилий (например, завязывание шнурков), а также при других видах деятельности, которые требуют небольших усилий без интенсивной физической нагрузки. Такого типа симптоматика беспокоила пациентов через 6 месяцев в 18,5% случаев, а через 12 — в 16,7%.

Нарушения структуры и качества сна у пациентов характеризовались разнообразием разнонаправленных клинических вариантов (рис. 2). Необходимо отметить, что через год прослеживалась динамика постепенного увеличения проблем, связанных с нарушениями циркадного ритма сна и бодрствования, а также парасомниями (чередование медленного и быстрого периодов сна). Эти нарушения отмечали через полгода 20% респондентов при значительном увеличении их количества до 66,7% через год, частые пробуждения в среднем от 3 до 5 раз за ночь обнаружены у 14,8% и 36,7% соответственно. Длительные пробуждения, вплоть до сонного паралича отмечались у 3,7% обследуемых лиц через полгода и у 6,7% через год. Наблюдались симптомокомплексы у отдельных пациентов со следующими нозологическими единицами нарушений сна: синдром нерегулярного ритма сна и бодрствования, нарушение сна при сменной работе, нарушения пробуждения из медленного сна, синдром приёма пищи во сне, периодический изолированный паралич сна, ночные кошмары, хроническая инсомния, гиперсомния, вероятно, центрального происхождения. Из-за нарушений структуры и качества сна у обследуемых лиц возникали трудности с концентрацией внимания в дневное время, что сказывалось как на продуктивности их деятельности, так и на общем эмоциональном фоне. Такие жалобы предъявляло 25,9% пациентов через полгода, а через 1 год — уже 36,6%.

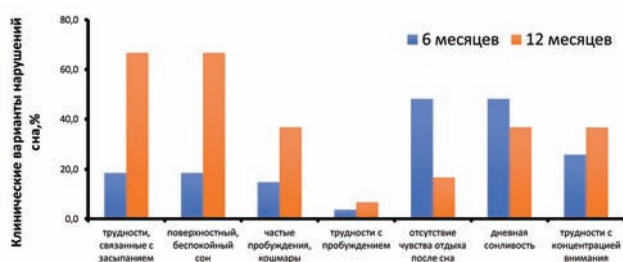


Рис. 2. Структура нарушения сна у пациентов, перенесших ковидную инфекцию

Со временем ряд показателей нарушений сна реципрокно изменялись. Так, снижалась дневная сонливость у обследуемых лиц с 48,1% до 36,7%, и если через 6 месяцев чувство отдыха после сна отмечали 51,9%, то через 12 месяцев — уже 83,3%.

Спектр эмоциональных нарушений (рис. 3) включал в себя довольно широкий диапазон. Наиболее распространенными симптомами оказались раздражительность, тревожность и подавленность. При этом клинически раздражительность (дисфория) у пациентов наблюдалась в различной степени выраженности — от легкой (обидчивость, придирчивость, ворчливость, недовольство, саркастичность и язвительность) до значительной (злоба, перемежающаяся эпизодами ярости, состояниями психомоторного возбуждения с агрессивными, разрушительными действиями и импульсивными поступками). Через 12 месяцев клиника дисфории регрессировала у обследуемых от 55,6% до 30%, при этом тревожность, апатия, подавленность не только не уменьшались, но и несколько увеличивались — с 48,1% до 50%, с 25,9% до 26,7% и с 37% до 43,3% соответственно. Спектр тревожных переживаний был так же разнообразен. Пациенты отмечали неясное нарастающее напряжение, гиперестезии (повышенная чувствительность к раздражителям — вздрагивание от случайных шумов, громких звуков), переживание ощущения надвигающейся угрозы. При выраженной тревоге возникают двигательное беспокойство (невозможность спокойно усидеть на месте), повышенная мыслительная активность, достигающая порой умственной жвачки (руминации), тревожные опасения за будущее.

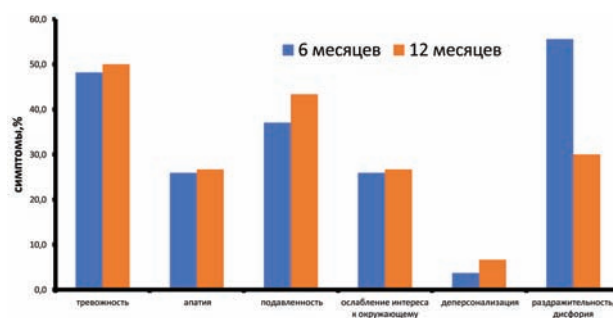


Рис. 3. Проявления эмоциональной лабильности после коронавирусной инфекции

Ослабление интереса к окружающему миру и апатия наблюдались у исследуемых пациентов с одинаковой частотой через 6 и 12 месяцев. Апатия проявлялась безразличием, отсутствием эмоций, равнодушным отношением к происходящему вокруг, утратой интереса к общению с близкими, своим прежним увлечениям и пребыванием в без-

действии. Во время интервенции пациенты, субъективно отмечающие симптомы апатии, зачастую к беседе интереса не проявляли, говорили мало, ответы давали односложные, были гипомимичны. Ощущение подавленности встречалось чаще и не всегда сопровождало апатическое настроение. Основными проявлениями подавленности стали преобладание отрицательных эмоций, утрата чувства радости, способности получать удовольствие, что часто сочеталось с нарушениями сна, снижением аппетита и повышением утомляемости.

Симптомы деперсонализации наблюдались в 3,7% случаев после 6 месяцев с увеличением к 12-му месяцу до 6,7% и характеризовались субъективными ощущениями «потери себя», «утраты чувств и эмоций», которые описывались пациентами «какими-то не такими, как прежде». У 2 пациентов, наблюдаемых нами после выписки из стационара, впервые в жизни развился маниакальный эпизод, который в обоих случаях характеризовался подъемом настроения и сопровождался повышенной энергичностью, гиперактивностью, идеями величия.

Пациентка Л., 53 лет, мать троих детей, по профессии юрист после выписки из стационара после перенесенной коронавирусной инфекции через 1 месяц внезапно прекратила свою успешную профессиональную деятельность, мотивируя это тем, что её работа бесполезна, мелкомасштабна и не приносит пользы. Увеличила социальную активность, постоянно читала и писала в общегородские чаты, считала, что новости в них публикуют специально для нее, что таким образом власти через администраторов с ней общаются, почувствовала в себе силы «изменить мир», своё особое предназначение — бороться с несправедливостью, коррупцией. В начале этого состояния пациентка стала писать жалобы и обращения в органы исполнительной власти и надзорные органы о социальной несправедливости по отношению к оленеводам, ущемлении гражданских прав своих детей жителями многоквартирного дома, в котором она проживает, стала подозрительной и на 2 месяца, с ее слов, «потеряла сон». Оценить критически свое болезненное состояние пациентка не могла. Она перестала уделять внимание семье, на что указывал муж, но лишь через 4 месяца воспользовалась медицинской помощью, когда в психическом статусе пациентки произошли улучшения и полное исчезновение симптомов мании. В дальнейшем через 3 месяца отмечалась гипомания со схожими переживаниями, но менее выраженными.

Вторая пациентка В., 69 лет, ранее не обнаруживавшая психических расстройств, сразу после выписки из стационара инфекционного отделения стала ощущать прилив сил, повышенную работоспособность, отсутствие ранее имевшихся хронических болезней (двусторонний коксартроз,

гипертоническая болезнь, мозжечковая атаксия), отсутствие ощущения физической боли и усталости. Пациентка осознала свое «особое» положение в обществе, олицетворяла себя с богиней Афродитой, обнаруживала у себя способности к левитации, волшебству, что сопровождалось ажитацией, повышенной общительностью, грандиозными идеями о смысле мироздания и поисками «идеального» мужчины в череде случайных половых связей. Ввиду отсутствия критики к своему состоянию была госпитализирована в психиатрический стационар, где на фоне симптоматической терапии галоперидолом в течение 3 дней наблюдался быстрый стойкий эффект. Эпизод мании больше не повторялся.

Жалобы на повышенную утомляемость мы разделили на физическую и психическую (рис. 4). Физическая включала мышечную слабость, усталость, желание отдохнуть, прервать работу, снижение продуктивности и наблюдалась в 25,9% случаев через полгода и сохранялась на том же уровне через год. Психическая утомляемость была связана с трудностями удержания внимания, ухудшением сообразительности и памяти, ошибками в связи с невнимательностью; незаконченными делами и обнаружена у 48,1% обследуемых через 6 месяцев и у 53,3% через 12 месяцев. Субъективные ощущения снижения памяти наблюдались в большом количестве случаев и к концу первого года отмечались у 53,3%.

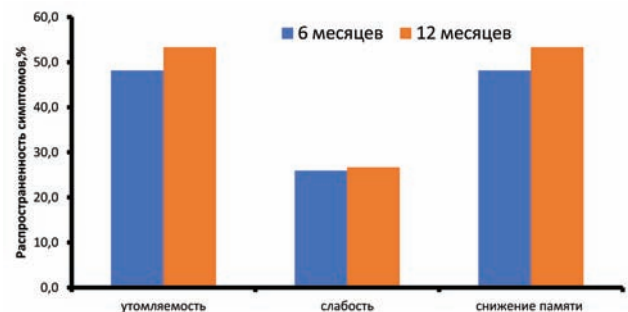


Рис. 4. Симптомы группы 4 (повышенной утомляемости) после коронавирусной инфекции

Обсуждение

Этиопатогенез отдаленных последствий после перенесенной коронавирусной инфекции является многофакторным и связан с широким спектром клинических проявлений [13]. Астенический синдром постковидного периода представляет собой сложную и гетерогенную сущность, в которой отмечаются такие факторы, как специфические постконвалесцентные проявления в виде вегетативных нарушений, эмоциональной лабильности, нарушений сна, повышенной утомляемости и снижения памяти [14]. Особенностью данного синдрома у обследуемых нами пациентов явилось

усиление и появление новой основной симптоматики в течение года после выписки из стационара. Астенические симптомы обнаруживались у 2/3 пациентов, но наполняемость в каждом конкретном случае была различной. Вегетативные нарушения были широко распространены и имели тенденцию к незначительному снижению в общей популяции с 81,5% до 74,2% через 12 месяцев, однако их структура была разнонаправленной динамики за счет снижения встречаемости одних и увеличения встречаемости других симптомов (см. рис. 1). Нарушения сна и повышенная утомляемость со временем прогрессировали с 70,4% через 6 месяцев до 80,6% через 12 месяцев и с 63,0% до 74,2% соответственно, а эмоциональная лабильность в целом в динамике не изменялась при различиях в ее качестве.

Для объяснения этого факта можно предложить несколько гипотез: а) наличие изначально дефектного иммунного ответа хозяина, который способствовал бы репликации и персистенции вируса в организме в течение длительного времени с возможным его длительным сохранением в эндотелиальных клетках, в том числе головного мозга или клетках глии; б) воспаление и повреждение многих органов, опосредованное чрезмерным воспалительным ответом (синдром цитокинового шторма); в) прямое цитопатическое и нейротоксическое действие вируса SARS-CoV-2; г) разбалансировка основной функциональной системы (по П.К. Анохину) с дефектами в эндокринной, вегетативной, нервной и поведенческой регуляции [15–17].

Уникальной особенностью иммуноопосредованного полиорганного повреждения при коронавирусной инфекции является неразрешающее воспаление даже после того, как провоцирующий фактор ликвидировался [18]. Представлено понимание того, как дисфункция иммунных клеток способствует воспалительной реакции у пациентов с COVID-19 [19]. Показано, что большинство иммунных клеток инициируют гипертрофический ответ, который не способен контролировать вирусную инфекцию. Такие клетки дисфункциональны для цитотоксического уничтожения инфицированных вирусом клеток и активации В-лимфоцитов при нарушенной презентации антигена моноцитами. Подобные различные функциональные изменения врожденных и адаптивных иммунных реакций при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, могут способствовать тяжести и длительности астении [20]. Вероятно, воздействие вируса на вегетативную нервную систему, реализуемое прямым цитопатическим и иммуноопосредованным действием, может объяснить часть симптомов астенического синдрома после COVID-19. Подобная вегетативная нестабильность может усугубляться в результате гиповолемии в началь-

ной фазе инфекции или физической активации после длительного постельного режима [21]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает изменения в сосудах головного мозга и паренхиме, влияет на гематоэнцефалический барьер и вызывает воспаление нейронных, глиальных и мозговых сосудов [22]. Однако нет никаких доказательств прямого инфицирования нейронов. Механизмы, участвующие в нейрорепсихологических последствиях, включают иммунный ответ хозяина на инфекцию SARS-CoV-2, стресс до и во время инфекции, а также вирусное воздействие на ЦНС [23]. Таким образом, нейрорепатогенные механизмы изменения организма после COVID-19 сохраняются в течение длительного времени и включают как прямое повреждение нервной ткани вирусом, так и эффект тяжелого системного воспаления, нейровоспаления, микрососудистого тромбоза и нейродегенерации.

Заключение

Полученные результаты исследования демонстрируют наличие высокой частоты встречаемости астенического синдрома у пациентов, перенесших COVID-19, с распространенными и прогрессирующими в его структуре расстройствами сна и симптомами утомляемости, в отношении вегетативных проявлений отмечено снижение. Проведенное нами исследование требует дальнейшего изучения детерминант и предикторов астенического синдрома после перенесенного заболевания, а также выявления для дифференцировки органических аффективных, тревожных, маниакальных расстройств, неврастений и синдромов хронической усталости как групп риска, так и конкретных категорий.

Литература

1. Carod Artal F. J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados // Revista de Neurología. — 2021. — Т. 72. — №. 11. — С. 384-396.
2. Yong S. J., Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies // Reviews in medical virology. — 2022. — Т. 32. — №. 4. — С. e2315.
3. Basu D., Chavda V. P., Mehta A. A. Therapeutics for COVID-19 and post COVID-19 complications: An update // Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. — 2022. — С. 100086.
4. Tilavov M. T., Kuchkorov U. I., Barzhakova G. R. Evaluation of Neurotic Disorders in the Post-Covid Period and Treatment Tactics // Eurasian Medical Research Periodical. — 2022. — Т. 7. — С. 147-150
5. Танашян, М.М. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М.М. Танашян [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, №11. — С. 1285–1293.
6. Золотовская, И.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19 / И.А. Золотовская [и др.] //

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2021. — Т. 121, №. 4. — С. 25—30.

7. Сахоненко, Л.В. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Л.В. Сахоненко, М.В. Мокшина // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2021. — №. 2 (84). — С. 99—100.

8. Priya S. P. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in the human body: an overview // *VirusDisease*. — 2022. — С. 1-16.

9. Brown E. et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: a rapid review of contemporary epidemic and pandemic research // *Schizophrenia research*. — 2020. — Т. 222. — С. 79-87.

10. Жахбарова Х.Ж., Салиев Д.К. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / Х.Ж. Жахбарова, Д.К. Салиев // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. — 2022. — Т. 2, № 6. — С. 324—334.

11. Бубнова, М.Г. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы / М.Г. Бубнова [и др.] // *CardioСоматика*. — 2020. — Т. 11, №. 4. — С. 6—14.

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021).

13. Oronsky B. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) // *Clinical reviews in allergy & immunology*. — 2021. — С. 1-9.

14. Зуева, И. Б. Постинфекционная астения у пациентов, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе / И.Б. Зуева, Ю.В. Ким, М.Ю. Сулова // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. — 2022. — Т. 10, №. S33. — С. 24—30.

15. Salmon-Ceron D. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study // *Journal of Infection*. — 2021. — Т. 82. — №. 2. — С. e1-e4.

16. Eapen M. S. et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? // *European Respiratory Journal*. — 2020. — Т. 56. — №. 4.

17. Ничипоренко, Н.П. Саногенные и патогенные паттерны адаптации в ракурсе системно-эволюционного подхода / Н.П. Ничипоренко // *Казанский педагогический журнал*. — 2022. — № 4 (153). — С. 263—273.

18. Matthay M. A. et al. The acute respiratory distress syndrome // *The Journal of clinical investigation*. — 2012. — Т. 122, №. 8. — С. 2731-2740.

19. Giamarellos-Bourboulis E. J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell host & microbe*. — 2020. — Т. 27. — №. 6. — С. 992-1000. e3.

20. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Frontiers in immunology*. — 2020. — С. 827.

21. Arnold D. T. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // *Thorax*. — 2021. — Т. 76. — №. 4. — С. 399-401.

22. Литвиненко И.В. и др. Инфекционная гипотеза нейродегенеративных заболеваний. Что может ждать нас после пандемии COVID-19? / И.В. Литвиненко [и др.] // *Российский неврологический журнал*. — 2022. — Т. 27, №. 3. — С. 64—73.

23. Mazza M.G. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain, behavior, and immunity*. — 2021. — Т. 94. — С. 138-147.

References

1. Carod Artal F. J. Syndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados // *Revista de Neurologia*. — 2021. — Т. 72. — No. 11. — С. 384-396.

2. Yong S. J., Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies // *Reviews in medical virology*. — 2022. — Т. 32. — No. 4. — С. e2315.

3. Basu D., Chavda V. P., Mehta A. A. Therapeutics for COVID-19 and post COVID-19 complications: An update // *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. — 2022. — С. 100086.

4. Tilavov M. T., Kuchkorov U. I., Barzhakova G. R. Evaluation of Neurotic Disorders in the Post-Covid Period and Treatment Tactics // *Eurasian Medical Research Periodical*. — 2022. — Т. 7. — С. 147-150

5. Tanashyan M.M., Raskurazhev A.A., Kuznetsova P.I., Bely P.A., Zaslavskaya K.Ya. Prospects and possibilities for the treatment of patients with asthenic syndrome after a new coronavirus infection COVID-19 // *Therapeutic archive*. — 2022. — Т. 94. — No. 11. — С. 1285-1293. doi: 10.26442/00403660.2022.11.201981

6. Zolotovskaya I. A. et al. Asthenic syndrome in patients with COVID-19 // *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakov. — 2021. — Т. 121. — No. 4. — С. 25-30.

7. Sakhonenko L. V., Mokshina M. V. Clinical features of gastrointestinal lesions in new coronavirus infection (COVID-19) // *Pacific Medical Journal*. — 2021. — no. 2 (84). — С. 99-100.

8. Priya S. P. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in the human body: an overview // *VirusDisease*. — 2022. — С. 1-16.

9. Brown E. et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: a rapid review of contemporary epidemic and pandemic research // *Schizophrenia research*. — 2020. — Т. 222. — С. 79-87.

10. Zhakhbarova Kh. Zh., Saliev D. K. Asthenic and cognitive impairments in patients with COVID-19 // *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*. — 2022. — Vol. 2. — No. 6. — С. 324-334.

11. Bubnova M. G. et al. Rehabilitation after a new coronavirus infection (COVID-19): principles and approaches // *CardioSomatics*. — 2020. — Т. 11. — No. 4. — С. 6-14.

12. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)". Version 10 (02/08/2021).

13. Oronsky B. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) // *Clinical reviews in allergy & immunology*. — 2021. — С. 1-9.

14. Zueva I. B., Kim Yu. V., Suslova M. Yu. Post-infectious asthenia in patients with COVID-19 at the outpatient stage // *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. — 2022. — Т. 10. — No. S33. — С. 24-30.

15. Salmon-Ceron D. et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with proliferative forms of COVID-19: A cross-sectional study // *Journal of Infection*. — 2021. — Т. 82. — No. 2. — С. e1-e4.

16. Eapen M. S. et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? // *European Respiratory Journal*. — 2020. — Т. 56. — No. four.

17. Nichiporenko N. P. Sanogenic and pathogenic patterns of adaptation from the perspective of a system-evolutionary approach // *Kazan Pedagogical Journal*. — 2022. — no. 4 (153). — С. 263-273.

18. Matthay M. A. et al. The acute respiratory distress syndrome //The Journal of clinical investigation. – 2012. – Т. 122. – No. 8. – S. 2731-2740.

19. Giamarellos-Bourboulis E. J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // Cell host & microbe. – 2020. – Т. 27. – No. 6. – S. 992-1000. e3.

20. Diao B. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Frontiers in immunology. – 2020. – S. 827.

21 Arnold D. T. et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a

prospective UK cohort //Thorax. – 2021. – Т. 76. – No. 4. – S. 399-401.

22. Litvinenko IV et al. Infectious hypothesis of neurodegenerative diseases. What can await us after the COVID-19 pandemic? //Russian neurological journal. – 2022. – Т. 27. – No. 3. – S. 64-73.

23. Mazza M. G. et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // Brain, behavior, and immunity. – 2021. – Т. 94. – S. 138-147.

Авторский коллектив:

Михайлов Александр Олегович – доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: mao1991@mail.ru

Сокотун Светлана Анатольевна – доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: sokotun.s@mail.ru,

Плехова Наталья Геннадьевна – заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.б.н., доцент; e-mail: pl_nat@hotmail.com,

Симакова Анна Ивановна – заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; e-mail: anna-inf@yandex.ru,

Бениова Светлана Николаевна – главный врач Краевой клинической больницы № 2, д.м.н., профессор; e-mail: snbeniova@mail.ru

Петухова Светлана Ангреевна – доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: petuhovasv@mail.ru

Мачтарева Елена Сергеевна – врач-инфекционист Краевой клинической больницы № 2; e-mail: em1025@mail.ru

Бедарева Анастасия Сергеевна – студентка 6 курса Тихоокеанского государственного медицинского университета; e-mail: nastya.bedareva.99@mail.ru



CHARACTERISTICS, CLINICAL MANIFESTATIONS, LENGTH OF HOSPITALIZATION AND NUTRITIONAL STATUS OF COVID-19 PATIENTS

Erika Martining Wardani¹, Riezky Faisal Nugroho², Difran Nobel Bistara¹, Lono Wijayanti¹, Siti Nurhasina¹

¹Departemen of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, 60237 Surabaya, East Java, Indonesia

²Departemen of Nutrition, Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya, 60282 Surabaya, East Java Indonesia

Abstract

Background: The disease that is endemic and has become a global pandemic is COVID-19 due to reports of thousands of cases. The pandemic is weighing on intensive care units with an influx of COVID-19 patients. The clinical manifestations of COVID-19 vary, diagnostic examinations and treatment are also experiencing dynamic developments. This study aims to provide an overview of the characteristics, clinical manifestations, length of treatment and nutritional status of COVID-19 patients who are hospitalized in the Isolation Room of Dr Soetomo Hospital Surabaya.

Methods: this study used a descriptive analytic cross-sectional method with inclusion criteria that were positive for COVID-19. The research data was obtained from 130 hospital medical records for the period June to August 2021. The collected data was then analyzed using SPSS version 25.

Results: The study found that men were more exposed to COVID-19 (71.5%) and 70% of patients worked as medical personnel. The age range of the majority of patients was more than 40 years (78.5%). Clinical manifestations of COVID-19 patients were cough (44.6%), fever (40%), flu-like symptoms (32.3%), painful swallowing (26.2%), anosmia (16.2%), shortness of breath (15.4%), nausea (14.6%), vomiting (13.8%), and diarrhea (0.9%). The average length of stay is 7-14 days (9.2%) with adequate nutritional status (14.6%).

Conclusion: The majority of COVID-19 sufferers are male, over 40 years old, with cough symptoms, and the most comorbid hypertension, as well as deaths from hypertension and the elderly. Better treatment is needed for people with COVID-19.

Key words: covid-19; characteristics, clinical manifestations; length of treatment; nutritional status.

Background

Coronaviruses are a large family of viruses that cause disease. There are at least two types of coronaviruses that cause disease causing severe symptoms such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). The corona virus spreads faster even though the risk of death is not as big as SARS (transmitted from civet cats) let alone MERS (transmitted from camels). Sars-CoV-2 is the virus that causes Corona Virus Disease (COVID-19).¹with rapidly increasing demand for healthcare in hospitals and intensive care units (ICUs

The number of confirmed cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) continues to rise in several countries. According to the latest data on August 9, 2020 from the World Health Organization (WHO) there are 216 countries with confirmed cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with the number of confirmed cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 19,462,112 people.²with rapidly increasing demand for healthcare in hospitals and intensive care units (ICUs Until now, the country that occupies

the highest position in the world for confirmed cases of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the United States with a total of 4,897,958 people.²with rapidly increasing demand for healthcare in hospitals and intensive care units (ICUs The Covid-19 Handling Task Force (2021) reported that as of January 3, 2021, data on the distribution of COVID-19 in Indonesia was 765,350 confirmed cases, 22,734 cases died and 110,679 cases were active or under treatment, 11.3% (86,361 cases) were confirmed in Indonesia. East Java Province and most of them came from Surabaya City (18,288 cases).³The number of cases treated at RSUD dr. Soetomo Surabaya starting from March-July 2020 as many as 1,432 cases (Medical Record Data at Dr. Soetomo Hospital Surabaya, 2020). Covid-19 appears in varying degrees of severity.⁴

Symptoms of COVID-19 are often non-specific. Common symptoms that often appear include fever, cough and fatigue, which then recover quickly or progress to respiratory problems such as: shortness of breath, dyspnea, and pneumonia, causing ARDS, kidney failure, coagulation dysfunction, multiple organ

failure and even death. Another rare symptom. Symptoms include pain, nasal congestion, sore throat, headaches and even loss of the sense of smell or taste. ⁵

Patients with COVID-19 require hospitalization because this disease is an infectious disease in the respiratory tract that is contagious and can cause respiratory, physical, and psychological dysfunction, as well as various other dysfunctions, the impact of which can reduce the patient's functional capacity. Patients with COVID-19 who require hospitalization are divided into two rooms, namely the ordinary treatment room and the intensive care room. ⁶

Various nutritional interventions, such as oral nutritional supplements (ONS), dietary management and counselling, have shown positive results in different patient populations. For example, in hospitalized malnourished patients, nutritional interventions have been shown to reduce length of stay and rates of unplanned 30-day re-admissions, while improving quality of life and saving costs. A recent study showed that a comprehensive nutrition-focused quality improvement program in malnourished hospital inpatients reduced health care costs by reducing 30-day re-admissions and reducing length of stay. ⁷

Efforts to stop COVID-19 must have two aspects: the first is the treatment of infected patients and avoiding the spread of the virus. This study aims to analyze the relationship between the characteristics, clinical manifestations, length of stay and nutritional status of COVID-19 patients with the severity of COVID-19 disease. It is hoped that by knowing the significant relationship between characteristics, clinical manifestations, length of stay and nutritional status with the severity of COVID-19, patients will receive optimal therapy, thereby reducing mortality. ⁹

Method

This study uses a cross-sectional observational-analytic study conducted at Dr Soetomo Hospital Surabaya from June to August 2021 with existing medical records. The inclusion criteria of this study were all confirmed COVID-19 patients or real-time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) or by the GeneXpert SARSCoV-2 method with samples taken from nasal or pharyngeal swabs. All patients were treated in the Isolation Room of Dr Soetomo Hospital, Surabaya. This research has passed ethical standards from the ethics committee of Airlangga University faculty of dental medicine, number: 732/HRECC.FODM/VII/2021

Statistical analysis using SPSS version 25. Categorical data are presented in terms of frequency and percentage with Chi-Square test and Fischer exact test as alternative tests. Meanwhile, numerical data is presented in the form of mean \pm standard deviation with independent T-test and Mann-Whitney test as alternative tests.

Results

1. Patient characteristics

Table 1

Characteristics of Covid-19 patients at Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia

Variable	Severity		P value
	Heavy	Not heavy	
<i>Gender</i>			0,040
Man	47 (36,2%)	31 (23,8%)	
Woman	27 (20,8%)	25 (19,2%)	
<i>Age (years)</i>			0,149
< 12	2 (1,5%)	4 (3,1%)	
12 – 29	18 (13,8%)	17 (13,2%)	
30 – 40	12 (9,2%)	6 (4,6%)	
> 40	36 (27,7%)	35 (26,9%)	
<i>Profession</i>			0,302
Health workers	40 (30,8%)	38 (29,2%)	
Other	37 (28,5%)	15 (11,5%)	
<i>Smoke</i>			0,001
Exposed	39 (30%)	14 (10,8%)	
Tidak	35 (26,9%)	42 (32,3%)	

Based on table 1 obtained 130 patients who are willing and have signed the informed consent. The results showed that men were more at risk of experiencing COVID-19 with severe symptoms compared to women ($P = 0.040$; $OR = 2.201$; $95\% CI = 0.992-4.876$). Age did not correlate with the severity of COVID-19 ($P = 0.149$; $OR = 1.152$; $95\% CI = 0.432-2.182$). Occupation also had no effect on the severity of COVID-19 ($P = 0.302$; $OR = 0.714$; $95\% CI = 0.325-1.571$). Patients who were exposed to cigarette smoke (active smokers, former smokers and passive smokers) had a higher chance of getting COVID-19 with severe symptoms compared to those who were not exposed to cigarette smoke ($P = 0.001$; $OR = 13,440$; $95\% CI = 4,250-42.502$).

2. Clinical Manifestations

Based on table 2, the results of the clinical manifestations of COVID-19 patients assessed include a history of cough, not correlated with the degree of severity ($P = 0.435$; $OR = 1.325$; $95\% CI = 0.5763-1.75$). Symptoms of fever did not correlate with the degree of severity ($P = 0,620$; $OR = 1,289$; $95\% CI = 0,4433,750$). Patients with severe symptoms tended to experience headaches that correlated with severity ($P = 0.011$; $OR = 9.574$; $95\% CI = 1.17777-8.65$). Flu symptoms did not correlate with severity ($P = 0,347$; $OR = 1,823$; $95\% CI = 1,528-2.172$). Patients with severe symptoms tended to experience painful swallowing ($P = 0.249$;

OR=1.815; 95% CI=1.535-2.209). Complaints of anosmia did not correlate with the degree of severity (P=0.293; OR=2.588; 95% CI=0.497-13.481). Patients with severe symptoms tend to experience symptoms of shortness of breath with a degree of severity (P=0.001; OR=9.286; 95% CI=3.476-24.805). Complaints of nausea did not correlate with the degree of severity (P=1,000; OR=0,800; 95% CI=0,108-5,909). Symptoms of vomiting did not correlate with severity (P=0,157; OR=0,1856; 95% CI=0,781-4,409). Symptoms of diarrhea did not correlate with the degree of severity (P=0.504; OR=0.617; 95% CI=0.154-2.441).

morbidities (P=0.002; OR=3.518; 95% CI=1.494-7.705). Most of the comorbidities were hypertensive patients.

3. Length of treatment and nutritional status *Lama perawatan dan status gizi*

Based on table 3, it can be assessed that the length of treatment correlates with the degree of severity (P = 0.01; OR = 13,220; 95% CI = 4,250-42.502). Patients with poor nutritional status tend to experience severe symptoms compared to patients with adequate nutritional status (P = 0.000; OR = 3.216; 95% CI = 1.2929-6.604).

Table 2

Clinical manifestations of Covid-19 patients at Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia

Variable	Severity		P value
	Heavy	Not heavy	
<i>Clinical manifestation</i>			
Cough	49 (37,7%)	38 (29,2%)	0,435
Fever	43 (33,1%)	36 (27,7%)	0,620
Headache	38 (29,2%)	2 (1,5%)	0,011
Flu-like Symptoms	31 (23,8%)	28 (21,5%)	0,347
Swallowing pain	8 (6,2%)	2 (1,5%)	0,249
Anosmia	5 (3,8%)	3 (2,3%)	0,293
Shortness of breath	64 (49,2%)	22 (16,9%)	0,001
Nausea	21 (16,2%)	11 (8,5%)	1,000
Vomiting	19 (14,6%)	9 (6,9%)	0,157
Diarrhea	8 (6,2%)	10 (7,7%)	0,504
<i>Cormobid</i>			
Cormobid	49 (37,7%)	28 (21,5%)	0,002
Non Cormobid	28 (21,5%)	38 (29,2%)	

Patients with comorbidities tended to experience severe symptoms compared to patients without co-

Discussion

The results of this study found that men were more exposed to COVID-19 (71.5%) where men were more at risk of experiencing COVID-19 with severe symptoms compared to women (P = 0.040; OR = 2.201; 95% CI = 0.992-4.876). This is in line with Liu et al who found that gender was mostly found in 56 males (55.4%) and 45 females (44.6%).¹⁰ According to Ahmed and Dumanski, 2020 this could be due to the enzyme angiotensin 2 (ACE2), which is an integral part of the human renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), is a functional receptor that allows SARS-CoV-2 to attack human alveolar epithelial cells. Overall, males show greater RAAS activity than females.¹¹

In this study, the mean age of severity was above 40 years (78.5%). This is in accordance with Lian et al who stated that the average age was 56 years.¹² Liu et al stated that the mean age of patients with severe and critical grades was higher than that of moderate grades. This is in line with this study where the average age of severe and critical patients was 60 and 56.¹⁰ According to Wu et al, this may be due to a decrease in the immune system in old age so that they have a greater risk of ARDS and death.¹³

Table 3

Length of treatment and nutritional status of Covid-19 patients at Soetomo Hospital Surabaya, Indonesia

Variable	Severity		P value
	Heavy	Not heavy	
<i>Length of treatment (days)</i>			
< 7	8 (6,2%)	6 (4,6%)	0,001
7 – 14	12 (9,2%)	14 (1,1%)	
14 – 21	64 (49,2%)	26 (20%)	
<i>Nutritional status</i>			
Moderate	19 (14,6%)	21 (16,2%)	0,000
Severel	20 (15,4%)	17 (13,1%)	
Critical	37 (28,5%)	16 (12,3%)	

From our research data, it was found that 70% of patients worked as medical personnel and 20.75% did not work. According to The Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the working age group is more susceptible to exposure, because to work, some people have to travel and meet many people. This is related to close contact and history of travel to infected areas which are risk factors for COVID-19 exposure.^{14,15} However, in our study, it was found that there was no significant association between the working group of patients and the risk of exposure to COVID-19.

On smoking status, this study classified patients based on who was exposed (28.13%) and not exposed to cigarettes and found that 18 of 20 patients were in the severe category. This study is in line with the study of Kozak et al which stated that smoking status was related to the severity of the disease in patients treated in intensive care.¹⁶ Another study by Hu et al stated that smoking status was related to the severity and mortality of COVID-19 patients.¹³ Another meta-analysis study by Zhao et al. stated that smoking increases the risk of COVID-19 severity by twofold.¹⁷

Based on clinical symptoms, the most common symptoms were cough (44.6%), fever (40%), flu-like symptoms (32.3%). In patients with severe symptoms, shortness of breath, fever, and cough are predominant. This is similar to the symptoms of COVID-19 pneumonia in China which show prominent symptoms in patients with severe pneumonia.¹⁸

In this study, 23 patients with comorbid hypertension (30.7%) were found to have a moderate degree, 8 people (47.1%) to a severe degree and 12 people (66.7%) to a critical degree. Other investigators Hu et al also concluded that the most common comorbidities among COVID-19 patients with ARDS were hypertension (27%), diabetes (19%) and cardiovascular disease (6%).¹⁹ Sim et al in their study also found hypertension in mild COVID-19 13% and severe degrees 48.6%.²⁰ Huang et al found that 36.5% of COVID-19 patients with hypertension and hypertensive patients with COVID-19 tended to show a higher mortality rate.²¹ This is also supported by Liang et al, hypertension is significantly associated with independent risk for predicting the severity and mortality of COVID-19 patients.¹² This according to Zhang et al can be caused by direct injury mediated through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). A study in China showed that SARS-CoV-2 infection was caused by the binding of viral proteins to the ACE2 receptor after protein activation. ACE2 is a monocarboxy peptidase that is best known for cleaving several peptides in the renin-angiotensin system. Since its discovery in 2000, ACE2 has been considered a protective factor against elevated blood pressure. Binding of SARS-CoV-2 to ACE2 can reduce the physiological function of ACE2, and then lead to adverse outcomes of hypertension such as multi-organ dysfunction.¹² In addition, ac-

ording to Cuba et al., ACE2 plays an important role in acute lung disease, especially acute respiratory distress syndrome.²² Meanwhile, according to Rodila et al, hypertension is associated with a higher risk for all-cause mortality.²³

In this study, the average length of stay was 7-14 days. The incubation period for people infected with the SARS-CoV2 virus that causes Covid19 is 14 days. In patients with severe and critical COVID-19, intravenous insulin should be the first line of treatment. Patients who are on continuous renal replacement therapy (CRRT), the proportion of glucose and insulin in the replacement solution should be increased or decreased according to the results of monitoring glucose levels to avoid hypoglycemia and severe glucose fluctuations. During this period, the patient feels sick about 4 days after being infected with the coronavirus. Pain symptoms in patients infected with the coronavirus vary from mild, moderate to severe, depending on the person. All of these symptoms also affect the immune system and risk factors for comorbidities or comorbidities that the patient had before being infected with the SARS-CoV2 coronavirus.²⁷ Covid19 patients with severe comorbidities are immediately admitted to the negative pressure intensive care unit, and patients with moderate to mild medical conditions are treated in the usual ward. Patients with uncontrolled comorbidity will have special monitoring on days 5 and 6 of treatment. This is because unpredictable conditions, or more severe conditions, can occur. After two swab tests, the patient was declared cured and the result was negative. The duration of treatment from admission to the declaration of cure was 2 weeks for patients without Cormobid and 3 weeks for patients with Cormobid. Treatment duration and patient recovery depend on each patient's condition.²⁴

In this study, the average nutritional status of the patients was adequate. This is especially noticeable in bedridden patients with inadequate food intake. Therefore, nutritional support for patients with severe COVID 19 is extremely important and can improve the immune response to infection and thus the prognosis of the disease. COVID19 is a highly contagious disease, and severely ill patients usually exhibit other organ dysfunction and are prone to malnutrition. Appropriate nutritional intervention can prevent an increase in the incidence of multiple organ failure in time. The results of this retrospective study show that nutritional risk screening is an important basis for clinical management and prognostic assessment of COVID-19. The results of the study are in line with the research of Yu et al in 2021, comparing COVID-19 patients without malnutrition with COVID-19 patients with malnutrition, the results of the study show that COVID-19 patients with malnutrition have a longer stay in hospital than COVID-19 patients without malnutrition.²⁵ Proper diet and good nutritional status are

considered as essential elements for an optimal immune response to prevent infection. Nutritional status and diet modulate inflammation and immune function and influence the outcome of COVID-19. The nutritional status of the host is considered a key factor in the outcome of various infectious diseases.²⁶⁻²⁸

Conclusion

The results showed that clinical characteristics such as gender, smoking history, clinical manifestations (fever, shortness of breath and cough), length of stay and nutritional status had a significant effect on the severity of COVID-19 infection. Knowing the severity of the disease, it is hoped that patients will receive optimal therapy and reduce mortality.

Acknowledgements

On this occasion the authors would like to thank the Institute for Research and Community Service (LPPM) Nahdlatul Ulama University Surabaya which has provided funds so that this research can run optimally.

Conflicts of interest:

All authors – none to declare.

Reference

- Kemenkes. (2020a). Pedoman kesiapan menghadapi COVID-19. In Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P).
- World Health Organization. (2020a). *COVID-19 weekly epidemiological update, 27 December 2020*. World Health Organization.
- Pemerintah Kota Surabaya. (2020). Surabaya Tanggap COVID-19. Retrieved January 3, 2021, from <https://lawan-covid-19.surabaya.go.id/visualisasi/graph>
- Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., Carl, C. A., ... Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. *BMC Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>
- Tresnasari, C., & Dharmmika, S. (2020). COVID-19 dan tatalaksana kedokteran fisik serta rehabilitasi pasien. Pusat Penerbitan Unisba (P2U) LPPM UNISBA
- Tantona, M. D. (2020). Gangguan Kecemasan pada Wanita Hamil di saat Pandemi Covid-19. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 1(4), 89–94. <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/download/83/65>
- Sauer, A. C. et al. (2018) 'Assessing the impact of nutrition interventions on health and nutrition outcomes of community-dwelling adults: a systematic review', *Nutrition and Dietary Supplements*, Volume 10, pp. 45–57. doi: 10.2147/NDS.S177248.
- Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:1.
- Feng X, Li P, Ma L, Liang H, Lei J, Li W, Wang K, Song Y, Li S, Yang W, Yang C. Clinical Characteristics and Short-Term Outcomes of Severe Patients with COVID-19 in Wuhan, China. medRxiv. 2020;8:12-14.
- Liu X qing, Xue S, Xu J bo, Ge H, Mao Q, Xu X hui, et al. Clinical characteristics and related risk factors of disease severity in 101 COVID-19 patients hospitalized in Wuhan, China. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2021;(August 2020). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-021-00627-2>
- Ahmed SB, Dumanski SM. Sex, gender and COVID-19: a call to action. *Can J Public Heal*. 2020;111(6):980–3.
- Liang X. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *Infection*. 2020;81(January):44–7.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA – J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239–42.
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Sinto R, et al. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45–67.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Feng Y, Xu B, Feng J, Xianyu J. Association of Procalcitonin and the Severity of COVID-19 : A Meta-Analysis. 2021;2020(07):166–74.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(5):667–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
- Gong XM, Song L, Li H, Li L, Jin W, Yu KH, et al. Ct characteristics and diagnostic value of covid-19 in pregnancy. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(7 July):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235134>
- Hu J, Wang Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*. 2021;67(3):255–66.
- Lim B, Sim H, Chidambaram SK. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* [Internet]. 2020;43(8):824–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
- Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Triology of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):119–28. 69
- Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(10):3136.
- Wardani, E.M., Bistara, D.N., Septiangrum, Y., (2022). Karakteristik klinis dan lama rawat inap pasien covid-19 dengan kormobid dan tanpa kormobid. *HJK: Holistik Jurnal Kesehatan*, 15 (4), 666-673. <https://doi.org/10.33024/hjk.v15i4.5761>
- Yu, Y. et al. (2021) 'Erratum to: Malnutrition Prolongs the Hospitalization of Patients with COVID-19 Infection: A Clinical Epidemiological Analysis', *The journal of nutrition, health & aging*, 25(3), pp. 369–373. doi: 10.1007/s12603-021-1600-z.
- Im, J. H. et al. (2020) 'Nutritional status of patients with COVID-19', *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 100, pp. 390–393. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.018.

27. Wardani EM, Nugroho RF, Bistara DN, Afiyah RK, Hasina SN, Septianingrum Y. Clinical Manifestations of COVID-19 Patients with Comorbid and Non-comorbid at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 Apr. 14 [cited 2022 Apr. 26];10(G):330-4. Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.7582>

28. Wardani, EM, Nugroho, RF, Bistara, DN, Fitriasari, A, Wijayanti, L, Ainiyah, N, Septianingrum, Y. (2022) Level Of Student Education And Knowledge About SInovac Vaccine With Immunization Participation. Bali Medical Journal, 11 (2). pp. 738-741. ISSN 2302-2914. DOI: <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i2.3153>

Information about authors:

Erika Martining Wardani – Departemen of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, 60237 Surabaya, East Java, Indonesia, e-mail erika@unusa.ac.id

Riezky Faisal Nugroho – Departemen of Nutrition, Politeknik Kesehatan Kemenkes Surabaya, 60282 Surabaya, East Java Indonesia, e-mail riifan7@gmail.com

Difran Nobel Bistara – Departemen of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, 60237 Surabaya, East Java, Indonesia, e-mail nobel@unusa.ac.id

Lono Wijayanti – Departemen of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, 60237 Surabaya, East Java, Indonesia, e-mail lono@unusa.ac.id

Siti Nurhasina – Departemen of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, 60237 Surabaya, East Java, Indonesia, e-mail sitinurhasina@unusa.ac.id



ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЖДУ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИЕЙ ЛИХОРАДОЧНОЙ ФОРМЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Е.Н. Ильинских¹, Е.Н. Филатова¹, А.В. Семенова¹, Ю.И. Буланьков², В.Н. Некрасов²,
Ю.В. Минакова¹, С.В. Аксёнов¹, О.В. Воронкова¹, К.В. Самойлов¹, Н.С. Бужак¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

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

Assessment of prognostic factors for differential diagnostics between mono- and mixed infection of the febrile form of tick-borne encephalitis

E.N. Ilyinskikh¹, E.N. Filatova¹, A.V. Semenova¹, Yu.I. Bulankov², V.N. Nekrasov², Yu.V. Minakova¹, S.V. Axyonov¹,
O.V. Voronkova¹, K.V. Samoylov¹, N.S. Buzhak¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

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

Резюме

Цель: оценка клинических и лабораторных прогностических факторов для разработки модели дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в начале заболевания.

Материалы и методы. В результате клинического обследования у 56 больных с лихорадочной формой клещевого энцефалита (средний возраст: 46,1 ± 3,1 лет) и 27 пациентов с микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (средний возраст: 47,2 ± 3,2 лет) проанализированы 65 клинических и лабораторных параметров в первую неделю заболевания, включая 14 показателей стандартного и расширенного профилей гемограммы и 6 лейкоцитарных индексов интоксикации. Для статистического анализа применяли критерий согласия Пирсона. Прогностическая ценность изученных параметров определялась с использованием отношения шансов и ROC-анализа с вычислением AUC. Модель логистической регрессии разработана с помощью STATISTICA 12.0.

Результаты. Для дифференциальной диагностики в начале заболевания между моно- и микст-инфекцией клещевого энцефалита могут быть применены следующие гематологические параметры, имеющие «среднюю» или «хорошую» прогностическую ценность: относительное количество палочкоядерных нейтрофилов (AUC=0,65), индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (AUC=0,66), показатели скорости оседания эритроцитов (AUC=0,70), гранулярности нейтрофилов – NEUT-GI (AUC=0,66), реактивности нейтрофилов – NEUT-RI (AUC=0,72) и абсолютное количество реактивных лимфоцитов – RE-LYMPH (AUC=0,72). Построенная модель логистической регрессии, имеющая «очень хорошую» прогностическую значи-

Abstract

Objective: is to assess clinical and laboratory prognostic factors to develop a differential diagnostic model between the mono-infection of tick-borne encephalitis febrile form and the mixed infection of tick-borne encephalitis with Lyme borreliosis non-erythematous form at the onset of the disease.

Materials and methods. The clinical examination involving 56 patients with tick-borne encephalitis febrile form (mean age: 46.1 ± 3.1 years) and 27 patients with the mixed infection of tick-borne encephalitis with Lyme borreliosis non-erythematous form (mean age: 47.2 ± 3.2 years) has resulted in the assessment of 65 clinical and laboratory parameters in the first week of the disease including 14 indicators of standard and extended hemogram profiles and 6 blood leukocyte indices. Pearson's goodness-of-fit test was used for statistical analysis. The predictive values of the parameters were determined by the odds ratio and ROC analysis with AUC. The logistic regression model was developed using STATISTICA 12.0.

Results. To make differential diagnosis between mono- and mixed infection at the onset of the disease the following hematological parameters with "average" or "good" predictive values can be used: band neutrophil count (AUC=0.65), the index of leukocytes and erythrocyte sedimentation rate ratio (AUC=0.66), erythrocyte sedimentation rate (AUC=0.70), neutrophil granularity intensity (AUC=0.66), neutrophil reactivity intensity (AUC=0.72) and reactive lymphocytes count (AUC= 0.72). A logistic regression model with a "very good" predictive value (AUC=0.83) is developed which includes the following four predictors: band neutrophil count, erythrocyte sedimentation rate, NEUT-RI and NEUT-GI in peripheral blood.

Conclusion. The model is allowed to make a differential diagnosis between the mono- and the mixed infection of tick-borne encephalitis with good sensitivity and specificity values in the first week of disease.

мость ($AUC=0,83$), включала следующие 4 предиктора: количество палочкоядерных нейтрофилов, показатели скорости оседания эритроцитов, $NEUT-RI$ и $NEUT-GI$ в периферической крови.

Выводы. Разработанная модель, имеющая высокую чувствительность и специфичность, позволяет провести дифференциальный диагноз между моно- и микст-инфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита в первую неделю болезни.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, лихорадочная форма, смешанная инфекция, иксодовый клещевой боррелиоз, реактивные нейтрофилы, реактивные лимфоциты, лейкоцитарные индексы крови, модель логистической регрессии.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) являются наиболее распространенными клещевыми инфекциями на территории Сибирского федерального округа и Томской области [1–3]. За последние годы, несмотря на тенденцию к снижению, заболеваемость КЭ и ИКБ в Томской области остается на высоком уровне, по-прежнему превышая средние общероссийские показатели в несколько раз [1–3].

Известно, что КЭ и ИКБ вследствие общности природных очагов, сезонности и резервуаров инфекции нередко могут протекать в виде смешанной или микст-инфекции, в результате одновременного инфицирования двумя или несколькими различными патогенами [4]. В то время как основные клинические аспекты моноинфекций КЭ и ИКБ достаточно хорошо изучены, дифференциальный диагноз между моноинфекцией КЭ и микст-инфекцией КЭ с ИКБ является трудной задачей из-за позднего появления специфических антител к боррелиям, сходства клинических проявлений и преобладания безэритемной формы (БЭФ) ИКБ в последние годы на территории Томской области [3, 5]. Известно, что к концу второй недели болезни приблизительно только у 9% и 60% больных с микст-инфекцией КЭ и ИКБ выявляются иммуноглобулины (Ig) класса М к боррелиям и к вирусу КЭ соответственно [5]. Следствием этого является гиподиагностика смешанной инфекции и отсутствие необходимой антибиотикотерапии, что существенно увеличивает риск развития хронических форм заболевания.

Поиск клинических и клинико-лабораторных прогностических критериев и построение математических моделей в настоящее время широко применяется для дифференциальной диагностики или определения вероятности неблагоприятного исхода заболевания при инфекционной патологии [6–8].

Цель исследования — оценка клинических и лабораторных прогностических факторов для раз-

Key words: tick-borne encephalitis, febrile form, mixed infection, Lyme borreliosis, reactive neutrophils, reactive lymphocytes, blood leukocyte indices, logistic regression model.

работки модели дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы (ЛФ) КЭ и смешанной инфекции КЭ с БЭФ ИКБ в начале заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследование были отобраны 83 больных с окончательными диагнозами моноинфекции ЛФ КЭ или микст-инфекции ЛФ КЭ с острой БЭФ ИКБ, госпитализированных в первую неделю заболевания в инфекционную клинику Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) в период с 2016 по 2022 г. Письменное информированное согласие было получено от всех больных, принимавших участие в исследовании, проведение которого было одобрено этическим комитетом СибГМУ (протоколы № 7939 от 21.10.2019 г. и № 9119/1 от 30.05.2022 г.).

Группа 1 включала 56 больных ЛФ КЭ, в том числе 30 (53,6%) мужчин и 26 (46,4%) женщин. Средний возраст пациентов в этой группе составил $46,1 \pm 3,1$ лет ($45,3 \pm 2,9$ лет — мужчины и $47,9 \pm 2,7$ лет — женщины). Группа 2 состояла из 27 больных микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ, в том числе 15 (55,6%) мужчин и 12 (44,4%) женщин, средний возраст которых был равен $47,2 \pm 3,2$ лет ($48,0 \pm 3,8$ лет — мужчины и $46,3 \pm 5,6$ лет — женщины).

Диагноз моноинфекции ЛФ КЭ был поставлен в соответствии классификацией КЭ, предложенной А.П. Иерусалимским [9], а в случае микст-инфекции учитывались клиническая форма и течение болезни [10]. Лабораторное подтверждение диагнозов КЭ и/или ИКБ проводилось на основании обнаружения антигена вируса КЭ, IgM и IgG к вирусу КЭ и/или *Borrelia burgdorferi s. l.* в диагностических титрах в парных пробах сыворотки периферической крови в день поступления пациента в стационар, а также в динамике через 14 дней, 21 день и 3 месяца, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы АО «Вектор-Бест» (Россия).

При отборе пациентов для участия в исследовании принималось во внимание поступление в стационар в течение первой недели от начала заболевания, однородность клинической формы болезни в каждой из сравниваемых групп, клиническая и лабораторная верификация окончательных диагнозов моноинфекции ЛФ КЭ или смешанной инфекции с острым течением ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ, возраст от 20 до 76 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, беременность, менингеальный синдром и другие признаки поражения нервной системы, декомпенсированная хроническая фооновая соматическая патология или сопутствующие инфекционные болезни (ВИЧ-инфекция, туберкулез и др.).

В результате клинического обследования от каждого пациента была получена информация о 65 параметрах, включая 40 характеристик различных эпидемиологических и клинических данных. В случае наличия менингеальных признаков для исключения менингеального синдрома у всех больных проводилось исследование спинномозговой жидкости.

Кроме того, изучены 14 параметров стандартного и расширенного профилей гемограммы, позволяющих дать не только количественную, но и функциональную характеристику нейтрофилов и лимфоцитов, которые определяли с помощью автоматического гематологического анализатора «Sysmex XN-1000» (Sysmex Corp., Япония). Проанализированы следующие показатели гемограммы: абсолютное количество лейкоцитов (WBC, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество лимфоцитов (LYMPH, %), моноцитов (MONO, %), нейтрофилов (NEUT, %), эозинофилов (EO, %), базофилов (BASO, %), абсолютное количество тромбоцитов (PLT, $\times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), абсолютное количество незрелых гранулоцитов, включавших метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты (IG, от англ. immature granulocytes, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество незрелых гранулоцитов (IG, %), показатель реактивности нейтрофилов (NEUT-RI, от англ. neutrophil reactivity intensity, в единицах интенсивности флуоресценции, fluorescence intensity, FI), показатель цитоплазматической гранулярности нейтрофилов (NEUT-GI, от англ. neutrophil granularity intensity, в единицах интенсивности рассеяния света, scatter intensity, SI), абсолютное количество реактивных лимфоцитов (RE-LYMPH, от англ. reactive lymphocytes, $\times 10^9/\text{л}$), относительное количество активированных В-лимфоцитов, синтезирующих антитела (AS-LYMPH, %) [11, 12]. Кроме того, дополнительно была подсчитана лейкоцитарная формула с использованием метода

ручного микроскопического анализа для определения 5 показателей: относительного количества миелоцитов, юных клеток, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также плазмодитарных клеток.

Кроме того, были рассчитаны 6 лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ), характеризующих степень выраженности эндогенной интоксикации, а также состояние иммунного гомеостаза организма: ЛИИ по В.К. Островскому (ЛИИО), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИСЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) [13–16]. Нормативные значения ЛИИО в среднем равны $1,90 \pm 0,02$ усл. ед. [13]. По данным литературы, у здоровых лиц средние значения ИСЛСОЭ составляют $1,87 \pm 0,76$ усл. ед., ИЛГ – $4,56 \pm 0,37$ усл. ед., НЛИ – $2,47 \pm 0,65$ усл. ед., ИСНМ – $11,83 \pm 0,31$ усл. ед., а ИСЛМ равен $5,24 \pm 0,39$ усл. ед., [14–16].

Для статистического анализа использовались программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) и Epi Info версия 7.2.1.0 (CDC, США). Предварительно рассчитывался размер случайной выборки [17]. Проверка нормальности распределения количественных данных в группах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей применяли параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна – Уитни. Анализ взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводился с использованием критерия согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5 в любой из ячеек четырехпольной таблицы [17]. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными применяли критерий ϕ [18]. Для оценки влияния признака использовалось определение отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Данные были представлены как $M \pm SE$, где M – выборочное среднее, а SE – стандартная ошибка. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез было равно 0,05.

Для построения модели прогноза, которая позволяет проводить дифференциальный диагноз между моноинфекцией ЛФ КЭ и микстинфекцией КЭ с БЭФ ИКБ, применялся модуль множественной логистической регрессии программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США) с пошаговым включением предикторов [17, 19]. Уравнение логистической регрессии, которое позволяет вы-

числить прогнозируемую вероятность $P(X)$ исхода, включает константу α и коэффициенты регрессии β для каждой переменной-предиктора [17, 19]. Статистическая значимость константы α и коэффициентов β уравнения логистической регрессии оценивалась с использованием статистики Вальда «хи-квадрат» (W).

Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом были получены кривые операционных характеристик (ROC, от англ. receiver operating characteristic) с вычислением соответствующей площади под ROC-кривой (AUC, от англ. area under ROC curve) при оптимальном пороге отсечения COV (от англ. cut-off value), а также определялись чувствительность (Ч), специфичность (С), прогностическая ценность положительного (ПЦ⁺) и отрицательного (ПЦ⁻) результатов [17].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате статистического анализа установлено, что из 25 изученных нами клинико-лабораторных показателей и гематологических ЛИИ только 6 параметров имели статистически значимые различия между группами больных с моноинфекцией ЛФ КЭ и пациентов с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ (табл. 1).

Показано, что в группе 1 больных с моноинфекцией ЛФ КЭ по сравнению с пациентами из группы 2 с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ из всех 6 проанализированных ЛИИ статистически значимо был повышен только уровень ИСЛСОЭ ($0,97 \pm 0,090$ усл. ед. против $0,69 \pm 0,050$ усл. ед., $p = 0,041$), хотя средние значения этого показателя не выходили за пределы референсного диапазона [14]. Кроме того, уровни других изученных ЛИИ, включая ЛИИО, ИЛГ, НЛИ, ИСНМ и ИСЛМ, не

Таблица 1

Результаты сравнения клинико-лабораторных показателей и лейкоцитарных индексов между группами больных с моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и пациентов с микст-инфекцией клещевого энцефалита и безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза, $M \pm SE$

Показатели	Группы больных		p
	Группа 1 n = 56	Группа 2 n = 27	
ЛИИО, усл. ед.	1,81 ± 0,14	2,06 ± 0,25	0,38
ИЛГ, усл. ед.	5,33 ± 0,37	4,73 ± 0,44	0,30
НЛИ, усл. ед.	2,41 ± 0,21	2,88 ± 0,42	0,32
ИСНМ, усл. ед.	8,17 ± 0,78	8,27 ± 0,64	0,92
ИСЛМ, усл. ед.	3,98 ± 0,30	3,52 ± 0,29	0,27
ИСЛСОЭ, усл. ед.	0,97 ± 0,090	0,69 ± 0,050	0,041
Лейкоциты (WBC), $\times 10^9/\text{л}$	6,81 ± 0,37	6,56 ± 0,49	0,68
Нейтрофилы (NEUT), %	58,55 ± 1,56	61,53 ± 2,24	0,28
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,56 ± 0,070	3,00 ± 0,090	<0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	54,99 ± 1,28	58,53 ± 2,28	0,18
Лимфоциты (LYMPH), %	29,89 ± 1,32	28,72 ± 1,85	0,61
Эозинофилы (EO), %	2,34 ± 0,66	1,90 ± 0,53	0,60
Базофилы (BASO), %	0,45 ± 0,16	0,26 ± 0,091	0,30
Моноциты (MONO), %	8,77 ± 0,44	7,49 ± 0,69	0,12
IG, $\times 10^9/\text{л}$	0,026 ± 0,005	0,018 ± 0,0012	0,12
IG, %	0,65 ± 0,11	0,45 ± 0,029	0,08
СОЭ, мм/ч	13,85 ± 0,94	10,25 ± 1,12	0,016
NEUT-GI, SI	152,01 ± 0,55	154,17 ± 0,31	<0,001
NEUT-RI, FI	49,29 ± 0,39	48,08 ± 0,30	0,016
RE-LYMPH, $\times 10^9/\text{л}$	0,17 ± 0,027	0,056 ± 0,007	<0,001
AS-LYMPH, %	0,005 ± 0,003	0,004 ± 0,002	0,78
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	216,5 ± 7,43	208,25 ± 8,21	0,46

Группа 1 – больные с лихорадочной формой клещевого энцефалита; группа 2 – больные с микст-инфекцией клещевого энцефалита и безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза; p – значимость различий значений показателя между группами 1 и 2, t-критерий Стьюдента.

имели существенных различий как между группами 1 и 2, так и от соответствующих нормативных значений у здоровых лиц [13, 15, 16]. Кроме того, у больных в группе 1 уровень СОЭ был достоверно выше, чем соответствующие средние значения этого параметра в группе 2 ($p=0,016$). При изучении показателей расширенного профиля гемограммы у больных с моноинфекцией ЛФ КЭ, по сравнению с пациентами со смешанной инфекцией, было обнаружено статистически существенное увеличение показателей: NEUT-RI – реактивности нейтрофилов ($p=0,016$) и RE-LYMPH – абсолютного количества реактивных лимфоцитов ($p<0,001$). В то же время у больных в группе 1 по сравнению с группой 2 уровень показателя гранулярности нейтрофилов NEUT-GI был статистически значимо снижен ($p<0,001$). Средние значения этих параметров в обеих группах пациентов оставались в пределах референсных диапазонов значений: 38,8 – 51,0 FI для NEUT-RI, 142,8 – 159,3 SI для NEUT-GI и 0,0 – $0,5 \times 10^9/\text{л}$ для RE-LYMPH. Кроме того, в результате дополнительного подсчета лейкоцитарной формулы методом микроскопии было показано, что пациенты с моноинфекцией ЛФ КЭ по сравнению с больными с микст-инфекцией имели существенное увеличение относительного количества палочкоядерных нейтрофилов ($3,56 \pm 0,070\%$ против $3,00 \pm 0,090\%$, $p<0,001$). Однако в отношении как относительного количества сегментоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле, так и показателей гемограммы – NEUT, состоящего из суммы палочкоядерных и сегментоядерных клеток, а также абсолютного и относительного количества IG, включавших метамиелоциты, миелоциты и промиелоциты, статистически значимых различий между группами 1 и 2 в первую неделю болезни выявить не удалось ($p=0,18$,

$p=0,28$, $p=0,12$, $p=0,08$ соответственно). Средние значения других показателей гемограммы, включая количество WBC, LYMPH, MONO, EO, BASO, AS-LYMPH и PLT, а также относительное количество плазмоцитов, миелоцитов и юных клеток в лейкоцитарной формуле, определенной методом микроскопии, не выходили за границы референсных диапазонов и не имели существенных различий между группами 1 и 2 ($p>0,05$ во всех случаях), поэтому они были исключены из дальнейшего анализа.

Изучение частоты встречаемости в группах больных 40 эпидемиологических и клинических параметров, включая проявления синдромов лихорадки, интоксикации и менингизма, не выявило каких-либо статистически значимых различий между больными с моно- и микст-инфекцией ЛФ КЭ в начале заболевания. В группах 1 и 2 отмечалась одинаковая частота присасывания клеща в анамнезе (у 45 (80,36%) и у 19 (70,37%) больных, $\chi^2=1,29$, $p=0,31$) и продолжительность инкубационного периода ($10,12 \pm 1,05$ дней против $12,18 \pm 1,88$ дней, $p=0,31$), что совпадало с результатами, полученными другими исследователями [20, 21]. Средние значения максимальной высоты лихорадки в начале заболевания существенно не различались между группами 1 и 2 ($38,38 \pm 0,14$ °C против $38,16 \pm 0,23$ °C, $p=0,30$), что соответствовало преобладанию легкой и средней степени тяжести течения заболевания [22].

Вместе с тем, установлено, что прогностическими факторами для дифференциальной диагностики между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией КЭ с ИКБ в первую неделю заболевания являются 6 клинико-лабораторных параметров, имеющих статистически значимые различия между группами обследованных нами больных (табл. 2).

Таблица 2

Оценка валидности прогностических факторов для ранней дифференциальной диагностики между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ),	Ч, %	С, %	ПЦ+, %	ПЦ-, %
	Группа 1 n=56	Группа 2 n=27					
ИСЛСОЭ, > 0,50 усл. ед.	54 (96,43)	21 (77,78)	7,71 (1,44 – 41,30) $p=0,013$	96	22	72	75
ПНф, >2,20%	51 (91,07)	19 (70,37)	4,29 (1,25 – 14,77) $p=0,035$	91	29	73	62
СОЭ, > 4,0 мм/ч	54 (96,43)	17 (62,96)	15,88 (3,16 – 79,70) $p<0,001$	96	37	76	83
NEUT-GI, < 150,0 SI	22 (39,29)	3 (11,11)	5,18 (1,39 – 19,27) $p=0,010$	39	89	88	41

Предикторы, COV	Частота в группах больных, абс. (%)		ОШ (95% ДИ),	Ч,%	С,%	ПЦ ⁺ ,%	ПЦ ⁻ ,%
	Группа 1 n=56	Группа 2 n=27					
NEUT-RI, > 48,0 FI	55 (98,21)	17 (62,96)	32,35 (3,86 – 271,27) p<0,001	98	37	76	91
RE-LYMPH, > 0,04×10 ⁹ /л	55 (98,21)	17 (62,96)	32,35 (3,86 – 271,27) p<0,001	98	37	76	91

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал; Ч – чувствительность; С – специфичность; ПЦ⁺ и ПЦ⁻ – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов; COV – оптимальный порог отсечения; p – значимость различий показателя между группами 1 и 2, критерий согласия Пирсона «хи-квадрат» (χ^2) с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера при количестве ожидаемых наблюдений менее 5 в любой из ячеек четырехпольной таблицы.

Определение оптимальных порогов отсечения и оценка прогностической ценности изученных количественных параметров для дифференциальной диагностики между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекции КЭ с БЭФ ИКБ проводилась с помощью вычисления площади AUC под ROC-кривой. Установлено, что при соответствующих значениях COV такие показатели, как относительное количество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови (AUC = 0,65), ИСЛСОЭ (AUC = 0,66), NEUT-GI (AUC = 0,66) и СОЭ (AUC = 0,70), имели «среднее» качество прогноза риска развития моноинфекции ЛФ КЭ, в то время как параметры NEUT-RI и RE-LYMPH продемонстрировали «хорошую» прогностическую ценность (AUC = 0,72 в обоих случаях).

Кроме того, показано, что в группе 1 больных с моноинфекцией ЛФ КЭ шансы иметь значения превышающие значения COV 0,5 усл. ед. для ИСЛСОЭ, 2,20% для относительного количества палочкоядерных нейтрофилов, 4 мм/ч для СОЭ, 48,0 FI для NEUT-RI и 0,04×10⁹/л для RE-LYMPH во много раз выше, чем в группе пациентов, имевших смешанную инфекцию КЭ с БЭФ ИКБ ($\chi^2 = 5,29$, p = 0,013; $\chi^2 = 4,45$, p = 0,035; $\chi^2 = 13,95$, p < 0,001; $\chi^2 = 16,74$, p < 0,001 и $\chi^2 = 16,74$, p < 0,001 соответственно). В то же время в группе 1 по сравнению с группой 2 с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ были существенно повышены шансы иметь значения COV ниже 150,0 SI для показателя NEUT-GI ($\chi^2 = 5,60$, p = 0,010). Сила связи для параметров ИСЛСОЭ, количества палочкоядерных нейтрофилов, NEUT-GI была средней (критерий $\phi = 0,29$, 0,28 и 0,29 соответственно), а для показателей СОЭ, NEUT-RI и RE-LYMPH – относительно сильной (критерий $\phi = 0,45$, 0,49 и 0,49 соответственно). Чувствительность при соответствующих выше-названных оптимальных порогах отсечения таких параметров, как ИСЛСОЭ, количество палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, NEUT-RI и RE-LYMPH,

была очень высокой, варьируя для этих показателей от 91% до 98%, в то время как специфичность, напротив, была низкой и не превышала 37%. Чувствительность показателя NEUT-GI составила лишь 39%, но специфичность была достаточно высокой – 89%. Прогностическая ценность положительного результата показала хорошие значения для всех вышеперечисленных предикторов. Прогностическая ценность отрицательного результата также была хорошей или высокой для всех параметров, кроме NEUT-GI.

Уровни ИСЛСОЭ, СОЭ или количество нейтрофилов в периферической крови отражают интенсивность эндогенной интоксикации, обусловленной инфекционным или воспалительным процессом различной этиологии [13 – 15], а также прямо коррелируют с тяжестью течения не только бактериальных инфекций, но и некоторых вирусных заболеваний, например, COVID-19, лихорадки Западного Нила и клещевого энцефалита [7, 9, 23, 24]. У здоровых людей нейтрофилы составляют около половины популяции лейкоцитов в кровотоке [25]. После воспалительного стимула происходят изменения в подвижности этих клеток, выход из костного мозга в периферическую кровь палочкоядерных и незрелых форм (IG), а также появление нейтрофилов, отличающихся повышенной метаболической активностью, обильной зернистостью и вакуолеобразованием, которые характеризуются увеличением интенсивности сигналов флуоресценции (NEUT-RI) или светорассеяния (NEUT-GI) [12, 25]. Известно, что эти реактивные нейтрофилы играют важную роль в процессе раннего врожденного иммунного ответа, в том числе и при инфекциях, вызванных как флавивирусами – вирусом КЭ или вирусом лихорадки Западного Нила, так и боррелиями [23, 24, 26]. На примере изучения расширенного профиля гемограммы у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 или с сепсисом было продемонстрировано, что в то время

как показатель NEUT-RI признан предиктором тяжести и повышенного риска летального исхода при этих заболеваниях, то параметр NEUT-GI не играет такой роли и часто даже не имеет статистически значимых различий между группами пациентов с тяжелым и нетяжелым течением, что может быть связано с появлением в периферической крови при активном воспалительном процессе палочкоядерных и незрелых нейтрофилов, обладающих меньшей способностью к светорассеиванию, а также, возможно, обусловлено повышенной интенсивностью дегрануляции нейтрофилов [6, 12, 27]. Поэтому, по-видимому, выявленное нами в начале заболевания в группе 1 статистически значимое повышение уровней показателей NEUT-RI, количества палочкоядерных нейтрофилов, уровней СОЭ и ИСЛСОЭ в периферической крови отражает несколько более тяжелое клиническое течение моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ, что, в целом, соответствует данным литературы [10, 21, 22].

Кроме того, на примере больных коронавирусной инфекцией COVID-19 установлено, что рост количества лимфоцитов с повышением интенсивности сигналов флуоресценции (RE-LYMPH) свидетельствует об активации иммунного ответа, а прогрессирование течения болезни приводит к снижению количества RE-LYMPH, поэтому этот параметр также рассматривается как один из прогностических биомаркеров тяжести течения инфекционного процесса [28].

Одним из направлений исследований в настоящее время является поиск прогностических клинических и клинико-лабораторных факторов при различных заболеваниях. Например, при коронавирусной инфекции COVID-19 или лихорадке денге для прогноза тяжести течения, оценки риска неблагоприятного исхода и для ранней дифференциальной диагностики используются математические модели, включающие различные клинические параметры, показатели стандартного и расширенного профилей гемограммы и некоторые ЛИИ [6–8].

Для построения модели множественной логистической регрессии все 6 параметров, имеющих статистически значимые различия между группами 1 и 2, были добавлены в модуль программы STATISTICA 12.0. Затем с помощью алгоритма пошагового включения, который ранжирует признаки в зависимости от их прогностической ценности, были отобраны 4 наиболее информативных предиктора и построена модель логистической регрессии, позволяющая проводить дифференциальный диагноз между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией КЭ с БЭФ ИКБ в первую неделю болезни. Константа α была равна $11,93 \pm 5,50$ ($W = 5,10$, $p = 0,026$). Для каждой из включенных в

модель переменных были вычислены следующие коэффициенты регрессии: β_1 (ПЛНФ) = $0,60 \pm 0,22$ ($W = 7,26$, $p = 0,007$); β_2 (NEUT-GI) = $-0,16 \pm 0,059$ ($W = 7,49$, $p = 0,006$); β_3 (NEUT-RI) = $0,22 \pm 0,083$ ($W = 7,03$, $p = 0,008$); β_4 (СОЭ) = $0,11 \pm 0,046$ ($W = 6,32$, $p = 0,012$). В результате с помощью уравнения бинарной логистической регрессии [17].

$$P(X) = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $z = 11,93 + 0,60 \times X_1 + (-0,16 \times X_2) + 0,22 \times X_3 + 0,11 \times X_4$, e – число Эйлера $\approx 2,71828$, а X_1, X_2, X_3 и X_4 – значения предикторов, для каждого пациента можно рассчитать вероятность $P(X)$ развития моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению с микст-инфекцией КЭ и БЭФ ИКБ в начале заболевания. Например, если количество палочкоядерных нейтрофилов равно 2,2%, показатель NEUT-GI равен 150,0 SI, NEUT-RI равен 48,0, СОЭ составляет 4 мм/ч, то прогнозируемая вероятность развития моноинфекции ЛФ КЭ и смешанной инфекции КЭ с ИКБ будет приблизительно одинакова: $P(X) = 0,56$. Если у пациента относительное количество палочкоядерных нейтрофилов равно 6,0%, NEUT-GI равен 143,0 SI, NEUT-RI равен 56,0 FI, СОЭ равно 12 мм/ч, то прогнозируемая вероятность моноинфекции ЛФ КЭ будет очень высокой, так как $P(X) = 0,99$.

Чувствительность модели составила 88%, специфичность – 59%, прогностическая ценность положительного результата равна 82%, прогностическая ценность отрицательного результата – 69%, а ОШ – 10,18 (95%ДИ = 3,37–30,68). Для анализа диагностической и прогностической ценности модели использовали ROC-кривую с определением соответствующей площади AUC, которая составила $0,83 \pm 0,011$, что свидетельствует об «очень хорошей» информативности модели для прогнозирования развития моноинфекции ЛФ КЭ в начале заболевания (рис.).

Таким образом, разработанная модель может быть использована как эффективный инструмент для дополнительной поддержки клинических решений при дифференциальной диагностике между моноинфекцией ЛФ КЭ и микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ в начале заболевания и для отбора пациентов с целью проведения адекватной этиотропной терапии.

Выводы

1. Показано, что для дифференциальной диагностики в начале заболевания между моноинфекцией ЛФ КЭ и острой микст-инфекцией ЛФ КЭ с БЭФ ИКБ из 65 изученных клинических и лабораторных параметров «средней» или «хорошей» прогностической ценностью обладали следующие гематологические показатели: относительное ко-

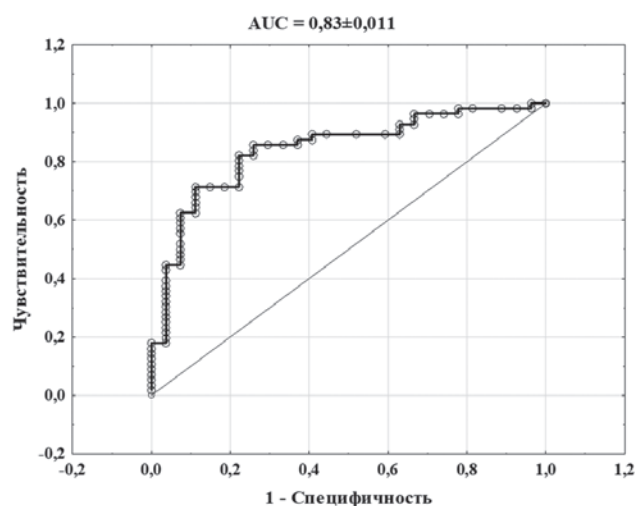


Рис. Результаты ROC-анализа модели для дифференциального диагноза между моноинфекцией лихорадочной формы клещевого энцефалита и микст-инфекцией клещевого энцефалита с беззрительной формой иксодового клещевого боррелиоза в начале заболевания

личество палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови ($AUC = 0,65$), интегративный показатель эндогенной интоксикации – ИСЛСОЭ ($AUC = 0,66$), СОЭ ($AUC = 0,70$), показатель гранулярности нейтрофилов – NEUT-GI ($AUC = 0,66$), показатель реактивности нейтрофилов – NEUT-RI ($AUC = 0,72$) и абсолютное количество реактивных лимфоцитов – RE-LYMPH ($AUC = 0,72$).

2. На основании полученных данных разработана модель логистической регрессии, позволяющая рассчитать вероятность предварительного диагноза моноинфекции ЛФ КЭ по сравнению со смешанной инфекцией ЛФ КЭ и БЭФ ИКБ, имеющая «очень хорошее» качество прогноза ($AUC = 0,83$), хорошую чувствительность (88%) и специфичность (59%), которая включала 4 предиктора: относительное количество палочкоядерных нейтрофилов, показатели СОЭ, NEUT-RI и NEUT-GI в периферической крови.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20010, <https://rscf.ru/project/22-15-20010/> и средств Администрации Томской области.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Рудакова, С.А. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / С.А. Рудакова [и др.] // Про-

блемы особо опасных инфекций. – 2022. – № 2. – С. 46–53.

2. Тимонин, А.В. Ретроспективный анализ заболеваемости клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном округе / А.В. Тимонин, С.В. Широкоступ // *Universum: медицина и фармакология*. – 2021. – № 11 (82). – С. 19–20.

3. Полторацкая, Н.В. Анализ эпидемиологической ситуации по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в Томской области / Н.В. Полторацкая [и др.] // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. – 2021. – №1. – С. 9–15.

4. Коренберг, Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов / Э.И. Коренберг // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2013. – № 5 (72). – С. 7–17.

5. Андропова, Н.В. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза / Н.В. Андропова, Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 54–57.

6. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, et al. A new haematocytometric index: predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021 Aug;16(8):e0254073. DOI: 10.1371/journal.pone.0254073

7. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Microorganisms*. 2020 Oct;8(10):1560. DOI: 10.3390/microorganisms8101560

8. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol*. 2015 Dec;37(6):861-8. DOI: 10.1111/ijlh.12422

9. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. – Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. – 360 с.

10. Бондаренко, А.А. Микст-инфекция клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов / А.А. Бондаренко [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 54–63.

11. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczko M, Domerecka W, et al. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022;11(12):1912. DOI: 10.3390/cells11121912

12. Kwiecien I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil maturation, reactivity and granularity research parameters to characterize and differentiate convalescent patients from active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021;10(9):2332. DOI: 10.3390/cells10092332

13. Островский, В.К. Некоторые критерии в оценке тяжести течения и прогноза при разных формах острого панкреатита / В.К. Островский, П.Н. Родионов, С.В. Макаров // *Анестезиология и реаниматология*. – 2012. – № 3. – С. 56–59.

14. Евзельман, М.А. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта / М.А. Евзельман [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2018. – Т. 118, № 12–2. – С. 50–53.

15. Мирошниченко, А.П. Значение показателей периферической крови и лейкоцитарных индексов для оценки острого воспалительного процесса в околоносовых пазухах / А.П. Мирошниченко, Е.Н. Степанов // *Российская оториноларингология*. – 2014. – № 4 (71). – С. 75–77.

16. Кобец, Т.В. Роль лейкоцитарных индексов в оценке адаптационно-компенсаторных возможностей чукотских детей, больных рецидивирующим бронхитом, на этапе санаторно-курортного лечения / Т.В. Кобец, В.Н. Некрасов, А.К. Мотрич // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2003. — № 3. — С. 47–48.
17. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин.; под ред. В.П. Леонова. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 216 с.
18. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. — 2008. — № 6. — С. 58–68.
19. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA: учебное пособие для вузов / В.П. Боровиков. — М.: Горячая линия — Телеком, 2013. — 288 с.
20. Субботин, А.В. Клинические проявления микст-инфекции клещевого энцефалита и боррелиоза на территории Кемеровской области / А.В. Субботин, В.А. Семенов // Медицина в Кузбассе. — 2008. — Т.7, № 2. — С. 21–26.
21. Конькова-Рейдман, А.Б. Эпидемиологическая и клинико-иммунологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2009. — № 4 (47). — С. 12–23.
22. Миноранская, Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 2. — С. 211–215.
23. Bai F, Kong KF, Dai J, et al. A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J Infect Dis*. 2010 Dec;202(12):1804-12. DOI: 10.1086/657416
24. Grygorczuk S, Świerzbńska R, Kondrusik M, et al. The intrathecal expression and pathogenetic role of Th17 cytokines and CXCR2-binding chemokines in tick-borne encephalitis. *J Neuroinflammation*. 2018 Apr;15(1):115. DOI: 10.1186/s12974-018-1138-0
25. Ma Y, Zhang Y, Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1186-1196. DOI: 10.1002/iid3.500
26. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al. Phagosomal TLR signaling upon *Borrelia burgdorferi* infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 May;4:55. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00055
27. Устьянцева, И.М. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса / И.М. Устьянцева // Политравма. — 2018. — № 1. — С. 47–59.
28. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, et al. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells*. 2021 Jan;10(1):82. DOI: 10.3390/cells10010082
5. Andronova N.V., Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2011;100(1):54-7 (in Russian).
6. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, et al. A new haematocytometric index: predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PLoS One*. 2021 Aug;16(8):e0254073. DOI: 10.1371/journal.pone.0254073
7. Rizo-Téllez SA, Méndez-García LA, Flores-Rebollo C, et al. The neutrophil-to-monocyte ratio and lymphocyte-to-neutrophil ratio at admission predict in-hospital mortality in Mexican patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Microorganisms*. 2020 Oct;8(10):1560. DOI: 10.3390/microorganisms8101560
8. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, et al. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol*. 2015 Dec;37(6):861-8. DOI: 10.1111/ijlh.12422
9. Ierusalimsky AP. Tick-borne encephalitis. Manual for physicians. Novosibirsk: State medical academy publishers; 2001 (in Russian).
10. Bondarenko A.L., Zykova I.V., Abbasova S.V., et al. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9 (4):54-63 (in Russian).
11. Kowalska-Kępczyńska A, Mleczek M, Domerecka W, et al. Assessment of immune cell activation in pemphigus. *Cells*. 2022;11(12):1912. DOI: 10.3390/cells11121912
12. Kwiecień I, Rutkowska E, Kulik K, et al. Neutrophil maturation, reactivity and granularity research parameters to characterize and differentiate convalescent patients from active SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2021;10(9):2332. DOI: 10.3390/cells10092332
13. Ostrovskiy V.K., Rodionov P.N., Makarov S.V. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012; 3:56-9 (in Russian).
14. Evzelman M.A., Orlova A.D., Lashkhia Ya.B., et al. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018; 118(12-2): 50-3 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811812250
15. Miroshnichenko A.P., Stepanov E.N. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2014;4 (71):75-7 (in Russian).
16. Kobec T.V., Nekrasov V.N., Motrich A.K. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2003; 3:47-8 (in Russian).
17. Petrie A., Sabin K. *Medical statistics at a glance*. 3rd ed. V.P. Lеонова, editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
18. Grjibovski A.M. *Ekologiya Cheloveka (Human Ecology)*. 2008; 6:58-68 (in Russian).
19. Bоровиков V.P. *Popular introduction to contemporary data analysis in STATISTICA: guidelines for universities*. Moscow: Hotline — Telecom; 2013 (in Russian).
20. Subbotin A.V., Semenov V.A. *Meditsina v Kuzbasse*. 2008;7(2):21-6 (in Russian).
21. Konkova-Reidman A.B., Tarasov V.N., Teplova S.N., et al. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2009; 4(47):7-17 (in Russian).
22. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94(2): 211-15 (in Russian).
23. Bai F, Kong KF, Dai J, et al. A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J Infect Dis*. 2010 Dec;202(12):1804-12. DOI: 10.1086/657416
24. Grygorczuk S, Świerzbńska R, Kondrusik M, et al. The intrathecal expression and pathogenetic role of Th17 cytokines and CXCR2-binding chemokines in tick-borne encephalitis. *J Neuroinflammation*. 2018 Apr;15(1):115. DOI: 10.1186/s12974-018-1138-0
25. Ma Y, Zhang Y, Zhu L. Role of neutrophils in acute viral infection. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1186-1196. DOI: 10.1002/iid3.500

References

1. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalinova N.E., et al. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2022;2:46-53 (in Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-46-53
2. Timonin A.V., Shirokostup S.V. *Universum: meditsina i farmakologiya*. 2021; 11(82): 19-20 (in Russian). DOI: 10.32743/UniMed.2021.82.11.12408
3. Poltoratskaya N.V., Poltoratskaya T.N., Pankina T.M., et al. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*, 2021;(1):9-15 (in Russian). DOI:10.33092/0025-8326mp2021.1.9-15
4. Korenberg E.I. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2013; 5(72):7-17 (in Russian).

26. Cervantes JL, Hawley KL, Benjamin SJ, et al. Phagosomal TLR signaling upon *Borrelia burgdorferi* infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 May;4:55. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00055
27. Ust'yantseva I.M. *Politravma.* 2018;1:47-59 (in Russian).

28. Rutkowska E, Kwiecień I, Kulik K, et al. Usefulness of the new hematological parameter: reactive lymphocytes RE-LYMP with flow cytometry markers of inflammation in COVID-19. *Cells.* 2021 Jan;10(1):82. DOI: 10.3390/cells10010082

Авторский коллектив:

Ильинских Екатерина Николаевна – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, +7-903-954-88-17, e-mail: infconf2009@mail.ru

Филатова Евгения Николаевна – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: synamber@mail.ru

Семенова Алина Васильевна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: wind_of_change95@mail.ru

Буланьков Юрий Иванович – заведующий лабораторией экспертной диагностики СПИД и инфекционных заболеваний центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: Dr.bulankov@mail.ru

Некрасов Владимир Николаевич – врач центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-93, e-mail: nekrossov@list.ru

Минакова Юлия Владимировна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Аксёнов Сергей Владимирович – доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики Сибирского государственного медицинского университета, к.т.н.; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1811, e-mail: axyonov@tpu.ru

Воронкова Ольга Владимировна – заведующая кафедрой биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(3822)901-101 доб. 1945, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru

Самойлов Кирилл Владимирович – ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru

Бужак Надежда Самсоновна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(3822)41-98-28, e-mail: infsibgmu@list.ru



КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Е.Д. Орлова¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, Н.С. Тянь^{1,2}, Е.А. Козырев¹, Л.А. Алексеева¹

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

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

Clinical and laboratory features of viral lower respiratory tract infections in children

E.D. Orlova¹, I.V. Babachenko^{1,2}, N.S. Tian^{1,2}, E.A. Kozyrev¹, L.A. Alekseeva¹

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

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

Резюме

Цель: дать сравнительную характеристику клинико-лабораторных проявлений респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей различной этиологии.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 385 стационарных карт детей, госпитализированных в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней в период с 2016 по 2022 г. Критерии включения: возраст от 1 месяца до 17 лет; инфекционные заболевания нижних дыхательных путей; выделение нуклеиновых кислот респираторного вируса в мазках из носоглотки методом полимеразно-цепной реакции. Всем детям при поступлении проводили: физикальное обследование, осмотр врача-оториноларинголога, клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, определение уровня С-реактивного белка, при необходимости – рентгенограмму органов грудной клетки в 2 проекциях.

Результаты: в этиологической структуре поражений нижних дыхательных путей доминировали респираторно-синцитиальная и риновирусная инфекции. Установлены различия в длительности и выраженности лихорадки и проявлений катарального синдрома при респираторных вирусных инфекциях различной этиологии. Бокавирусная и риновирусная инфекции чаще обуславливали тяжелое поражение нижних дыхательных путей с развитием дыхательной недостаточности. Для вирусных поражений нижних дыхательных путей характерны такие изменения в гемограмме, как относительный нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг, которые сохраняются на 4–5-е сутки заболевания. Выраженность воспалительных изменений в крови зависит от этиологии заболевания, наиболее значимые изменения, такие как лейкоцитоз и повышение абсолютного количества нейтрофилов, выявлены при аденовирусной и риновирусной инфекциях.

Заключение: установлены клинико-этиологические особенности респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей. Длительная лихорадка и выявленные воспалительные изменения в гемограмме, нередко в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка, у детей с вирусным пора-

Abstract

Purpose: to give a comparative characteristic of the clinical and laboratory manifestations of viral lower respiratory tract infections of various etiologies.

Object and methods: Medical information of 385 patients, who were hospitalized in the clinic of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases in the period from 2016 to 2022, was retrospectively analyzed. Inclusion criteria: age from 1 month to 17 years; infectious diseases of the lower respiratory tract; extraction of respiratory viral nucleic acids in nasopharyngeal swabs by polymerase chain reaction. Upon admission, all children underwent: a physical examination, an examination by an otorhinolaryngologist, a complete blood test with a leucogram, determination of the level of C-reactive protein, and, if it necessary, a chest X-ray in two projections.

Results: Respiratory syncytial virus and rhinovirus dominated in the etiological structure of lower respiratory tract infection. Differences in the duration and severity of fever and manifestations of catarrhal syndrome in respiratory viral infections of various etiologies were established. Bocavirus and rhinovirus infections often caused severe damage of the lower respiratory tract with acute respiratory failure. Viral lower respiratory tract infections have such changes in the leucogram as an increase in neutrophils and band cells, which persist for 4-5 days of the disease. The severity of inflammatory changes in the haemogram depends on the etiology of the disease. The most significant changes, such as leukocytosis and an increase in the absolute count of neutrophils, were detected in adenovirus and rhinovirus infections.

Conclusion: There were age and clinical features of viral lower respiratory tract infections in children. Prolonged fever and identified inflammatory changes in the hemogram, often in combination with an increase in the level of C-reactive protein, in children with viral lesions of the lower respiratory tract explain the frequency of prescribing antibacterial drugs at any stage of medical care. To select the optimal therapy tactics, it is necessary to take into account the clinical and laboratory features of respiratory viral infections in patients with diseases of the lower respiratory tract.

жением нижних дыхательных путей объясняют частоту назначения антибактериальных препаратов на любых этапах оказания медицинской помощи. Для выбора оптимальной тактики терапии необходимо учитывать клиничко-лабораторные особенности респираторных вирусных инфекций у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: инфекция нижних дыхательных путей, респираторные вирусы, клинические особенности, дети, гемограмма, С-реактивный белок.

Введение

Актуальность изучения острых респираторных инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) обусловлена их распространенностью, негладким течением и высокими показателями смертности. По оценке исследования «Глобальное бремя болезней», проводимого Институтом показателей и оценки здоровья (ИМЭ, Вашингтон), в 2019 г. в мире было зафиксировано более 450 млн случаев ИНДП [1]. Хотя количество летальных исходов от данной патологии у детей значительно снизилось за последние 30 лет, у детей в возрасте до 5 лет ИНДП по-прежнему являются ведущей причиной смертности: в 2019 г. в мире умерло более 730 тыс. детей [1,2].

И хотя основное внимание в этиологии ИНДП традиционно уделяется бактериальным возбудителям, исследования последних лет демонстрируют изменение этиологии ИНДП с бактериальной на вирусную [3, 5]. Респираторные вирусы все чаще обуславливают развитие внебольничных пневмоний у детей, в том числе требующих госпитализации [6, 7]. В крупном исследовании, проведенном в странах Африки и Азии, анализ этиологии у детей с тяжелой пневмонией показал, что вирусы идентифицированы как основная причина заболевания в 61,4% случаев, бактерии — в 27,3%. Среди всех возбудителей наибольшую этиологическую роль играл респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) — 31,1% [8]. Аналогичная тенденция наблюдается и в Российской Федерации. Отмечен рост заболеваемости внебольничными пневмониями за последние 2 года, однако в 2020 г. он был обусловлен легочными поражениями у больных COVID-19. В 2021 г., когда регистрацию ковидных пневмоний стали проводить отдельно от внебольничных пневмоний другой этиологии, показатель заболеваемости снизился и составил 1148,43 на 100 тысяч населения, что выше среднего многолетнего (391,82) в 2,9 раза. При этом заболеваемость пневмониями вирусной этиологии в 2021 г. составила 265,06 на 100 тысяч населения и выросла относительно среднего многолетнего показателя (5,88) в 45 раз [9].

Увеличению этиологической роли вирусов в генезе ИНДП способствуют нарастание охва-

Key words: lower respiratory tract infections, respiratory virus, clinical features, children, complete blood test, C-reactive protein.

та вакцинацией против пневмококковой и гемофильной инфекций и широкое распространение методов молекулярно-генетической диагностики, таких как полимеразно-цепная реакция (ПЦР) [3, 4]. Однако целесообразность использования ПЦР-диагностики респираторных вирусов в рутинной клинической практике остается предметом дискуссий. В ряде научных работ не рекомендуется этиологическая верификация вирусных ИНДП ввиду схожести клинической картины различных респираторных вирусных инфекций и отсутствия специфической терапии [10, 11]. Однако есть данные о сокращении использования антибактериальных препаратов в практике при детекции респираторного вируса в носоглотке [12, 13]. Ряд исследований указывают на существование определенных клинических отличий респираторных вирусных инфекций. Так, РС-вирусная инфекция была в большей степени ассоциирована с развитием пневмонии, чем другие вирусы; в клинической картине чаще наблюдались кашель, хрипы в легких, а также одышка и цианоз в отсутствие выраженной лихорадки [14–16]. Дети с РС-вирусной инфекцией чаще требовали длительной госпитализации и кислородной поддержки [14, 17]. Метапневмовирусная инфекция клинически схожа с РС-вирусной, но чаще ассоциирована с развитием лихорадки [15, 18]. Для риновирусной инфекции характерно обнаружение хрипов в легких и развитие бронхообструктивного синдрома, лейкоцитоз в клиническом анализе крови; в терапии чаще применяли бронхолитики и глюкокортикостероиды [14, 17]. Не установлено наличие достоверной связи между риновирусной инфекцией и развитием пневмонии [16]. При парагриппе чаще выявлялась клиническая картина стенозирующего ларинготрахеита [19]. Аденовирусная инфекция характеризовалась общими симптомами, такими как интоксикация, головная боль, высокая лихорадка (39,6–39,8°C) при неярких аускультативных изменениях в легких, даже у детей с поражением нижних дыхательных путей (НДП) [16, 20]. Чаще отмечали наличие диспепсических явлений, в том числе диареи [18]. Уровни лейкоцитов и С-реактивного белка (СРБ) при аденовирусной инфекции были достоверно выше, чем при других респираторных

вирусах [16, 20]. Однако большинство описанных исследований включало в себя пациентов с поражением преимущественно верхних отделов респираторного тракта, в то время как наше исследование посвящено анализу особенностей ОРВИ у пациентов с поражением НДП.

Цель исследования – дать сравнительную характеристику клинико-лабораторных проявлений респираторных вирусных инфекций НДП различной этиологии.

Материалы и методы исследования

Был проведен ретроспективный анализ 385 стационарных карт детей, госпитализированных в клинику Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период с 2016 по 2022 г. Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 1 месяца до 17 лет, наличие поражения НДП в виде бронхита, бронхиолита, пневмонии; выявление нуклеиновых кислот респираторных вирусов в мазках из носоглотки. Критерии исключения из исследования: течение генерализованной бактериальной инфекции; наличие сопутствующей подтвержденной микоплазменной, хламидийной, коклюшной инфекции, новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Отбор назофарингеального мазка проводили в 1-е сутки госпитализации. Подтверждение респираторной вирусной инфекции проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11258), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ: РСВ (human Respiratory Syncytial virus — RSV), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenza virus — PiV), сезонных коронавирусов HCoV 229E, HCoV NL63, HCoV OC43, HCoV HKU1 (human Coronavirus — CoV), метапневмовируса (human Metapneumovirus — MPV), риновирусов (human Rinovirus — RV), аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е — AdV) и бокавирусов (human Bocavirus — BoV). В 1-е сутки госпитализации все дети были осмотрены врачом-оториноларингологом, по показаниям была выполнена рентгенография придаточных пазух носа, при необходимости проведен повторный осмотр. При подозрении на пневмонию была назначена рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, в случае выявления инфильтративных изменений в легких диагноз был подтвержден.

Проведенное лабораторное обследование также включало в себя клинический анализ крови (гема-

тологический анализатор Sysmex ХР-300 (Япония) с микроскопией мазка, подсчетом лейкоцитарной формулы и определением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови с определением уровня СРБ (автоматический анализатор Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с применением реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) и BioSystems (Испания)). Клинический и биохимический анализы крови были взяты в течение первых 12 ч после поступления в стационар. Для оценки показателей клинического анализа крови применялись возрастные нормы, используемые в лаборатории ДНКЦИБ. Уровень СРБ ниже 5,0 мг/л принят в качестве нормального.

Математико-статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью модулей Microsoft Excel, пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica 7.0. Для характеристики изучаемой выборки применялись методы описательной статистики. Нормальность распределения количественных признаков в выборке оценивалась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Поскольку распределение количественных переменных не соответствовало нормальному закону распределения, данные были представлены как медианы (Me) с межквартильными размахами: 25–75-й процентиля (Q1–Q3). Для оценки достоверности межгрупповых различий применялись непараметрические критерии Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни. Оценка значимости различий в частоте проявления признаков, которые являются качественными переменными, осуществлялась с помощью непараметрического критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Взаимосвязь количественных признаков определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ в случае сравнения 2 групп. При проведении множественных сравнений применялись поправки по методу Холма – Бонферрони.

Результаты исследования

Моновирусная инфекция была выявлена в 84% ($n = 325$) случаев, сочетанная вирусно-вирусная инфекция – в 16% ($n = 60$): в 15% ($n = 57$) случаев отмечалась комбинация 2 вирусов, в 1% ($n = 3$) – 3 вирусов. На рисунке 1 представлено распределение пациентов по выявленным возбудителям ИНДП.

Наиболее часто в мазках из носоглотки выделяли RSV ($n = 126$) и RV ($n = 96$), в том числе в сочетании с другими вирусами. Преобладали вирусно-вирусные ассоциации: RSV с RV ($n = 14$) и RSV с AdV ($n = 11$).

Анализ клинико-лабораторных особенностей проводился для когорты пациентов только с моновирусной инфекцией.

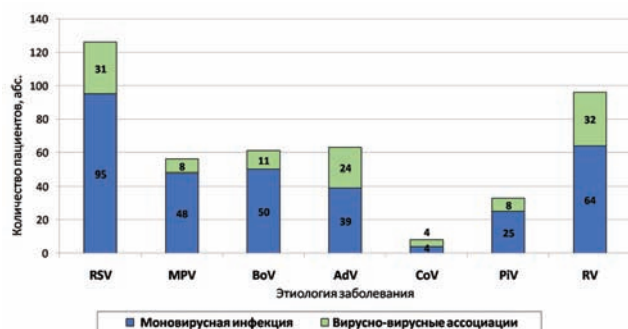


Рис. 1. Распределение пациентов по выделенным возбудителям ИНДП

При анализе возрастной структуры ИНДП выявлено, что преимущественно в стационар поступали дети младше 4 лет жизни: дети грудного возраста составили 18,2% ($n=59$), 1–3 лет – 60,3% ($n=196$). На детей в возрасте 4–6 лет приходилось 16,6% ($n=54$), старше 7 лет – 4,9% ($n=19$) случаев ИНДП.

У детей грудного возраста достоверно чаще выявляли RSV по сравнению с другими вирусами ($p<0,001$): 38,9% ($n=37$) против 9,5% ($n=22$), в то время как RV – у детей в возрасте 4–6 лет (26,6%; $p=0,004$) и старше 7 лет (10,9%; $p=0,006$). У детей в возрасте 1–3 лет частота детекции различных вирусов была сопоставимой.

Дети поступали в стационар в среднем на 4-е сутки заболевания (Q1–Q3 3,0–6,0). Пациенты с аденовирусной инфекцией были госпитализированы на более поздних сроках от начала болезни, в среднем на 6-е сутки (Q1–Q3 4,0–11,0) ($p=0,001$). Достоверных различий между сроками госпитализации пациентов с другими респираторными вирусными инфекциями не было. Также не было выявлено корреляционной взаимосвязи

между сроками поступления в стационар и возрастом пациентов ($r=0,01$, $p>0,05$). На догоспитальном этапе антибактериальная терапия была назначена 25,2% ($n=82$) пациентов, причем 53,7% ($n=44$) из них успели получить курс терапии продолжительностью более 3 дней. В амбулаторной практике преимущественно использовали препараты цефалоспоринового ряда (34,1%, $n=28$), макролиды (30,5%, $n=25$), защищенные пенициллины (19,5%, $n=16$); 8,5% ($n=7$) детей получили препараты нескольких групп. В основном, антибактериальную терапию назначали детям, у которых впоследствии была подтверждена аденовирусная (41%, $n=16$) и метапневмовирусная инфекции (33,3%, $n=16$). Большинство детей (91,7%, $n=298$) переносили заболевание средней степени тяжести. Тяжелая инфекция НДП отмечалась у 8,3% ($n=27$), наиболее часто у детей с подтвержденной бокавирусной (14,0%, $n=7$) и риновирусной инфекциями (10,9%, $n=7$). Длительность госпитализации составила в среднем 7,0 койко-дней (Q1–Q3 5,0–9,0) вне зависимости от этиологии заболевания.

Основными жалобами при поступлении были лихорадка, катаральный синдром. В таблице 1 представлены основные характеристики выраженности и продолжительности лихорадки.

Лихорадка отмечалась у 92,6% ($n=301$) детей, у 67,5% ($n=260$) подъемы температуры достигали фебрильных значений. Медиана продолжительности лихорадки составила 4 дня (Q1–Q3 2,0–6,0). Установлены различия в выраженности и длительности лихорадки при инфекциях нижних дыхательных путей различной этиологии. При риновирусной инфекции лихорадка отмечалась достоверно реже ($p<0,001$) и была менее выраженной и продолжительной, чем при других вирусных инфекциях ($p<0,001$). При метапневмовирусной инфек-

Таблица 1

Основные характеристики лихорадки у детей с поражением НДП в зависимости от этиологии

Характеристика лихорадки	RSV-инфекция (n=95)	MPV-инфекция (n=48)	BoV-инфекция (n=50)	AdV-инфекция (n=39)	PIV-инфекция (n=25)	RV-инфекция (n=64)	Значение p
Наличие, %/абс.	92,6/88	97,9/47	96,0/48	97,4/38	100/25	81,3/52	$p=0,006^1$
Ниже 38,5, %/абс.	25,3/24	18,8/9	18,0/9	12,8/5	28/7	43,8/28	$p<0,001^1$
Выше 38,5, %/абс.	67,4/64	79,2/38	78,0/39	84,6/33	72/18	37,5/24	$p<0,001^1$
Выраженность, Ме/Q1–Q3 (°C)	38,7/38,4–39,3	39,2/38,6–39,6	39,0/38,5–39,5	39,0/38,5–39,6	38,7/38,3–39,1	38,4/37,8–39,1	$p<0,001^2$
Продолжительность Ме/Q1–Q3 (сут.)	5,0/3,0–6,0	5,0/4,0–7,0	4,0/3,0–5,0	5,0/4,0–7,0	4,0/3,0–5,0	3,0/2,0–4,0	$p<0,001^2$
Наличие второй волны, %/абс.	9,5/9	8,3/4	10/5	20,5/8	16/4	9,4/6	$p=0,54^1$

¹ – непараметрический критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера;

² – непараметрический критерий Краскела – Уоллиса.

ции лихорадка, напротив, была достоверно выше ($p = 0,006$) и продолжительнее ($p = 0,004$). Аденовирусная инфекция также характеризовалась более длительной лихорадкой по сравнению с другой этиологией заболевания ($p = 0,007$).

Распределение проявлений катарального синдрома по частоте в различных этиологических группах представлено в таблице 2.

Поражение со стороны верхних дыхательных путей в виде ринофарингита отмечалось у большинства пациентов. Кашель присутствовал у всех пациентов и в среднем сохранялся 10 дней (Q1 – Q3 7,0 – 13,0) вне зависимости от этиологии заболевания. При аденовирусной инфекции достоверно чаще отмечали конъюнктивит (25,6%, $n = 10$, $p = 0,004$) и тонзиллит (35,9%, $n = 14$, $p < 0,001$), которые выявлялись в единичных случаях при других ИНДП. Синдром сопутствующего ларинготрахеита в виде осиплости голоса, «лающего» кашля отмечался у 12,6% ($n = 41$) пациентов; при бокавирусной инфекции – в 28% ($n = 14$) случаев, при парагриппе – в 24%, что достоверно превышало распространенность ларинготрахеита при других вирусных ИНДП ($p < 0,001$). Заболевание осложнялось развитием среднего катарального отита у 26,2% ($n = 85$) детей, гнойного – у 6,8% ($n = 22$). Развитие отита, в том числе и гнойного, было достоверно чаще связано с течением РС-вирусной инфекции ($p = 0,006$, $p = 0,013$). Наличие гнойного отита не влияло на степень тяжести заболевания, длительность госпитализации и выраженность лихорадки, однако увеличивало ее продолжительность ($p = 0,03$): 6 дней (Q1 – Q3 4,0 – 7,0) против 4 (Q1 – Q3 2,0 – 6,0).

Основной формой поражения НДП являлся острый бронхит (80%, $n = 260$). Пневмония была подтверждена у 20% ($n = 65$) пациентов, достоверных различий в частоте развития пневмонии в зависимости от этиологии заболевания не выявлено. У большинства пациентов (66,8%; $n = 217$) отмечался бронхообструктивный синдром (БОС), значи-

тельно чаще при РС-вирусной инфекции (78,9%, $n = 75$, $p = 0,003$). При метапневмовирусной инфекции, напротив, явления бронхообструкции развивались реже (47,9%, $n = 27$, $p = 0,003$) по сравнению с другими вирусными заболеваниями. Развитие дыхательной недостаточности (ДН) было достоверно связано с ранним возрастом ребенка ($p = 0,004$), ДН I степени отмечали у 24% ($n = 78$) пациентов, II степени у 8% ($n = 26$). Наиболее характерно осложнение дыхательной недостаточностью, в том числе и ДН II степени, было для РС-вирусной, бокавирусной и риновирусной инфекций (рис. 2).

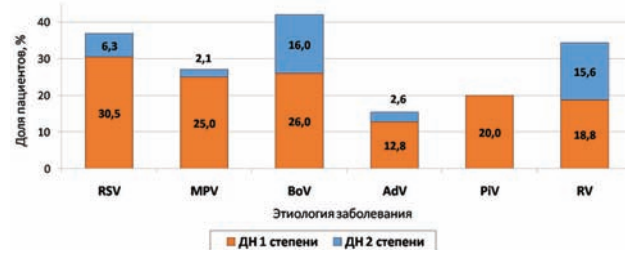


Рис. 2. Частота развития ДН в зависимости от этиологии

При сравнении лабораторных показателей в группах пациентов с бронхитом и пневмонией достоверных различий в частоте выявления лейкоцитоза не обнаружено. При пневмонии отмечалась большая выраженность абсолютного нейтрофилиза ($p = 0,03$): $6,3 \times 10^9/\text{л}$ (Q1 – Q3 3,6 – 8,8) против $5,0 \times 10^9/\text{л}$ (Q1 – Q3 2,9 – 7,6). Также у пациентов с пневмонией чаще выявляли палочкоядерный сдвиг ($p = 0,04$) и повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) ($p = 0,02$). Лимфоцитоз выявляли только при бронхитах – в 6,2% ($n = 16$) случаев. У большинства детей с поражением НДП уровень СРБ был в норме или умеренно повышенным. Так, у 85,8% ($n = 223$) пациентов с бронхитом и 73,8% ($n = 48$) с пневмонией уровень СРБ не превышал 45 мг/л. Течение пневмонии было ассоциировано с большими значениями СРБ ($p < 0,001$).

Таблица 2

Частота проявления катарального синдрома в зависимости от этиологии заболевания

Клинические проявления (% / абс.)	RSV-инфекция (n=95)	MPV-инфекция (n=48)	BoV-инфекция (n=50)	AdV-инфекция (n=39)	PiV-инфекция (n=25)	RV-инфекция (n=64)	Значение p
Ринофарингит	98,9 / 94	100 / 48	96,0 / 48	97,4 / 38	100 / 25	98,4 / 63	$p = 0,1$
Тонзиллит	7,4 / 7	8,3 / 4	10,0 / 5	35,9 / 14	4,0 / 1	3,1 / 2	$p < 0,001$
Конъюнктивит	10,5 / 10	10,4 / 5	6,0 / 3	25,6 / 10	8,0 / 2	7,8 / 5	$p = 0,15$
Ларинготрахеит	8,4 / 8	12,5 / 6	28,0 / 14	7,7 / 3	24,0 / 6	3,1 / 2	$p < 0,001$
Средний отит	44,2 / 42	29,2 / 14	26,0 / 13	41,0 / 16	24,0 / 6	21,9 / 14	$p = 0,041$
Синусит	6,3 / 6	10,4 / 5	8,0 / 4	15,4 / 6	0 / 0	9,4 / 6	$p = 0,43$

p – непараметрический критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера.

Наличие среднего катарального отита не влияло на показатели гемограммы и уровень СРБ, в то время как у пациентов с гнойным отитом достоверно чаще отмечали увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов ($p < 0,001$): 50% ($n = 11$) против 12,5% ($n = 38$). Наличие гнойного отита сопровождалось различным уровнем повышением СРБ (от 5 до 45 мг/л), что в 1,4 раза чаще по сравнению с пациентами без этого осложнения ($p = 0,045$): 68,2% ($n = 15$) против 48,5% ($n = 147$). При этом повышение СРБ более 45 мг/л отмечалось с одинаковой частотой ($p > 0,05$). Поскольку наличие пневмонии или гнойного отита отказывает влияние на выраженность воспалительных изменений в клиническом и биохимическом анализе крови, данные группы пациентов были исключены из дальнейшего анализа в целях выявления истинных лабораторных особенностей вирусных инфекций.

Таким образом, у большинства детей с поражением НДП вирусной этиологии уровень лейкоцитов сохранялся в пределах референсных значений (77,7%, $n = 188$). Частота изменения уровней лейкоцитов и их выраженность в зависимости от этиологии респираторной инфекции представлены в таблице 3.

Лейкоцитоз отмечался в 14,5% ($n = 35$) случаев и был наиболее характерен для аденовирусной ($p = 0,006$) и риновирусной инфекций ($p < 0,001$), при которых его выраженность была выше ($p < 0,001$). Лейкопения отмечалась редко – в 7,9% случаев ($n = 19$) и наблюдалась только у детей с РС-вирусной, метапневмовирусной инфекциями и парагриппом.

Частота изменений в лейкоцитарной формуле с учетом этиологии заболевания представлена на рисунке 3.

В лейкоцитарной формуле при всех вирусных инфекциях преобладал нейтрофилез, который был более выражен при риновирусной, аденовирусной и бокавирусной инфекциях. При РС-вирусной инфекции нейтрофилез наблюдался значительно реже ($p < 0,001$). Лимфоцитоз отмечался в неболь-

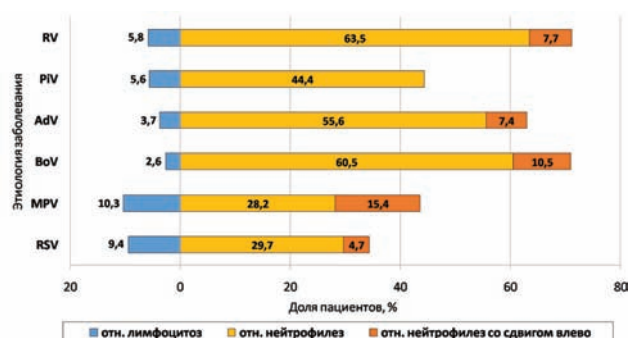


Рис. 3. Частота изменений в лейкоцитарной формуле у детей с поражением НДП вирусной этиологии

шом проценте случаев, несколько чаще – при РС-вирусной и метапневмовирусной инфекциях ($p > 0,05$). Несмотря на частое обнаружение относительного нейтрофилеза, абсолютное количество нейтрофилов было повышено только у 31,4% ($n = 76$) пациентов. Абсолютный нейтрофилез достоверно чаще регистрировался при аденовирусной (55,6%, $n = 15$, $p = 0,02$) и при риновирусной инфекциях (53,8%, $n = 28$, $p < 0,001$). В этих группах также отмечалась значительно большая выраженность абсолютного нейтрофилеза по сравнению с ИНДП другой этиологии ($p < 0,001$). Медиана количества нейтрофилов у пациентов с аденовирусной инфекцией составила $7,2 \times 10^9/\text{л}$ (Q1 – Q3 4,7 – 11,0), с риновирусной – $8,2 \times 10^9/\text{л}$ (Q1 – Q3 5,2 – 10,7). При бокавирусной инфекции абсолютный нейтрофилез выявлялся реже (42,1%, $n = 16$) и характеризовался меньшей выраженностью (Me 6,7, Q1 – Q3 4,0 – 8,8). Для других вирусных инфекций абсолютный нейтрофилез был не характерен и встречался редко (менее 16,7% случаев).

Повышение уровня СОЭ отмечалось у 54,5% ($n = 132$) пациентов. Этиология инфекций НДП не оказывала влияния на показатели СОЭ.

Частота и выраженность изменений концентрации СРБ у детей с вирусными заболеваниями НДП представлены в таблице 4.

Таблица 3

Частота и выраженность изменений уровней лейкоцитов в гемограммах детей с поражением НДП в зависимости от этиологии респираторной инфекции

Уровень лейкоцитов	RSV-инфекция (n=64)	MPV-инфекция (n=39)	BoV-инфекция (n=38)	AdV-инфекция (n=27)	PiV-инфекция (n=18)	RV-инфекция (n=52)	Значение p
Лейкопения, %/абс.	15,6/10	12,8/5	0/0	0/0	22,2/4	0/0	$p < 0,001^1$
Нормоцитоз, %/абс.	82,8/53	87,2/34	84,2/32	63,0/17	77,8/14	65,4/34	$p = 0,038^1$
Лейкоцитоз, %/абс.	16/1	0/0	15,8/6	37,0/10	0/0	34,6/18	$p < 0,001^1$
Медиана/квартили ($\cdot 10^9/\text{л}$)	9,8/6,8 – 11,6	7,8/6,3 – 10,1	10,8/9,1 – 12,8	14,9/10,6 – 16,5	9,1/6,6 – 10,9	13,8/10,9 – 17,3	$p < 0,001^2$

¹ – непараметрический критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера;

² – непараметрический критерий Краскела – Уоллиса.

Таблица 4

Частота и выраженность изменений концентрации СРБ у детей в зависимости от этиологии

Уровень СРБ	RSV-инфекция (n = 61)	MPV-инфекция (n = 34)	ВоV-инфекция (n = 36)	AdV-инфекция (n = 26)	PiV-инфекция (n = 17)	RV-инфекция (n = 51)	Значение p
Норма, %/абс.	50,8/31	44,1/15	33,3/12	15,4/4	52,9/9	37,3/19	p = 0,037 ¹
<= 45 мг/л, %/абс.	44,3/27	52,9/18	52,8/19	57,7/15	47,1/8	52,9/27	p = 0,88 ¹
>45 мг/л, %/абс.	4,9/3	2,9/1	13,9/5	26,9/7	0/0	9,8/5	p = 0,018 ¹
Медиана/квартили (мг/л)	4,2/1,3-10,3	4,8/0,9-17,3	10,6/2,2-19,7	22,1/6,6-46,2	2,4/4,8-14,5	8,1/3,4-15,2	p = 0,007 ²

¹ – непараметрический критерий χ^2 -Пирсона или двусторонний точный критерий Фишера;

² – непараметрический критерий Краскела – Уоллиса.

Концентрация СРБ была определена у 229 пациентов с поражением НДП вирусной этиологии. Повышение СРБ выявлено у 60,3% (n = 138), медиана значений биомаркера составила – 8,2 мг/л (Q1 – Q3 2,4 – 17,1). Значительное повышение СРБ более 45 мг/л отмечалось у 9,2% пациентов (n = 21). При аденовирусной инфекции концентрация СРБ была достоверно выше по сравнению с другими вирусными инфекциями НДП (p = 0,001).

С учетом длительности лихорадки, выраженности гематологических, а в ряде случаев и биохимических маркеров воспаления, не позволявших клиницистам однозначно исключить бактериальную инфекцию нижних дыхательных путей с момента поступления в стационар, пациенты анализируемой группы получали антибактериальную терапию в 83,4% (n = 271) случаев: при пневмонии в 100% случаев, при бронхите – в 77,7% (n = 206). Наличие бронхообструктивного синдрома достоверно снижало частоту применения антибактериальной терапии у пациентов с бронхитом (p = 0,004): 78,3% (n = 137) против 90,7% (n = 69). Преимущественно в стационаре использовались препараты цефалоспоринового ряда (35,7%, n = 97), макролиды (23,3%, n = 63) и защищенные пенициллины (20,7%, n = 56), 17% (n = 46) детей получали комбинированную терапию антибиотиками разных групп. Средняя длительность курса антибактериальной терапии для пациентов с пневмонией составила 9 дней (Q1 – Q3 7 – 11), с бронхитом – 5 дней (Q1 – Q3 2 – 7). При аденовирусной инфекции антибактериальную терапию использовали достоверно чаще (100%, n = 39, p < 0,001) по сравнению с другими инфекциями (от 73,4% при риновирусной инфекции до 88% при парагриппе). Не выявлено различий в длительности антибактериальной терапии в разных этиологических группах.

Заключение

Респираторным вирусным инфекциям с поражением нижних дыхательных путей в большей степени подвержены дети младше 4 лет. РС-вирусная инфекция преобладала у детей грудного

возраста, в то время как риновирусная инфекция была характерна для детей старше 4 лет. Установлены клинико-этиологические особенности инфекций нижних дыхательных путей вирусной этиологии, такие как большая степень и продолжительность лихорадки при метапневмовирусной инфекции, частое развитие ларинготрахеита при бокавирусной инфекции, связь РС-вирусной инфекции с развитием отита. Показано важное значение риновирусной инфекции в генезе дыхательной недостаточности при инфекциях нижних дыхательных путей у детей. Однако ни одна из обнаруженных особенностей не позволяет достоверно подтвердить или исключить определенную этиологию заболевания. При большинстве вирусных инфекций отмечали относительный нейтрофилез, в том числе и с палочкоядерным сдвигом, который сохранялся на 4 – 5-е сутки заболевания. Лейкоцитоз и абсолютный нейтрофилез были наиболее характерны для аденовирусной и риновирусной инфекций. Аденовирусная инфекция часто приводила к выраженному повышению СРБ. Выявленные лабораторные особенности могут затруднять дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной инфекций, что подчеркивает важность этиологической верификации при респираторных инфекциях нижних дыхательных путей. Длительная лихорадка и выявленные воспалительные изменения в гемограмме, нередко в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка, у детей с вирусным поражением нижних дыхательных путей объясняют частоту назначения антибактериальных препаратов на любых этапах оказания медицинской помощи. Для выбора оптимальной тактики терапии необходимо учитывать клинико-лабораторные особенности респираторных вирусных инфекций у пациентов с заболеваниями нижних дыхательных путей.

Литература

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020 Oct 17; 396 (10258): 1204-1222.

2. Dadonaite B, Roser M. Pneumoniae. Our world in data. [Internet]. 2019 Nov [cited 20.02.2023]. Available from: <https://ourworldindata.org/pneumonia>
3. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *Jornal de Pediatria*. 2020 Mar-Apr; 96 (1): 29-38.
4. Rhedin S, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Myxovirus resistance protein A for discriminating between viral and bacterial lower respiratory tract infections in children – The TREND study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Sep; 28 (9): 1251-1257.
5. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case – control study. *Thorax*. 2015 June; 70 (9): 847 – 853.
6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb; 372: 835-845.
7. Бабаченко И.В. Респираторные вирусные инфекции в поражении нижних дыхательных путей (обзор литературы) / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, №4. – С. 5–13.
8. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug; 394(10200):757-779.
9. 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.
10. Drysdale SB, Kelly DF. How use respiratory viral studies. *Archives of disease in childhood: education and practice edition*. 2019 Oct; 104 (5): 274-278.
11. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, et al. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019 June; 9(196):1-8.
12. Pinsky BA, Hayden RT. Cost-Effective Respiratory Virus Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 57(9): 1-11
13. Lee BR, Hassan F, Jackson MA, Selvarangan R. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections. *Journal of Clinical Virology*. 2019 Jan; 110: 11-16.
14. Gooskens, J., van der Ploeg, V., Sukhai, R.N. et al. Clinical evaluation of viral acute respiratory tract infections in children presenting to the emergency department of a tertiary referral hospital in the Netherlands. *BMC Pediatrics*. 2014 Dec; 14 (297): 1-9.
15. Khuri-Bulos N, Lawrence L, Piya B, et al. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *BMJ Open*. 2018 May; 8(5): 1-11.
16. Berce V, Unuk S, Duh D, Homsak M, Vivic M. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2015 Sep; 127 (5): 255-262.
17. Sert SE, Karagol C, Gungor A, Gulhan B. Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2022 Mar; 75 (2): 164-168.
18. Ma X, Conrad T, Alchikh M, et al. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2018 Sep; 28(5): 1-12.
19. Howard LM, Rankin DA, Spieker AJ, et al. Clinical features of parainfluenza infections among young children hospitalized for acute respiratory illness in Amman, Jordan. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Apr; 21(1): 323.
20. Dai H, Xi H, Huang L, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features Analysis of Respiratory Adenovirus Infections Reveals Correlations between Genotype, Inflammatory Biomarkers, and Disease Severity. *Biomed Research International*. 2020 Oct; 2020: 4357910.

References

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020 Oct 17; 396 (10258): 1204-1222.
2. Dadonaite B, Roser M. Pneumoniae. Our world in data. [Internet]. 2019 Nov [cited 20.02.2023]. Available from: <https://ourworldindata.org/pneumonia>
3. Nascimento-Carvalho CM. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. *Jornal de Pediatria*. 2020 Mar-Apr; 96 (1): 29-38.
4. Rhedin S, Eklundh A, Ryd-Rinder M, et al. Myxovirus resistance protein A for discriminating between viral and bacterial lower respiratory tract infections in children – The TREND study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022 Sep; 28 (9): 1251-1257.
5. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case – control study. *Thorax*. 2015 June; 70 (9): 847 – 853.
6. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb; 372: 835-845.
7. Babachenko I.V., Kozyrev E.A., Sharipova E.V., Orlova E.D., Tian N.S. *Jurnal Infectologii*. 2021; 13 (4): 5-13 (in Russian).
8. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug; 394(10200):757-779.
9. 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 (in Russian).
10. Drysdale SB, Kelly DF. How use respiratory viral studies. *Archives of disease in childhood: education and practice edition*. 2019 Oct; 104 (5): 274-278.
11. Esposito S, Mencacci A, Cenci E, et al. Multiplex Platforms for the Identification of Respiratory Pathogens: Are They Useful in Pediatric Clinical Practice?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019 June; 9(196):1-8.
12. Pinsky BA, Hayden RT. Cost-Effective Respiratory Virus Testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019; 57(9): 1-11
13. Lee BR, Hassan F, Jackson MA, Selvarangan R. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections. *Journal of Clinical Virology*. 2019 Jan; 110: 11-16.
14. Gooskens, J., van der Ploeg, V., Sukhai, R.N. et al. Clinical evaluation of viral acute respiratory tract infections in children presenting to the emergency department of a tertiary referral hospital in the Netherlands. *BMC Pediatrics*. 2014 Dec; 14 (297): 1-9.
15. Khuri-Bulos N, Lawrence L, Piya B, et al. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *BMJ Open*. 2018 May; 8(5): 1-11.
16. Berce V, Unuk S, Duh D, Homsak M, Vivic M. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2015 Sep; 127 (5): 255-262.
17. Sert SE, Karagol C, Gungor A, Gulhan B. Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2022 Mar; 75 (2): 164-168.
18. Ma X, Conrad T, Alchikh M, et al. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2018 Sep; 28(5): 1-12.
19. Howard LM, Rankin DA, Spieker AJ, et al. Clinical features of parainfluenza infections among young children hospitalized for acute respiratory illness in Amman, Jordan. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Apr; 21(1): 323.
20. Dai H, Xi H, Huang L, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features Analysis of Respiratory Adenovirus Infections Reveals Correlations between Genotype, Inflammatory Biomarkers, and Disease Severity. *Biomed Research International*. 2020 Oct; 2020: 4357910.

15. Khuri-Bulos N, Lawrence L, Piya B, et al. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *BMJ Open*. 2018 May;8(5): 1-11.

16. Berce V, Unuk S, Duh D, Homsak M, Vivic M. Clinical and laboratory characteristics of viral lower respiratory tract infections in preschool children. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2015 Sep;127 (5): 255-262.

17. Sert SE, Karagol C, Gungor A, Gulhan B. Comparison of Clinical, Demographic Features, and Costs in Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, and Viral Co-infections in Children Hospitalized with Viral Infections of the Lower Respiratory Tract. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2022 Mar; 75 (2): 164-168.

18. Ma X, Conrad T, Alchikh M, et al. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2018 Sep; 28(5): 1-12.

19. Howard LM, Rankin DA, Spieker AJ, et al. Clinical features of parainfluenza infections among young children hospitalized for acute respiratory illness in Amman, Jordan. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Apr; 21(1): 323.

20. Dai H, Xi H, Huang L, et al. Molecular Epidemiology and Clinical Features Analysis of Respiratory Adenovirus Infections Reveals Correlations between Genotype, Inflammatory Biomarkers, and Disease Severity. *Biomed Research International*. 2020 Oct; 2020: 4357910.

Авторский коллектив:

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

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

Тян Наталья Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

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

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



ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Е.А. Кригер¹, О.В. Самодова¹, И.В. Щепина^{1,2}, Л.Л. Шагров¹, Ю.М. Звездаина¹

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия

Humoral immunity to new coronavirus infection and vitamin D level in healthcare workers

E.A. Krieger¹, O.V. Samodova¹, I.V. Schepina^{1,2}, L.L. Shagrov¹, Yu.M. Zvezdina¹

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Цель: оценить динамику гуморального иммунного ответа к S-белку SARS-CoV-2 и уровня витамина D у медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19.

Материалы и методы. Проведены повторные поперечные исследования с интервалом 6 месяцев (май – декабрь 2021 г.) с участием 170 медицинских работников инфекционных стационаров. Количественное определение уровня иммуноглобулинов G к SARS-CoV-2 и концентрации витамина D в сыворотке крови проводилось с использованием иммуноферментного анализа.

Результаты. Через 1,5 года от начала пандемии 91,2% медицинских работников были серопозитивны к SARS-CoV-2. К декабрю 2021 г. этот показатель составил 98,8%, а доля лиц с высоким уровнем антител (>150 BAU/мл) увеличилась от 49,4% до 77%. Вакцинация против SARS-CoV-2 приводила к более выраженному нарастанию титра антител (1031 BAU/мл) у переболевших COVID-19 в сравнении с ранее привитыми (367 BAU/мл). Уровень витамина D был ниже нормы у 71,2% медицинских работников и не коррелировал с концентрацией антител к SARS-CoV-2.

Заключение. Серопревалентность SARS-CoV-2 среди медицинских работников достигла практически стопроцентного уровня к концу второго года пандемии. Большой прирост антител после вакцинации наблюдался при формировании гибридного иммунитета у переболевших COVID-19. Мы не выявили взаимосвязи между уровнем витамина D и выраженностью гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: серопревалентность, медицинские работники, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2.

Введение

Оценка серопревалентности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет научный и практический интерес для системы здравоохранения во всем мире, учитывая глобальный характер инфекции. Результаты серологическо-

Abstract

Aim: to assess the dynamic changes of humoral immune responses against the S-protein of SARS-CoV-2 and vitamin D level in healthcare workers providing care to COVID-19 patients.

Methods. Repeated cross-sectional studies were conducted with an interval of 6 months (May-December 2021) including 170 healthcare workers of infectious settings. An enzyme linked immunosorbent assay was used for the quantitative detection of immunoglobulins G to SARS-CoV-2 and the vitamin D level in the blood serum.

Results. In 1.5 years after the start of the pandemic, 91.2% healthcare workers were seropositive to SARS-CoV-2. In December 2021, this proportion became 98.8%, and the percentage of individuals with high antibodies level (>150 BAU/ml) raised from 49.4% to 77%. Increase in antibodies level induced by vaccination against SARS-CoV-2 was significantly higher in those who have had prior COVID-19 (1031 BAU/ml) compared to those previously vaccinated (367 BAU/ml). The vitamin D level was lower than reference values in 71.2% of health workers and did not correlate with the concentration of antibodies to SARS-CoV-2.

Conclusion. SARS-CoV-2 seroprevalence among healthcare workers reached almost 100% by the end of the second year of the pandemic. A greater increase in antibodies level after vaccination was observed in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2 due to formation of hybrid immunity. We did not reveal the association between the vitamin D level and the humoral immune response to SARS-CoV-2.

Key words: seroprevalence, healthcare workers, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2.

го обследования населения позволяют оценить масштабы распространения COVID-19, включая бессимптомные и легкие формы, уровень и длительность сохранения гуморального иммунитета, удельный вес серонегативных лиц, восприимчивых к инфекции, динамику эпидемических волн,

для разработки мероприятий по предотвращению дальнейшего распространения COVID-19 и стратегии профилактики новых пандемий [1].

Закономерности формирования иммунной прослойки населения изучались с самого начала пандемии COVID-19, когда гуморальный иммунитет был обусловлен преимущественно перенесённым заболеванием [2]. После начала массовой вакцинации особую важность приобрело изучение поствакцинального иммунитета для оценки эффективности специфической защиты и определения тактики в отношении ревакцинации [3].

Без сомнения, уровень серопревалентности COVID-19 может отличаться в зависимости от страны, региона, возраста обследованных, периода проведения исследования и профессиональной группы. Изучение гуморального иммунитета к COVID-19 у медицинских работников имеет важное значение. В условиях продолжающейся пандемии медицинские работники не только составляют одну из основных групп профессионального риска заражения COVID-19, но и могут быть источником инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, для пациентов, госпитализированных в стационар или посещающих поликлиники [2].

Российские исследования, посвященные изучению уровня антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников, немногочисленны [4–6], большая часть их была проведена до начала массовой иммунизации против COVID-19.

Массовая иммунизация против COVID-19 в мире началась с декабря 2020 г. [7]. В Российской Федерации (РФ) порядок вакцинации против COVID-19 определен приказом Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» и временными методическими рекомендациями по порядку проведения вакцинации против COVID-19 от 21.06.2022 г. [8]. Согласно этим документам, работники медицинских организаций отнесены к приоритету первого уровня вакцинации против инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. С учетом неблагоприятной эпидемической ситуации в РФ осуществляется «экстренная» вакцинация через 6 месяцев после перенесенного заболевания (в том числе у ранее вакцинированных лиц) или через 6 месяцев после предыдущей вакцинации. Изучение уровня специфических антител к SARS-CoV-2 у медицинских работников позволит дать оценку состояния коллективного иммунитета в группе риска.

Среди факторов, влияющих на гуморальный иммунитет, важную роль играет витамин D [9].

Принимая во внимание иммуномодулирующие эффекты витамина D, закономерна взаимосвязь дефицита витамина D с риском тяжелого течения COVID-19 [10, 11]. Однако его влияние на гуморальный иммунитет к SARS-CoV-2 остается неясным, результаты исследований немногочисленны [12, 13] и противоречивы. Так, в одном из исследований показана лишь незначительная тенденция к отрицательной корреляции между уровнем витамина D и уровнем anti-SARS-CoV-2 IgG [13].

Цель исследования — оценка динамики гуморального иммунного ответа к S-белку SARS-CoV-2 и уровня витамина D у медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Поперечное исследование с включением 170 медицинских работников инфекционных отделений Архангельской области, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19, проводилось двукратно с интервалом 6 месяцев: первое — в мае 2021 г., через 1,5 года от начала пандемии COVID-19, второе — в декабре 2021 г., через 2 года от начала пандемии COVID-19. В исследование включены все медицинские работники, находившиеся на рабочем месте в день обследования и подписавшие информированное согласие (сплошная выборка). Участники исследования заполняли опросник с указанием их возраста, пола, должности, стажа работы, а также сведений о перенесённом заболевании — COVID-19 и полученной вакцинации против SARS-CoV-2 с указанием даты получения прививки. После этого производился забор венозной крови для определения иммуноглобулинов класса G (IgG) к полноразмерному Spike-белку SARS-CoV-2 и концентрации 25-гидроксикальциферола (витамин D).

Определение уровня антител к SARS-CoV-2 проводилось в центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для иммуноферментного количественного определения IgG к SARS-CoV-2 (Вектор-Бест, Россия). Результат обследования расценивался как отрицательный при концентрации антител в диапазоне от 0 до 10 BAU/мл, как положительный — при концентрации IgG, равной или выше 10 BAU/мл. Согласно инструкции производителя, уровень IgG, равный 11–79 BAU/мл, рассматривался как низкий (низкий вируснейтрализующий эффект); при 80–149,9 BAU/мл — как средний (вируснейтрализующий эффект присутствовал только в 50% случаев); при >150 BAU/мл — как высокий (вируснейтрализующая активность была ярко выражена в 100% случаев); уровень 500 BAU/мл и выше — как очень

высокий (соответствовал максимальному уровню антител).

Концентрация витамина D определялась с использованием набора реагентов для определения 25-гидроксикальциферола в венозной крови (Vit D Direct AccuBind ELISA, США). Результат 30,0 – 49,9 нг/мл соответствовал нормальному уровню витамина D, уровень от 20,0 до 29,9 нг/мл расценивался как недостаток, уровень 25-гидроксикальциферола ниже 20 нг/мл – как дефицит, при уровне выше или равном 50 нг/мл концентрация считалась повышенной [14].

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения количественных данных определялась по критерию Колмогорова – Смирнова. Способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) – Me (Q1; Q3). Различия между двумя группами оценены с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни для непарных выборок и критерия Вилкоксона для

повторных измерений. Оценка корреляционной связи проводилась с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения средних в 3 группах использовался однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса. Расчеты проводили с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

Результаты исследования

Среди обследованных медицинских работников преобладали лица женского пола (94,7%). Возраст варьировал от 21 до 81 года, медиана возраста – 46 (38; 65) лет. Врачи составили 37,6%, медицинские сестры – 58,2%, вспомогательный персонал – 4,2%. Большинство участников исследования (66,5%) работали в инфекционном отделении более 10 лет. Оценка уровня витамина D и концентрации антител к SARS-CoV-2 в крови проводилась всем медицинским работникам, включённым в исследование, двукратно с интервалом в 6 месяцев. Детальная характеристика участников исследования и результаты обследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика участников исследования и результаты серологического обследования на иммуноглобулины G (IgG) к SARS-CoV-2, N=170

Характеристики	Уровень антител (IgG) к SARS-CoV-2, ВАУ/мл (май 2021 г.), N (%)					Уровень антител (IgG) к SARS-CoV-2, ВАУ/мл (декабрь 2021 г.), N (%)					Всего, N (100,0%)
	≤10,0	11,0– 79,9	80,0– 149,9	150,0– 499,9	≥500,0	≤10,0	11,0– 79,9	80,0– 149,9	150,0– 499,9	≥500,0	
Пол											
Женский	14 (8,7)	35 (21,7)	34 (21,1)	50 (31,1)	28 (17,4)	2 (1,2)	18 (11,2)	18 (11,2)	36 (22,4)	87 (54,0)	161 (100,0%)
Мужской	1 (11,0)	1 (11,0)	1 (11,0)	4 (44,5)	2 (22,5)	0 (0,0)	1 (11,0)	0 (0,0)	4 (44,5)	4 (44,5)	9 (100,0%)
Возраст											
≤ 30 лет	0 (0,0)	7 (31,8)	8 (36,4)	5 (22,7)	2 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (18,2)	18 (81,8)	22 (100,0%)
31 – 40 лет	6 (16,7)	5 (13,8)	6 (16,7)	15 (41,7)	4 (11,1)	0 (0,0)	7 (19,5)	4 (11,1)	9 (25,0)	16 (44,4)	36 (100,0%)
41 – 50 лет	5 (9,6)	14 (26,9)	9 (17,3)	11 (21,2)	13 (25,0)	2 (3,8)	6 (11,5)	5 (9,6)	11 (21,2)	28 (53,9)	52 (100,0%)
51 – 60 лет	3 (6,5)	10 (21,7)	9 (19,6)	16 (34,8)	8 (17,4)	0 (0,0)	6 (13,0)	5 (10,9)	13 (28,3)	22 (47,8)	46 (100,0%)
>60 лет	1 (7,2)	0 (0,0)	3 (21,4)	7 (50,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50,0)	14 (100,0%)
Должность											
Врач	4 (6,2)	14 (21,9)	14 (21,9)	22 (34,4)	10 (15,6)	1 (1,6)	8 (12,5)	2 (3,1)	19 (29,7)	34 (53,1)	64 (100,0%)
Средний и младший медицинский персонал	11 (10,4)	22 (20,8)	21 (19,8)	32 (30,2)	20 (18,9)	1 (0,9)	11 (10,4)	16 (15,1)	21 (19,8)	57 (53,8)	106 (100,0%)
Стаж											
<10 лет	4 (6,9)	14 (24,6)	14 (24,6)	20 (35,1)	5 (8,8)	1 (1,8)	6 (10,5)	5 (8,8)	17 (29,8)	28 (49,1)	57 (100,0%)

Характеристики	Уровень антител (IgG) к SARS-CoV-2, BAU/мл (май 2021), N (%)					Уровень антител (IgG) к SARS-CoV-2, BAU/мл (декабрь 2021), N (%)					Всего, N (100,0%)
	≤10,0	11,0–79,9	80,0–149,9	150,0–499,9	≥500,0	≤10,0	11,0–79,9	80,0–149,9	150,0–499,9	≥500,0	
>10 лет	11 (9,7)	22 (19,5)	21 (18,6)	34 (30,1)	25 (22,1)	1 (0,8)	13 (11,5)	13 (11,5)	23 (20,4)	63 (55,8)	113 (100,0%)
Витамин D											
<20,0 нг/мл	8 (13,0)	16 (25,8)	11 (17,7)	16 (25,8)	11 (17,7)	1 (1,7)	4 (6,9)	8 (13,8)	17 (29,3)	28 (48,3)	62 ¹ /58 ² (100,0%)
20,0 – 29,9 нг/мл	2 (3,4)	13 (22,0)	17 (28,8)	19 (32,2)	8 (13,6)	0 (0,0)	11 (17,4)	4 (6,4)	15 (23,8)	33 (52,4)	59 ¹ /63 ² (100,0%)
30,0 – 49,9 нг/мл	4 (10,8)	4 (10,8)	7 (18,9)	17 (46,0)	5 (13,5)	1 (2,8)	3 (8,6)	1 (2,8)	8 (22,9)	22 (62,9)	37 ¹ /35 ² (100,0%)
≥50,0 нг/мл	1 (8,3)	3 (25,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	6 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	2 (14,3)	9 (64,3)	12 ¹ /14 ² (100,0%)
Статус COVID – 19											
Не болевшие COVID-19 и не вакцинированные	14 (31,1)	9 (20,0)	11 (24,4)	5 (11,2)	6 (13,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	4 (57,1)	45 ¹ /7 ² (100,0%)
Переболевшие COVID-19 и не вакцинированные	0 (0,0)	22 (23,7)	18 (19,4)	39 (41,9)	14 (15,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (22,3)	3 (33,3)	3 (33,3)	93 ¹ /9 ² (100,0%)
Переболевшие COVID-19 и вакцинированные	0 (0,0)	0 (0,0%)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	9 (9,2)	9 (9,2)	18 (18,4)	62 (63,2)	2 ¹ / 98 ² (100,0%)
Вакцинированные, не болевшие COVID-19	1 (3,3)	5 (16,7)	5 (16,7)	10 (33,3)	9 (30,0)	2 (3,5)	8 (14,3)	7 (12,5)	17 (30,4)	22 (39,3)	30 ¹ /56 ² (100,0%)
Всего, N (%)	15 (8,8)	36 (21,2)	35 (20,6)	54 (31,8)	30 (17,6)	2 (1,2)	19 (11,2)	18 (10,6)	40 (23,5)	91 (53,5)	170 (100,0%)

¹май 2021 г.;²декабрь 2021 г.**Первое обследование (май 2021 г.)**

В мае 2021 г. более половины (N=95, 55,9%) медицинских работников сообщили, что перенесли COVID-19 в среднем за 3 (2; 4) месяца до включения в исследование. Двое из числа переболевших получили вакцинацию после перенесённого заболевания. Из 75 не болевших COVID-19 30 человек было вакцинировано против SARS-CoV-2 в среднем за 3 (1; 4) месяца до проведения исследования, 45 были не привиты. Доля вакцинированных составила 17,6%, а процент не привитых и не болевших – 26,5% от общего числа участников исследования.

По результатам серологического обследования 8,8% медработников были серонегативны к SARS-CoV-2 (уровень IgG ≤10 BAU/мл). Все сообщившие о ранее перенесённой COVID-19 и 96,7% не болевших и получивших вакцинацию имели положительный результат обследования на антитела к SARS-CoV-2 (> 10 BAU/мл). При первом обследовании 31 из 45 (68,9%) медицинских работников, не привитых против SARS-CoV-2 и ранее не болевших COVID-19, были серопозитивны, что было расценено как заболевание, перенесённое бессимптомно.

Доля перенесших заболевание бессимптомно составила 18,2% от общей выборки (рис. 1).

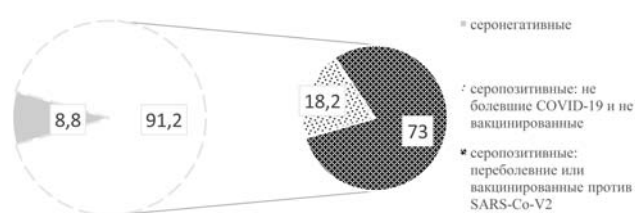


Рис. 1. Результаты серологического обследования медицинских работников с учётом перенесённого заболевания/вакцинации против COVID-19, май 2021 г., N = 170

Высокий (150 – 499,9 BAU/мл) и очень высокий (≥500 BAU/мл) уровень IgG к SARS-CoV-2 наблюдался у 49,4% обследованных. Распределение медицинских работников по концентрации антител представлено на рисунке 2. Доля лиц, имеющих высокую концентрацию антител (>150 BAU/мл), в группах вакцинированных (63,3%) и переболевших с симптомами была выше (57,0%), чем среди переболевших бессимптомно, – 35,5%, p = 0,029.

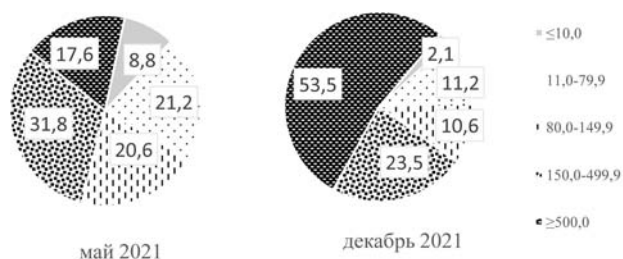


Рис. 2. Результаты количественного определения иммуноглобулинов G к SARS-CoV2 в крови медицинских работников в мае и декабре 2021 г., N = 170

Уровень витамина D соответствовал нормальным значениям (30 – 49,9 нг/мл) у 21,8% медицинских работников, недостаток витамина D имели 34,7%, дефицит наблюдался у 36,5%, высокий уровень – у 7,0%. Корреляционной связи между концентрацией IgG к SARS-Co-V2 и уровнем витамина D не установлено, $p = 0,236$, $p = 484$.

У медицинских работников с высокой концентрацией витамина D в 66,7% случаев определялся высокий (150-499,9 BAU/мл) и очень высокий (≥ 500 BAU/мл) уровень IgG к SARS-Co-V-2. При нормальной концентрации витамина D уровень специфических антител >150 BAU/мл наблюдался в 59,5%, а при недостатке и дефиците витамина D – только в 45,8% и 43,5%, соответственно, $p = 0,011$. Статистически значимых различий в концентрации витамина D в группах переболевших COVID-19 с симптомами и без симптомов не выявлено, $p = 0,117$.

Повторное обследование (декабрь 2021 г.)

В период с мая по декабрь 2021 г. 11 человек перенесли COVID-19. У переболевших в течение этого периода медиана концентрации IgG к SARS-Co-V-2 при первом обследовании (май 2021 г.) составила 29 (12; 316) BAU/мл, что соответствовало низкому уровню антител согласно инструкции производителя.

Вакцинированы между обследованиями 85,9% исследуемой группы (N = 146), среди них преобладали уже болевшие COVID-19, ранее не привитые (57,5%) (табл. 2). Первичную вакцинацию 2 дозами вакцины получили 90,3% ранее болевших (N = 84) и 80,0% не болевших и не привитых (N = 36). Бустерная доза вакцины введена 81,3%, вакцинированных до включения в исследование (N = 26), 2 из них болели COVID-19 до включения в исследование.

Вследствие этого доля переболевших и вакцинированных участников возросла с 1,2% до 57,6%, а процент не болевших и не привитых сократился от 26,5% до 4,1% (рис. 3).

В декабре 2021 г. при повторном исследовании медиана специфических антител к SARS-Co-V2 повысилась до 654 (163; 2503) BAU/мл в сравнении с медианой, наблюдаемой в мае 2021 г. 150 (53; 372) BAU/мл, $p < 0,001$. Доля серонегативных участников в исследуемой группе снизилась с 8,8% до 2,1%. Процент лиц с очень высоким (≥ 500 BAU/мл) уровнем IgG к SARS-Co-V2 увеличился с 17,6% до 53,5% (см. рис. 2).

При повторном обследовании (декабрь 2021 г.) у 77,8% медицинских работников, переболевших

Таблица 2

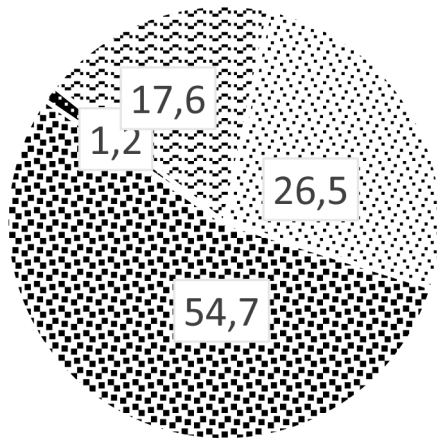
Медианы концентрации иммуноглобулинов G (IgG) к SARS-Co-V2 в группах медицинских работников, вакцинированных с мая по декабрь 2021 г., с учётом заболевания/вакцинации против COVID-19 до включения в исследование, N=144

Вакцинированные против SARS-CoV2 с мая по декабрь 2021 г., N = 144*	Медиана концентрации IgG к SARS-Co-V2, май 2021 г.	Медиана нарастания концентрации IgG к SARS-Co-V2	Медиана концентрации IgG к SARS-Co-V2, декабрь 2021 г.	Значение p	Медиана возраста
Не болевшие COVID-19 и ранее не вакцинированные, N = 36	86 (2;210) BAU/мл	481 (117; 2624) BAU/мл	433 (137; 2131) BAU/мл	<0,001***	46,5 (39,5; 54,5)
Переболевшие COVID-19 и ранее не вакцинированные, N = 84	185 (77; 367) BAU/мл	1031 (511; 3224) BAU/мл	1138 (255; 3172) BAU/мл	<0,001***	46,0 (37,5; 55,0)
Ранее вакцинированные, не болевшие COVID-19, N = 24	271 (106; 981) BAU/мл	367 (92; 702) BAU/мл	291 (148; 507) BAU/мл	0,440***	51,0 (45,0; 58,0)
Значение p	0,021**	0,002**	0,001**	–	0,192**

* 2 человека, переболевших COVID-19 и вакцинированных до начала исследования, были исключены из данного анализа.

** Критерий Краскела – Уоллиса: сравнение медиан возраста и медиан концентрации IgG к SARS-Co-V2 в 3 изучаемых группах.

*** Критерий Вилкоксона для повторных измерений: сравнение медиан концентрации IgG к SARS-Co-V2 в каждой из изучаемых групп, полученных при повторных измерениях в мае и декабре 2021 г.



май 2021

Рис. 3. Распределение участников по группам с учётом перенесённого заболевания/вакцинации против COVID-19, в мае и декабре 2021 г., N = 170

COVID-19 до включения в исследование и в последующем вакцинированных (N = 84), отмечалось нарастание концентрации антител в среднем на 1031 (511; 3224) BAU/мл. В группе не болевших и получивших первичную вакцинацию (N = 36) повышение уровня IgG к SARS-CoV-2 произошло в 80,2% случаев в среднем на 481 (117; 2624) BAU/мл. Среди привитых до включения в исследование и в последующем ревакцинированных (N = 24), то есть получивших третью бустерную дозу, нарастание уровня антител в декабре в сравнении с маем 2021 г. отмечалось в 54,2% и в среднем составило 367 (92; 702) BAU/мл. Медианы нарастания титра антител в 3 группах статистически значимо различались, $p = 0,002$ (см. табл. 2). Концентрация IgG к SARS-CoV-2, повторно измеренная в декабре 2021 г., была статистически значимо выше в сравнении с изначальным уровнем (май 2021 г.) в группах получивших первичную вакцинацию в течение 6 месяцев после включения в исследования, в то время как в группе ранее привитых и ревакцинированных медианы концентрации антител в мае и декабре 2021 г. статически значимо не различались, $p = 0,440$ (см. табл. 2).

В декабре 2021 г. нормальный уровень витамина D (30 – 49,9 нг/мл) имели 20,3% обследованных. Недостаточная концентрация витамина D наблюдалась у 37,3%, дефицит наблюдался у 34,2%, высокий уровень – у 8,2%. Статистически значимых различий по уровню витамина D при измерении в мае и декабре 2021 г. не наблюдалось.

У лиц с дефицитом и недостаточностью витамина D уровень антител к SARS-CoV-2 в динамике увеличился на 367 (16; 1510) BAU/мл, а у медицинских работников с нормальным и высоким уровнем

витамина D прирост составил 693 (10; 2595) BAU/мл, $p = 0,70$. При повторном исследовании доля лиц с высоким уровнем специфических антител (>150 BAU/мл) не различалась в группах с разным уровнем витамина D, $p = 0,834$.

Обсуждение

Через 15 месяцев от начала пандемии в Архангельской области доля серопозитивных медицинских работников была высокой и составила 91,2%. Более половины участников перенесли COVID-19 в симптоматической форме, доля переболевших бессимптомно составила 18,2%. Высокая концентрация специфических антител к SARS-CoV-2 чаще наблюдалась у медицинских работников, перенесших заболевание с наличием симптомов и имевших нормальный и высокий уровень витамина D. Через полгода от начала исследования, к декабрю 2021 г., доля серопозитивных участников возросла до 98,8%. Среди лиц, получивших вакцинацию в период между серологическими обследованиями, более выраженный прирост концентрации антител отмечался у ранее переболевших COVID-19, в то время как у медицинских работников, ранее привитых и получивших бустерную дозу вакцины, значительного нарастания антител не наблюдалось.

Наше исследование было инициировано в мае 2021 г., когда в мире уже было зарегистрировано более 162 млн случаев COVID-19 и 3 млн смертельных исходов, связанных с инфекцией [15]. В РФ количество подтвержденных случаев составляло более 5 млн, число умерших превышало 120 тысяч [16]. В Архангельской области это был период спада второй волны COVID-19, количество заболевших колебалось от 51 до 70 человек в день, общее число заболевших в регионе на конец мая составляло 63 649 случаев, а количество умерших – 979 [16].

Серопревалентность COVID-19 среди медицинских работников инфекционных стационаров превышала показатель серопревалентности среди взрослого населения Архангельска (65,0%), оцененный в тот же период [17], что обусловлено как многократными профессиональными контактами с вирусом SARS-CoV-2, так и более высоким охватом вакцинацией. Наши результаты подтверждаются многочисленными исследованиями, показывающими более высокий уровень серопревалентности COVID-19 у медицинских работников в сравнении с популяцией в целом [18, 19, 20].

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований, проведённых в апреле 2021 г. в Германии, где специфические антитела класса IgG были выявлены у 82,9% медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19, а также с данными Ristic M. из Сер-

бии, где серопревалентность медицинского персонала в марте – июне 2022 г. составила 92,96%, и результатами, полученными Descazeaux D. из Франции, где антитела к S-белку были выявлены у 94,7% медицинских работников [15, 19, 21]. Аналогичные результаты опубликованы также исследователями из Индии: в июне – июле 2021 г., после второй волны COVID-19, 85,2% обследованных медицинских работников были серопозитивными, серопревалентность в группе вакцинированных составила 88,6% [22].

Доля медицинских работников, не вакцинированных против SARS-CoV-2 до включения в исследование и перенесших COVID-19 бессимптомно (18,2%), в нашем исследовании была значительно ниже, чем по данным мета-анализа, проведенного Ma Q. et al., показавшего, что удельный вес бессимптомных форм среди пациентов с подтвержденным COVID-19 составил 40,5%. Результаты исследования подтверждают актуальность серомониторинга для оценки формирования популяционного иммунитета, рисков инфицирования COVID-19, а также вариабельность течения новой коронавирусной инфекции [23].

Концентрация специфических антител зависит от многих факторов, в том числе от степени тяжести перенесенного заболевания. В исследованиях, посвященных изучению гуморального иммунитета к SARS-CoV-2, установлено, что лица, переболевшие тяжелыми формами COVID-19, имели более высокий титр антител к SARS-CoV-2 [24]. По нашим данным, удельный вес лиц с высоким уровнем антител чаще наблюдался при заболевании с симптомами в сравнении с переболевшими бессимптомно.

По результатам систематического обзора и метаанализа, включающего результаты 3 исследований эффективности вакцин и 4 обсервационных исследований, проведенных в США, Израиле и Великобритании, не выявлено существенной разницы в напряженности постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунитета [25]. Подобные результаты получены в нашем исследовании: серопозитивность и доля лиц, имеющих высокую концентрацию антител, в группах вакцинированных (63,3%) и переболевших не отличались.

При проведении повторного исследования через 6 месяцев, в декабре 2021 г., середина третьей волны, доля серонегативных медицинских работников уменьшилась до 1,2%. Рост серопревалентности был преимущественно обусловлен проведением вакцинации медицинских работников.

Несмотря на то, что многочисленные исследования по изучению специфического иммунитета к COVID-19 подтвердили корреляцию титров антител с защитой на популяционном уровне, индивидуальные защитные титры остаются неизвест-

ными [26]. В нашем исследовании у медицинских работников, переболевших COVID-19 в течение изучаемого периода, с мая по декабрь 2021 г., медиана концентрации IgG к SARS-CoV-2 при первом обследовании составила 29 (12; 316) BAU/мл, что соответствовало низкому уровню антител согласно инструкции производителя. Однако концентрация антител, выявленных в мае 2021 г., в этой небольшой группе варьировала от 0 до 433 BAU/мл, и у 5 из 11 переболевших в мае по декабрь была выше 150 BAU/мл. В этом случае факт заболевания можно объяснить непродолжительностью гуморальной защиты, высокой вирусной нагрузкой в условиях профессиональных контактов и вариабельностью индивидуальной гуморальной защиты.

Большая часть медицинских работников была вакцинирована между обследованиями. В декабре 2021 г. удельный вес получивших вакцинацию составил 90,5%, тогда как до начала исследования (в мае 2021 г.) были вакцинированы только 17,6%. Среди вакцинированных в период с мая по декабрь 2021 г. 57,5% ранее болели COVID-19, в этой группе (переболевших и вакцинированных в последующем) отмечен более высокий прирост концентрации специфических антител в сравнении с ранее не привитыми и не болевшими, а также с группой ранее привитых и получивших бустерную дозу. Наши результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными M. Salvaggio et al., которые показали большой прирост антител после вакцинации у переболевших COVID-19, когда формируется так называемый гибридный иммунитет [27]. Термин «Гибридный иммунитет» используют в отношении лиц с предшествующим заболеванием COVID-19, которые затем были вакцинированы, или наоборот [28]. Исследователи установили, что концентрация антител у переболевших медицинских работников после первой дозы вакцины BNT162b2 mRNA COVID-19 была выше, чем у не болевших после полного курса вакцинации [27]. С другой стороны, данные исследования, проведенного во Франции, свидетельствуют о том, что у медицинских работников, вакцинированных двумя дозами вакцины, обнаружение нейтрализующих антител не было значимо связано с перенесенной инфекцией COVID-19 в случае вакцинации более чем за 3 месяца до включения в исследование [21], что в целом подтверждает необходимость введения бустерных доз вакцины, как после заболевания, так и после вакцинации.

Данные, полученные нами при сравнении 3 групп медицинских работников, получивших вакцину в период с мая по декабрь: 1 группа – переболевшие COVID-19 и позднее вакцинированные, 2 группа – не привитые не болевшие, 3 группа – привитые и ревакцинированные тре-

твей дозой, демонстрируют более низкий прирост антител у привитых, получивших бустерную дозу, в сравнении с двумя другими группами. При сравнении возраста медицинских работников в 3 группах оказалось, что в третьей группе с более низким приростом антител были лица более старшего возраста, однако статистической разницы по возрасту получить не удалось, вероятно, по причине небольшой выборки.

Эффективность бустерной дозы вакцин против SARS-CoV-2 подтверждена при использовании гетерологичной схемы прайм-бустера [29], в то время как все участники нашего исследования в качестве третьей дозы получили гомологичный бустер. Кроме того, закономерно постепенное снижение специфической защиты со временем [29], поскольку не все плазматические клетки, индуцированные вакциной, фиксируются или сохраняются в виде долгоживущих плазматических клеток памяти. Помимо этого, у лиц, не инфицированных COVID-19 до вакцинации, антитела со временем исчезают быстрее [30]. Для анализа протективного эффекта бустерной дозы вакцины необходимы дальнейшие исследования с динамическим контролем серопозитивности.

Оценка уровня 25-гидроксикальциферола показала низкую обеспеченность витамином D медицинских работников «красной зоны», только 28,8% из них имели уровень, соответствующий нормальным или высоким значениям, что согласуется с ранее полученными результатами исследования метаболита витамина D кальцидиола (25(OH)D3) в сыворотке крови взрослой популяции жителей города Архангельска. Концентрация метаболита ниже нормы (≤ 30 нг/мл) была зарегистрирована у 72% обследованных [31].

При сопоставлении уровня витамина D и титра IgG к SARS-CoV-2 корреляции не обнаружено. Несмотря на то, что среди медицинских работников с высоким уровнем витамина D доля лиц с высокой концентрацией антител (>150 ВАУ/мл) была больше, наши данные согласуются с результатами изучения взаимосвязи между IgG к SARS-CoV-2, витамином D и маркерами воспаления у пациентов с COVID-19. Авторы данного исследования сделали вывод о том, что, витамин D, защищая от тяжелых форм COVID-19, не влияет напрямую на выработку IgG против SARS-CoV-2 [13].

Мнение исследователей в отношении влияния витамина D на уровень антител после вакцинации иное. Parthymou A. et al. при анализе различных факторов, влияющих на уровень антител к S-белку SARS-CoV-2 через 3 месяца после введения второй дозы вакцины BNT162b2, установили наличие положительной взаимосвязи между титром антител и уровнем витамина D [12]. По нашим данным, прирост антител к SARS-CoV-2 в динамике был

выше у медицинских работников с нормальным и высоким уровнем витамина D, но критического уровня статистической значимости достичь не удалось.

Заключение

Таким образом, динамическая оценка уровня специфических антител к SARS-CoV-2 и обеспеченности витамином D медицинских работников, оказывающих помощь пациентам с COVID-19 в период продолжающейся пандемии инфекции, показала:

- высокий уровень серопозитивности COVID-19 с нарастанием ее через 6 месяцев, к декабрю 2021 г., с 91,2 до 98,8%;
- значительный удельный вес медицинских работников с высоким и очень высоким уровнем иммуноглобулинов G к S-белку SARS-CoV-2, который в мае 2021 г. составил 49,4%, в декабре 2021 г. – 77,0%;
- отсутствие разницы в концентрации иммуноглобулинов G к SARS-CoV-2 у привитых и переболевших COVID-19;
- недостаточную обеспеченность витамином D 71,2% медицинских работников инфекционных стационаров;
- отсутствие корреляции между уровнем антител к SARS-CoV-2 и обеспеченностью витамином D.

Литература

1. ВОЗ. Протокол популяционного стратифицированного по возрасту сероэпидемиологического исследования инфекции COVID-19 у человека. Версия 2.0.2020. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> (дата обращения: 8.02.2023)
2. Hossain, A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe, the USA and East Asia: A systematic review and meta-analysis / A. Hossain, S.M. Nasrullah, Z. Tasnim [et. al.]. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100770. – Текст: электронный / / *EClinicalMedicine*. -2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718853> (дата обращения: 8.02.2023)
3. Новикова, Е.А. Ретроспектива международных серологических исследований по формированию и динамике гуморального иммунного ответа к SARS-CoV-2: от 2020 к 2021/ Е.А. Новикова [и др.]. – DOI: 10.3390/vaccines10122168. – Текст: электронный / / *Acta biomedica scientifica*. – 2021. – №6 (2). – С. 47-57. URL: <https://www.mdpi.com/journal/vaccines> (дата обращения: 8.02.2023)
4. Попова, А.Ю. Серопревалентность к вирусу SARS-CoV-2 среди медицинских работников г. Москвы в апреле–декабре 2020 года / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова [и др.]. – DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-5-13. – Текст: электронный / / *Инфекционные болезни*. – 2021. – №19 (3). – С. 5-13. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47207379> (дата обращения: 8.02.2023)
5. Блох, А. И. Оценка уровня сероконверсии к SARS-CoV-2 у персонала медико-санитарной части / А.И.

- Блох, И.И. Панюшкина, П.О. Пахтусова [и др.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-32-38. — Текст: электронный // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2021. — № 20(5). — С. 32–38. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1361/780> (дата обращения: 8.02.2023)
6. Агафонова, Е.В. Результаты исследования серопревалентности к SARS-CoV-2 у медицинских работников: возрастные и профессиональные аспекты / Е.В. Агафонова [и др.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-49-57. — Текст: электронный // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2021. — № 20(2). — С. 49–57. — URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1225> (дата обращения: 8.02.2023)
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям и порядка проведения профилактических прививок».
8. Драпкина, О.М. Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации / О.М. Драпкина [и др.]. — М., 2022. — 80 с.
9. Sadarangani, S.P. "Let there be light: the role of vitamin D in the immune response to vaccines / S.P. Sadarangani, J.A. Whitaker, G.A. Poland. — DOI: 10.1586/14760584.2015.1082426. — Текст: электронный // Expert Rev Vaccines. — 2015. — № 14. — P. 1427–1440. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913549> (дата обращения: 8.02.2023)
10. Bae, J.H. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity Vitamin D and COVID-19: a narrative review / J.H. Bae, H.J. Choe, M.F. Holick [et. al.].- DOI: 10.1007/s11154-021-09705-6. — Текст: электронный // Expert Rev Vaccines. — 2022. — № 23(3). — P. 579-599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982377> (дата обращения: 8.02.2023)
11. Каронова, Т.А. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови у больных COVID-19/ Т.А. Каронова, А.Т. Андреева, М.А. Вашукова — DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27. — Текст: электронный // Журнал инфектологии. — 2020. — № 12(3). — С. 21–27. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1073> (дата обращения: 8.02.2023)
12. Parthymou, A. Sars-Cov-2 antibody titer 3 months post-vaccination is affected by age, gender, smoking and vitamin D / A. Parthymou, E.E. Habeos, G.I. Habeos [et. al.].- DOI: 10.1101/2021.09.01.21262913. — Текст: электронный // Expert Rev medRxiv. — 2021. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.01.21262913v1> (дата обращения: 8.02.2023)
13. Latifi-Pupovci, H. Relationship of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies with Vitamin D and inflammatory markers in COVID-19 patients / H. Latifi-Pupovci, S. Namani, A. Pajaziti [et. al.].- DOI: 10.1038/s41598-022-09785-7. — Текст: электронный // Scientific Reports. — 2022. — № 5(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383273/> (дата обращения: 8.02.2023)
14. Пигарова, Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике Дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова [и др.]. — DOI: 10.1038/s41598-022-09785-7. — Текст: электронный // Проблемы эндокринологии. — 2016. — Т. 4. — С.60–84. — URL: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/7987> (дата обращения: 8.02.2023)
15. Herzberg, J. SARS-CoV-2-antibody response in health care workers after vaccination or natural infection in a longitudinal observational study / J. Herzberg, T.Vollmer, B. Fischer [et. al.].- DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.11.081. — Текст: электронный // Vaccine. — 2022. — № 40(2). — P. 206-212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895938> (дата обращения: 8.02.2023)
16. Статистика распространения коронавируса в Архангельской области. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/arhangelskaya-oblast> (дата обращения: 8.02.2023)
17. Krieger, E. Seroprevalence of SARS-Cov-2 Antibodies in Adults, Arkhangelsk, Russia / E. Krieger, A. Kudryavtsev, E. Sharashova [et. al.].- DOI: 10.3201/eid2802.211640. — Текст: электронный // Emerg Infect Dis. — 2022. — № 28(2). — P. 463-465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076366> (дата обращения: 8.02.2023)
18. Aryal, S. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Screening in Healthcare Workers and Its Correlation with Clinical Presentation in Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal, from November 2020 to January 2021/ S. Aryal; S. Pandit, S. Pokhrel [et. al.].- DOI: 10.1155/2022/8515051. — Текст: электронный // Interdiscip Perspect Infect Dis. — 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116064> (дата обращения: 8.02.2023)
19. Ristic, M. Seroepidemiology of SARS-CoV-2 Virus in Healthcare Workers before Circulation of the Omicron Sublineages BA.4/BA.5 in Vojvodina, Serbia / M. Ristic; V.Vukovic, A. Patric [et. al.].- DOI: 10.3390/vaccines10122168. — Текст: электронный // Vaccines. — 2022. — № 10 (12). URL: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/12/2168> (дата обращения: 8.02.2023)
20. Годков, М.А. Формирование коллективного иммунитета к SARS-CoV-2 в популяции населения Москвы / Годков М. А., Шустов В. В., Коршунов В. А. [и др.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-81-91. — Текст: электронный // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2022. — № 21(1). — С. 81-91. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1465/817> (дата обращения: 8.02.2023)
21. Decarreaux, D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France / D. Decarreaux, M. Pouquet, C. Souty [et. al.].- DOI: 10.3390/v14050957. — Текст: электронный // Viruses. — 2022. — № 14 (5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148144> (дата обращения: 8.02.2023)
22. Murhekar, M.V. Seroprevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 among the general population and healthcare workers in India, June–July 2021: A population-based cross-sectional study / M.V. Murhekar, T. Bhatnagar, J.W.V. Thangaraj [et. al.].- DOI: 10.1371/journal.pmed.1003877. — Текст: электронный // PLoS Med. — 2021. — № 18(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890407> (дата обращения: 8.02.2023)
23. Ma, Q. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: a systematic review and metaanalysis / Q. Ma, J. Liu, Q. Liu [et. al.].- DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. — Текст: электронный // JAMA Netw. — 2021. — № 4(12). URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787098> (дата обращения: 8.02.2023)
24. Garcia-Beltran, W.F. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival / W.F. Garcia-Beltran, E.C. Lam, M. G. Astudillo [et. al.].- DOI: 0.1016/j.cell.2020.12.015. — Текст: электронный // Cell. — 2021. — № 184. — С. 476-488. URL: <https://www.scribd.com/document/513034310/Article-2021-COVID-19-Neutralizing-Antibodies-Predict-Disease-Severity-and-Survival> (дата обращения: 8.02.2023)
25. Shenai, M.B. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated

persons: a systematic review and pooled analysis / M.B. Shenai, R. Rahme, H. Noorchashm.- DOI: 10.1101/2021.09.12.21263461. — Текст: электронный // medRxiv. — 2021. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.12.21263461v1> (дата обращения: 8.02.2023)

26. CDC. Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity. 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> (дата обращения: 8.02.2023)

27. Salvaggio, M. Antibody response after BNT162b2 vaccination in healthcare workers previously exposed and not exposed to SARS-CoV-2 / M. Salvaggio, F. Fusina, F. Albani [et. al.].- DOI: 10.3390/jcm10184204. — Текст: электронный // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — № 10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575315> (дата обращения: 8.02.2023)

28. Pilz, S. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity / S. Pilz S, V. Theiler-Schwetz, C. Trummer [et. al.].- DOI: 10.1016/j.envres.2022.112911. — Текст: электронный // Environmental Research. — 2022. — №209. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824301/> (дата обращения: 8.02.2023)

29. Munro, A.P.S. SARS-CoV-2 reinfections: COV-BOOST study group. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. / A.P.S. Munro, L. Janani, V. Cornelius [et. al.].- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3. — Текст: электронный // Lancet. — 2021. — №398. — P. 2258-2276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863358> (дата обращения: 8.02.2023)

30. Fonseca, M.H.G. Dynamics of SARS-CoV-2 Antibody Response to CoronaVac followed by Booster Dose of BNT162b2 Vaccine / M.H.G. Fonseca, A.C.M.D. Pinto, M.F.S. Silva [et. al.].- DOI: 10.3201/eid2806.220061. — Текст: электронный // Emerg Infect Dis. — 2022. — №28(6). — P. 1237-1240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35421324> (дата обращения: 8.02.2023)

31. Малявская, С.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ / С.И. Малявская [и др.]. — Текст: электронный // Практическая медицина. — 2017. — № 5(106). — С. 41–44. — URL: <http://pmarchive.ru/obespechennost-vitaminom-d-i-korrekcija-ego-deficita-v-razlichnykh-vozzrastnykh-gruppax-naseleniya-arkticheskoy-zony-rf> (дата обращения: 8.02.2023)

References

1. VOZ. Protokol populjacionnogo stratificirovanogo po vozrastu seroepidemiologičeskogo issledovanija infekcii COVID-19 u čeloveka. Versija 2.0.2020. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> (дата обращения: 8.02.2023)

2. Hossain, A. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among health care workers prior to vaccine administration in Europe, the USA and East Asia: A systematic review and meta-analysis / A. Hossain, S.M. Nasrullah, Z. Tasnim [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100770. — Текст: электронный // EclinicalMedicine. — 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718853> (дата обращения: 8.02.2023)

3. Novikova, E.A. Retrospektiva mezhdunarodnyh serologičeskikh issledovanij po formirovaniju i dinamike gūmoral'nogo immunnogo otveta k SARS-CoV-2: ot 2020 k 2021/ E.A. Novikova, A.G. Petrova, E.V. Moskaleva [i dr.].

— DOI: 10.3390/vaccines10122168. — Текст: электронный // Acta biomedica scientifica. — 2021. — №6 (2). — S. 47-57. URL: <https://www.mdpi.com/journal/vaccines> (дата обращения: 8.02.2023)

4. Popova, A.Ju. Seroprevalentnost' k virusu SARS-CoV-2 sredi medicinskih rabotnikov g. Moskvy v aprele—dekabre 2020 goda / A.Ju. Popova, E.B. Ezhlova, A.A. Mel'nikova [i dr.]. — DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-5-13. — Текст: электронный // Infekcionnye bolezni. — 2021. — №19 (3). — S. 5-13. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47207379> (дата обращения: 8.02.2023)

5. Bloh, A. I. Ocenka urovnja serokonversii k SARS-CoV-2 u personala mediko-sanitarnej časti / A.I. Bloh, I.I. Panjushkina, P.O. Pahtusova [i dr.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-5-32-38. — Текст: электронный // Jepidemiologija i Vakcino-profilaktika. — 2021. — № 20(5). — S. 32-38. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1361/780> (дата обращения: 8.02.2023)

6. Agafonova, E. V. Rezul'taty issledovanija seroprevalentnosti k SARS-CoV-2 u medicinskih rabotnikov: vozrastnye i professional'nye aspekty / E.V. Agafonova, S.N. Kulikov, I.D. Reshetnikova [i dr.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-49-57. — Текст: электронный // Jepidemiologija i Vakcino-profilaktika. — 2021. — № 20(2). — S. 49–57. URL: <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1225> (дата обращения: 8.02.2023)

7. Prikaz Ministerstva zdravoochranenija RF ot 6 dekabrja 2021 g. № 1122n "Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilaktičeskikh privivok, kalendarja profilaktičeskikh privivok po jepidemičeskim pokazanijam i porjadka provedenija profilaktičeskikh privivok".

8. Drapkina, O.M. [i dr.]. Porjadok provedenija vakcinacii protiv novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Vremennye metodičeskie rekomendacii. Moskva: 2022; 80 s.

9. Sadarangani, S.P. "Let there be light: the role of vitamin D in the immune response to vaccines / S.P. Sadarangani, J.A. Whitaker, G.A. Poland — DOI: 10.1586/14760584.2015.1082426. — Текст: электронный // Expert Rev Vaccines. — 2015. — № 14. — P. 1427–1440. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913549> (дата обращения: 8.02.2023)

10. Bae, J.H. Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity Vitamin D and COVID-19: a narrative review / J.H. Bae, H.J. Choe, M.F. Holick [et. al.].- DOI: 10.1007/s11154-021-09705-6. — Текст: электронный // Expert Rev Vaccines. — 2022. — № 23(3). — P. 579-599. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982377> (дата обращения: 8.02.2023)

11. Karonova, T.L. Uroven' 25(OH)D v syvorotke krovi u bol'nyh COVID-19/ T.L. Karonova, A.T. Andreeva, M.A. Vashukova — DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-21-27. — Текст: электронный // Zhurnal infektologii. — 2020. — № 12(3). — S. 21-27. <https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1073> (дата обращения: 8.02.2023)

12. Parthymou, A. Sars-Cov-2 antibody titer 3 months post-vaccination is affected by age, gender, smoking and vitamin D / A. Parthymou, E.E. Habeos, G.I. Habeos [et. al.].- DOI: 10.1101/2021.09.01.21262913. — Текст: электронный // Expert Rev medRxiv. — 2021. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.01.21262913v1> (дата обращения: 8.02.2023)

13. Latifi-Pupovci, H. Relationship of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies with Vitamin D and inflammatory markers in COVID-19 patients / H. Latifi-Pupovci, S. Namani, A. Pazajiti [et. al.].- DOI: 10.1038/s41598-022-09785-7. — Текст: электронный // Scientific Reports. — 2022. — № 5(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383273/> (дата обращения: 8.02.2023)

14. Pigarova, E.A. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj asociacii jendokrinologov po diagnostike, lecheniju i profilaktike deficita vitamina D u vzroslyh / E.A. Pigarova [i dr.]. — DOI: 10.1038/s41598-022-09785-7. — Текст: электронный // Problemy jendokrinologii. — 2016. — Т. 4. — С.60-84. URL: <https://www.probl-endojournals.ru/jour/article/view/7987> (дата обращения: 8.02.2023)
15. Herzberg, J. SARS-CoV-2-antibody response in health care workers after vaccination or natural infection in a longitudinal observational study / J. Herzberg, T.Vollmer, B. Fischer [et. al.].- DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.11.081. — Текст: электронный // Vaccine. — 2022. — № 40(2). — P. 206-212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34895938> (дата обращения: 8.02.2023)
16. Statistika rasprostraneniya koronavirusa v Arhangel'skoj oblasti. URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/arhangel'skaya-oblast> (дата обращения: 8.02.2023)
17. Krieger, E. Seroprevalence of SARS-Cov-2 Antibodies in Adults, Arkhangelsk, Russia / E. Krieger, A. Kudryavtsev, E. Sharashova [et. al.].- DOI: 10.3201/eid2802.211640. — Текст: электронный // Emerg Infect Dis. — 2022. — № 28(2). — P. 463-465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076366> (дата обращения: 8.02.2023)
18. Aryal, S. Anti-SARS-CoV-2 Antibody Screening in Healthcare Workers and Its Correlation with Clinical Presentation in Tertiary Care Hospital, Kathmandu, Nepal, from November 2020 to January 2021/ S. Aryal; S. Pandit, S. Pokhrel [et. al.].- DOI: 10.1155/2022/8515051. — Текст: электронный // Interdiscip Perspect Infect Dis. — 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35116064> (дата обращения: 8.02.2023)
19. Ristic, M. Seroepidemiology of SARS-CoV-2 Virus in Healthcare Workers before Circulation of the Omicron Sublineages BA.4/BA.5 in Vojvodina, Serbia / M. Ristic; V.Vukovic, A. Patic [et. al.].- DOI: 10.3390/vaccines10122168. — Текст: электронный // Vaccines. — 2022. — № 10 (12). URL: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/12/2168> (дата обращения: 8.02.2023)
20. Godkov, M.A. Formirovanie kollektivnogo immuniteta k SARS-CoV-2 v populjacii naselenija Moskvu / Godkov M. A., Shustov V. V., Korshunov V. A. [i dr.]. — DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-81-91. — Текст: электронный // Jерidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2022. — № 21(1). — S. 81-91. <https://www.epidemvac.ru/jour/article/view/1465/817> (дата обращения: 8.02.2023)
21. Decarraux, D. Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies and Factors Associated with SARS-CoV-2 IgG Neutralizing Activity among Primary Health Care Workers 6 Months after Vaccination Rollout in France / D. Decarraux, M. Pouquet, C. Souty [et. al.].- DOI: 10.3390/v14050957. — Текст: электронный // Viruses. — 2022. — № 14 (5). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148144> (дата обращения: 8.02.2023)
22. Murhekar, M.V. Seroprevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 among the general population and healthcare workers in India, June – July 2021: A population-based cross-sectional study / M.V. Murhekar, T. Bhatnagar, J.W.V. Thangaraj [et. al.].- DOI: 10.1371/journal.pmed.1003877. — Текст: электронный // PLoS Med. — 2021. — № 18(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890407> (дата обращения: 8.02.2023)
23. Ma, Q. Global percentage of asymptomatic SARS-CoV-2 infections among the tested population and individuals with confirmed COVID-19 diagnosis: a systematic review and metaanalysis / Q. Ma, J. Liu, Q. Liu [et. al.].- DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37257. — Текст: электронный // JAMA Netw. — 2021. — № 4(12). URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2787098> (дата обращения: 8.02.2023)
24. Garcia-Beltran, W.F. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival / W.F. Garcia-Beltran, E.C. Lam, M. G. Astudillo [et. al.].- DOI: 0.1016/j.cell.2020.12.015. — Текст: электронный // Cell. — 2021. — № 184. — С. 476-488. URL: <https://www.scribd.com/document/513034310/Article-2021-COVID-19-Neutralizing-Antibodies-Predict-Disease-Severity-and-Survival> (дата обращения: 8.02.2023)
25. Shenai, M.B. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis / M.B. Shenai, R. Rahme, H. Noorchashm.- DOI: 10.1101/2021.09.12.21263461. — Текст: электронный // medRxiv. — 2021. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.12.21263461v1> (дата обращения: 8.02.2023)
26. CDC. Science Brief: SARS-CoV-2 Infection-induced and Vaccine-induced Immunity. 2021. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332188/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2-rus.pdf> (дата обращения: 8.02.2023)
27. Salvaggio, M. Antibody response after BNT162b2 vaccination in healthcare workers previously exposed and not exposed to SARS-CoV-2 / M. Salvaggio, F. Fusina, F. Albani [et. al.].- DOI: 10.3390/jcm10184204. — Текст: электронный // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — № 10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34575315> (дата обращения: 8.02.2023)
28. Pilz, S. SARS-CoV-2 reinfections: Overview of efficacy and duration of natural and hybrid immunity / S. Pilz S, V. Theiler-Schwetz, C. Trummer [et. al.].- DOI: 10.1016/j.envres.2022.112911. — Текст: электронный // Environmental Research. — 2022. — №209. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824301/> (дата обращения: 8.02.2023)
29. Munro, A.P.S. SARS-CoV-2 reinfections: COV-BOOST study group. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blind, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. / A.P.S. Munro, L. Janani, V. Cornelius [et. al.].- DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3. — Текст: электронный // Lancet. — 2021. — №398. — P. 2258-2276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863358> (дата обращения: 8.02.2023)
30. Fonseca, M.H.G. Dynamics of SARS-CoV-2 Antibody Response to CoronaVac followed by Booster Dose of BNT162b2 Vaccine / M.H.G. Fonseca, A.C.M.D. Pinto, M.F.S. Silva [et. al.].- DOI: 10.3201/eid2806.220061. — Текст: электронный // Emerg Infect Dis. — 2022. — №28(6). — P. 1237-1240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35421324> (дата обращения: 8.02.2023)
31. Maljavskaja, S.I. Obespechennost' vitaminom d i korrekciya ego deficita v razlichnyh vozrastnyh gruppah naselenija arkticheskoj zony RF / S.I. Maljavskaja, G.N. Kostrova, E.V. Golysheva [i dr.]. — Текст: электронный // Prakticheskaja medicina. — 2017. — № 5(106). — S. 41-44. URL: <http://pmarchive.ru/obespechennost-vitaminom-d-i-korrekciya-ego-deficita-v-razlichnyh-vozrastnyh-gruppah-naseleniya-arkticheskoy-zony-rf> (дата обращения: 8.02.2023)

Авторский коллектив:

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Щепина Ирина Валентиновна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, заместитель главного врача по работе с инфекционными заболеваниями Архангельской областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-911-596-88-04, e-mail: schepinaiv@aokb.ru

Шагров Леонид Леонидович — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-950-660-86-85, e-mail: leonidshagrov@mail.ru

Звездина Юлия Михайловна — врач клинической лабораторной диагностики консультативно-диагностической поликлиники Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-909-556-68-62, e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru



ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОСПЕЦИФИЧНОЙ ЕНОЛАЗЫ И БЕЛКА S-100 ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ

Л.А. Алексеева¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}, Т.В. Бессонова¹, Е.Ю. Горелик¹, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}, А.А. Жирков¹, Г.Ф. Железникова¹, Н.Е. Монахова¹

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

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

Diagnostic and prognostic value of neuron-specific enolase and S-100 protein in pediatric viral encephalitis

L.A. Alekseeva¹, N.V. Skripchenko^{1,2}, T.V. Bessonova¹, E.Yu. Gorelik¹, E.Yu. Skripchenko^{1,2}, A.A. Zhirkov¹, G.F. Zheleznikova¹, N.E. Monakhova¹

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

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

Резюме

Цель: изучить динамику уровня нейронспецифичной енолазы (NSE) и белка S-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различным характером течения и исхода вирусного энцефалита и определить их роль в диагностике и прогнозе.

Материалы и методы: обследовано 48 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Исследование уровня NSE и белка S-100 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты: установлено достоверное увеличение уровня белка S-100 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. У детей с герпес-вирусными энцефалитами различной этиологии по сравнению с ветряночным энцефалитом в сыворотке крови в остром периоде обнаружены более высокие значения NSE, в стадии реконвалесценции более высокие значения белка S-100. При крайне тяжелом течении заболевания в ликворе уровень NSE был достоверно выше по сравнению с пациентами в тяжелом состоянии. У детей с судорожным синдромом концентрация NSE в ликворе была выше, чем у больных без судорог. При формировании в исходе заболевания стойкого неврологического дефицита выявлено увеличение концентрации NSE в сыворотке крови по сравнению с выздоровевшими пациентами. Установлено, что при значениях NSE, превышающих 7,0 нг/мл, можно прогнозировать неблагоприятный исход вирусного энцефалита с чувствительностью 61,54% и специфичностью 71,43%. Максимально высокие значения НСБ в сыворотке крови обнаружены у умершего пациента с герпетическим энцефалитом.

Заключение. Исследование NSE и белка S-100 при вирусных энцефалитах у детей обладает диагностической и прогностической значимостью, указывает на их роль в патогенезе и может быть использовано для коррекции терапии.

Ключевые слова: нейронспецифичная енолаза, белок S-100, вирусный энцефалит, дети, сыворотка крови, ликвор.

Abstract

Objective – to study the dynamics of the level of neuron-specific enolase (NSE) and S-100 protein in blood serum and cerebrospinal fluid in children with various features of viral encephalitis course and outcome and to define their role in diagnostics and prognosis.

Material and methods. 48 children aged from 1 month to 15 years were examined. Analysis of the level of NSE and S-100 protein was performed by the method of hardphase immune-enzyme analysis.

Results. A reliable increase of the level of S-100 protein in blood serum was identified in comparison with the control group in both acute and convalescence periods. During acute period higher values of NSE in blood serum were found in children with herpesvirus encephalitis of various etiologies in comparison with varicella zoster encephalitis, and during convalescence period – higher values of S-100 protein. In case of the most severe course of the disease the level of NSE in cerebrospinal fluid was reliably higher in comparison with patients in severe condition. Children with convulsive syndrome demonstrated higher concentration of NSE in cerebrospinal fluid than patients without convulsions. In case of formation of stable neurologic deficiency during the disease outcome there was identified an increase of NSE concentration in blood serum in comparison with the recovered patients. It was also identified that if the values of NSE were >7.0 ng/ml, it was possible to predict unfavourable outcome of viral encephalitis with sensitivity of 61.54% and specificity of 71.43%. The highest values of neuron-specific herpes in blood serum were found in the dead patient with herpes encephalitis.

Conclusion. Analysis of NSE and S-100 protein in pediatric viral encephalitis is characterized by diagnostic and prognostic significance, demonstrates their role in pathogenesis and can be used for therapy correction.

Key words: neuron-specific enolase, S-100 protein, viral encephalitis, children, blood serum, cerebrospinal fluid.

Введение

Актуальность изучения патогенеза и разработки новых диагностических критериев вирусных энцефалитов (ВЭ) у детей обусловлена тяжестью их течения, частым развитием резидуальных неврологических последствий и неблагоприятными исходами, включая летальные. Течение энцефалита может осложниться симптоматическими судорогами различного генеза с формированием у части больных симптоматической постинфекционной (структурной) эпилепсии [1 – 3]. В патогенезе энцефалитов и симптоматической эпилепсии участвуют различные механизмы, связанные с повреждением мозговой паренхимы, нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с выходом в кровеносное русло и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) белков, специфичных для нервной ткани (НСБ). В настоящее время идентифицировано свыше 60 белков, в той или иной степени характерных для нейронов, астроцитарной глии, олигодендроглии, миелина. При заболеваниях центральной нервной системы наиболее часто изучают изменения уровней в крови и ликворе специфичной для нейронов нейроспецифичной енолазы (NSE, neuron specific enolase) и специфичного для астроглии белка S-100.

Нейронспецифическая енолаза — внутриклеточный гликолитический фермент, присутствующий в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани, является единственным общим маркером всех дифференцированных нейронов. По мнению Naque A. et al. [4], некоторый уровень NSE необходим для выживания нейронов, а регуляция экспрессии и активности NSE может быть важна для оптимального контроля как опосредованной NSE активации воспалительных путей, так и обусловленного NSE выживания нейрональных клеток. Семейство белков S-100 — группа цитозольных белков, связывающих кальций, регулирующих миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, энергетический обмен и воспаление [5–8]. Установлено, что белок S-100 состоит из тканеспецифичных мономеров, два из которых — а и b — образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы. S-100 (bb) характерен для глиальных и шванновских клеток, S-100 (ab) — для глиальных, S-100 (aa) — для поперечно-полосатых мышц, печени и почек. Белки S-100 взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, участвуют в регуляции транскрипции и репарации ДНК. При повреждении тканей белки S-100 высвобождаются из цитоплазмы и могут явиться сигналом опасности и биомаркерами некоторых заболеваний [9, 10].

Данные литературы указывают на участие НСБ во взаимодействии с иммунной системой, регу-

лировании иммунного гомеостаза и воспаления. Белок S-100B способен усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и интерлейкина-6), а также ферментов оксидативного стресса и других сигналов, направленных на нейроны и глиальные клетки, индуцируя их апоптоз и некроз [11, 12]. Белки семейства S-100 играют роль во врожденном иммунном ответе, связывая металлы, необходимые для роста и развития внедрившегося микроорганизма, кроме того, они действуют как лиганды, активирующие рецепторы распознавания паттернов (например, Toll-подобный рецептор 4, RAGE), участвуя в механизмах воспаления, что может быть использовано для разработки терапевтических препаратов [12]. Полифункциональность НСБ, возможность осуществлять внутри- и внеклеточное воздействие обуславливает их как защитное, так и повреждающее действие на различных уровнях (внутриклеточных структурах, межклеточных взаимодействиях, клетках различных органов и систем, включая клетки иммунной системы), что определяет их участие в патогенезе инфекционных заболеваний и интерес к изучению их уровня в биологических жидкостях. Большая часть публикаций касается изучения НСБ при травме головного мозга и инсультах, и лишь немногие работы касаются исследований НСБ при острых нейроинфекционных заболеваниях [3, 13–17]. В ряде работ указывается на увеличение НСБ в биологических жидкостях у пациентов в критическом состоянии, не связанном с нейроинфекциями или другим первичным поражением ЦНС [18,19]. Увеличение НСБ наблюдается при судорожных состояниях, сопровождающих некоторые заболевания ЦНС [20–23]. Мета-анализ, проведенный Leila Simani [24], показал значительное увеличение в сыворотке крови у пациентов с эпилепсией уровня S-100B, но не NSE. Таким образом, литературные данные свидетельствуют об изменении количества НСБ в биологических жидкостях при заболеваниях ЦНС, но сведения об их уровне при энцефалитах у детей единичны.

Цель исследования — изучить динамику уровня NSE и белка S-100 в сыворотке крови и ликворе у детей с различным характером течения и исхода ВЭ и определить их роль в диагностике и прогнозе.

Материалы и методы исследования

Обследовано 48 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет, поступивших в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (ДНКЦИБ) с диагнозом ВЭ. Уровень НСБ исследовали в сыворотке крови и ликворе в остром периоде заболевания (1–6-е сутки) и в стадии ранней реконвалесценции (на 9–53-е сутки в зависимости от тяжести

течения болезни). Обследованные больные были разбиты на группы в зависимости от этиологии энцефалита, тяжести состояния пациента в остром периоде (тяжелая, крайне тяжелая степень), наличия или отсутствия судорог в остром периоде, а также исхода заболевания — благоприятного и неблагоприятного. Критерием включения детей в группу с крайне тяжелым состоянием в остром периоде являлось нахождение пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Состояние детей, не требовавших ИВЛ, трактовалось как тяжелое. В группу с благоприятным исходом включены дети, у которых заболевание закончилось выздоровлением либо формированием умеренно выраженных транзиторных неврологических проявлений (группа 1), в группу с неблагоприятным исходом (группа 2) — дети с развитием выраженной резидуальной неврологической симптоматики вплоть до формирования вегетативного статуса, фармакорезистентной структурной эпилепсии. В качестве контроля использованы показатели НСБ в сыворотке крови 7 детей с острой респираторной вирусной инфекцией, протекающей с синдромом менингизма. Контрольных данных по ликвору не было.

Исследование уровня НСБ в сыворотке крови и ликворе осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия). Для определения NSE и белка S-100 использовали тест-системы фирмы FUJIREBIO Diagnostics, Швеция, позволяющих измерять концентрацию NSE в диапазоне от 1 до 150 мкг/л (нг/мл), а белка S-100 — в диапазоне от 10 до 3500 нг/л. Количественное определение белка S-100b основано на использовании 2 видов мышинных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S-100B. Метод определяет S-100A1B и S-100BB без перекрестной реактивности с другими формами S-100.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистического анализа Microsoft Office Excel 2007 и GraphPad Prism 5.0. Определяли среднее значение, стандартное отклонение, медиану и межквартильный размах концентраций НСБ в сыворотке крови и ликворе. Тестирование выборок на нормальность проведено с помощью критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка. Достоверность различий между группами установлена с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна — Уитни. Для проверки чувствительности и специфичности определения НСБ использован метод логистической регрессии (ROC-анализ).

Результаты исследования

В группе из 48 детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, переносивших ВЭ, преобладали мальчики (33 ребёнка, 67%). Среди обследованных больных 19

переносили герпес-вирусные энцефалиты различной этиологии: у 6 пациентов верифицирован вирус герпеса 6 типа, у 4 — вирус Эпштейна — Барр, у 3 — цитомегаловирус, у 2 — вирус простого герпеса 1/2 типа, у 4 — сочетанная инфекция; у 14 детей диагностирован ветряночный энцефалит, у 2 — клещевой энцефалит, у 2 — энтеровирусный. В 11 случаях этиологию установить не удалось. Дети поступали в тяжелом состоянии с общемозговой и очаговой неврологической симптоматикой различной степени выраженности. Состояние при поступлении оценивалось у 21 ребенка как крайне тяжелое (критическое), у 27 детей — как тяжелое. В остром периоде у большинства детей (31 пациент (64,6%)) развивались судороги. Чаще (58% (n = 18)) имели место генерализованные приступы на фоне отека головного мозга (ОГМ). У остальных пациентов (42% (n = 13)) развились фокальные судороги как результат очагового поражения головного мозга. В большинстве случаев (83,9% (n = 26)) судорожный синдром удалось купировать в течение 1–3 сут. В остальных наблюдениях (16,1% (n = 5)) судороги оставались резистентными к проводимой терапии, и приступы отмечались на протяжении 4 и более суток. У 30 детей заболевание закончилось выздоровлением, у 9 — формированием умеренных транзиторных неврологических проявлений, что позволило объединить их в единую группу (группа 1). Неблагоприятный исход заболевания сформировался у 8 детей (группа 2). Один ребенок умер вследствие развития дислокационного синдрома и вклинения головного мозга на фоне прогрессирующего отека мозга.

В ходе проведенного исследования у детей с ВЭ установлено увеличение НСБ в сыворотке крови на разных стадиях заболевания по сравнению с контрольной группой. Уровень NSE в сыворотке крови был выше значений контрольной группы у 41,3% обследованных пациентов, уровень белка S-100 — у 54,3%. Средние значения NSE и белка S-100 превышали средние значения в контрольной группе в 1,7–2,5 раза. В динамике заболевания обнаружены разнонаправленные изменения концентраций НСБ в сыворотке крови, что могло быть обусловлено возрастными различиями, сопутствующими заболеваниями, а также индивидуальными нейроиммуноэндокринными нарушениями, требующими дальнейших исследований. Уровень NSE к стадии реконвалесценции снижался у 39,5% детей, увеличивался у 47,3% и в 13,2% случаев оставался без изменения. У 39,5% пациентов имело место снижение содержания белка S-100, у 60,5% — его повышение. Средние значения были увеличены в 1,6–3,0 раза по сравнению с контрольной группой.

При статистической обработке данных установлено достоверное увеличение уровня белка S-100 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой, как в остром периоде, так и в стадии

реконвалесценции, тогда как уровень NSE не имел достоверных отличий от контроля (табл. 1). Отмечено увеличение медианных значений обоих исследованных белков в сыворотке крови к стадии реконвалесценции. При исследовании ЦСЖ установлено увеличение медианных значений NSE и снижение медианных значений белка S-100 к стадии реконвалесценции.

Отмечены существенные различия уровней НСБ в ликворе и сыворотке крови у больных с ВЭ. В сыворотке крови уровень NSE в среднем был на порядок выше, чем в ликворе, тогда как белок S-100 – в 1,5–2 раза ниже. Эта закономерность прослеживалась как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции (см. табл. 1). Можно полагать, что повреждение нейронов приводит к преимущественному поступлению NSE в сыворотку крови за счет нарушения барьера мозг – кровь, а повреждение астроцитов – к поступлению белка S-100 в ликвор за счет увеличения проницаемости барьера мозг – ликвор.

Обнаружены различия показателей НСБ в группе пациентов с ветряночным энцефалитом в сравнении с другими герпес-вирусными энцефалитами. Так, в остром периоде уровень NSE в сыворотке крови при энцефалитах, вызванных вирусами герпеса 1/2, 6 типов, вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом, составил – Ме 11,5 [5,3–21,5] нг/мл, тогда как при ветряночном энцефалите – Ме 4,9 [3,4–8,4] нг/л ($p=0,06$). В стадии реконвалесценции уровень NSE при герпес-вирусных энцефалитах составил 6,4 [4,8–13,1] нг/мл, при ветряночных – 8,1 [2,9–10,1] нг/мл без достоверной разницы значений. В результате изучения содержания белка S-100 в остром периоде не выявлено достоверных различий между герпес-вирусными и ветряночными эн-

цефалитами (Ме 77,0 [49,5–274,0] нг/л против Ме 62,1 [33,8–86,8] нг/л соответственно), а в периоде реконвалесценции при герпес-вирусных энцефалитах имело место повышение белка S-100: Ме 160 [92–288] нг/мл vs. Ме 63 [50–143] нг/мл ($p<0,05$). В ликворе в остром периоде заболевания достоверных различий не обнаружено: при герпес-вирусных энцефалитах ($n=12$) уровень NSE составил 0,86 [0,51–1,38] нг/мл, при ветряночных ($n=7$) – 0,59 [0,38–0,70] нг/мл. Уровни белка S-100 при герпес-вирусных и ветряночных энцефалитах составили 201,0 [171,0–452,0] нг/л и 246,0 [61,0–598,0] нг/л соответственно. Различия в показателях между ветряночными и другими герпес-вирусными энцефалитами обусловлены, вероятно, особенностями их патогенеза, а именно преобладанием иммунопатологического механизма развития ветряночных энцефалитов, в отличие от прямого цитопатогенного действия других герпес-вирусов. Полученные результаты подтверждают данные литературы о более высокой концентрации НСБ при герпетических энцефалитах [25] и об ассоциации с более тяжелым повреждением мозговой паренхимы в виде распространенных деструктивных поражений вещества головного мозга, верифицируемых при проведении лучевой диагностики (КТ или МРТ). Не исключено, что это обусловлено известной нейротропностью герпес-вирусов (в особенности ВПГ 1/2 типа) и их способностью вызывать гибель нейронов и некрозы мозговой ткани [26].

При исследовании НСБ у детей с различной тяжестью состояния обнаружено, что в остром периоде при крайне тяжелом состоянии уровень NSE в ликворе был достоверно выше по сравнению с пациентами в тяжелом состоянии. В сыворотке крови достоверных различий не установлено (табл. 2).

Таблица 1

Уровень нейроспецифических белков в сыворотке крови и ликворе при вирусных энцефалитах у детей

Показатели		Острый период ($n=48$)	Реконвалесценция ($n=40$)	Контрольная группа ($n=7$)
<i>Сыворотка</i>				
NSE, нг/мл	M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	9,89±1,56 5,75 [3,5-12,5]	9,24±1,19 7,35 [4,5-11,6]	5,79±1,03 5,78 [4,0 – 7,6]
Белок S-100, нг/л	M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	124,9±21,3 74 [44,0-152,8] * $p=0,05$	138,7±19,3 97 [60,3-158,0] * $p=0,0031$	39 [29-79]
<i>Цереброспинальная жидкость</i>				
NSE, нг/мл	M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	0,96±0,12 0,71 [0,57 – 1,38]	1,15±0,17 1,4 [1,0 – 1,6]	–
Белок S-100, нг/л	M±m Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	253,2±34,9 225,6 [117,0 – 334,0]	189,9±30,9 199,0 [134,0 – 317,0]	–

* – достоверные отличия от контрольной группы.

Вероятно, степень увеличения уровня NSE в ликворе более объективно отражает тяжесть повреждения нейронов, что, по всей видимости, определяется состоянием ГЭБ. О его относительной сохранности свидетельствуют как отсутствие или невысокие значения плеоцитоза в цереброспинальной жидкости у больных с ВЭ, так и отсутствие накопления контрастного вещества в паренхиме головного мозга при проведении МРТ головного мозга. Возможно, этому способствует массивная гормональная терапия, проводимая пациентам с отеком мозга.

Развитие острых симптоматических судорог и их семиотика у пациентов с ВЭ отражает тя-

жесть и характер поражения головного мозга и обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии. При исследовании НСБ в группах пациентов с наличием либо отсутствием судорожного синдрома обнаружено, что при наличии судорожных приступов как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции средние значения НСБ в сыворотке крови имели тенденцию к увеличению. В ЦСЖ концентрация NSE была достоверно выше у пациентов при наличии судорожного синдрома (табл. 3). Различий в концентрации белка S-100 в ликворе не обнаружено.

Следует отметить, что достоверное увеличение уровня NSE в ликворе у пациентов с судоро-

Таблица 2

Нейроспецифические белки в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости в остром периоде в зависимости от степени тяжести энцефалита

Показатели		С ИВЛ (n=21)	Без ИВЛ (n=27)
		Крайне тяжелая степень	Тяжелая степень
NSE сыв, нг/мл	M±m	16,9±7,0	9,6±1,7
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	6,1 [3,0-11,7]	5,9 [3,6-13,4]
Белок S-100 сыв, нг/л	M±m	159,5±71,4	124,4±21,3
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	56 [35-123]	77 [48-169]
NSE лик, нг/мл	M±m	1,4±0,2	0,7±0,1
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	1,2 [0,7-1,8] *	0,7 [0,4-1,1]
Белок S-100 лик, нг/л	M±m	269,6±46,5	448,3±228,1
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	246 [117-293]	180 [91-364]

* – достоверное отличие в группах (p<0,05).

Таблица 3

Нейроспецифические белки в сыворотке крови и ликворе у детей с вирусными энцефалитами с судорогами и без них

Показатели		Судороги		Без судорог	
		Острый период (n=31)	Реконвалесценция (n=28)	Острый период (n=17)	Реконвалесценция (n=12)
<i>Сыворотка крови</i>					
NSE, нг/мл	M±m	14,9±4,6	9,79±1,32	7,7±1,9	7,95±2,58
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	5,8 [4,1-14,2]	7,6 [5,1-12,8]	5,3 [2,7-8,5]	5,1 [2,6-9,6] p=0,07
Белок S-100, нг/л	M±m	164,2±47,5	157,0±25,6	130,3±45,0	95,8±20,6
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	77 [44-165]	129 [61-181]	64 [42-149]	80 [52-123]
<i>Цереброспинальная жидкость</i>					
		Острый период (n=21)	Реконвалесценция (n=7)	Острый период (n=5)	–
NSE, нг/мл	M±m	0,99±0,11*	1,15±0,17	0,52±0,07	–
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	1,0 [0,6-1,4]	1,4 [1,0-1,6]	0,59 [0,35-0,65]	–
Белок S-100, нг/л	M±m	374,0±151,1	451,7±263,2	343,1±103,0	–
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	199 [114-307]	199 [134-317]	306 [185-464]	–

Окончание таблицы 3

Показатели		Судороги		Без судорог	
		Острый период (n = 31)	Реконвалесценция (n = 28)	Острый период (n = 17)	Реконвалесценция (n = 12)
Общий белок, г/л	M±m	0,70±0,18	0,54±0,13	0,39±0,09	
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	0,38 [0,27-0,86]	0,61 [0,16-0,92]	0,35 [0,22-0,59]	—
Цитоз, ×10 ⁶ /л	M±m	37,4±22,9	26,7±8,6	37,3±30,3	
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	2,3 [1,0-23,0]	28,3 [5,0-36,0]	7,3 [1,2-61,3]	—

* — достоверное отличие между группами пациентов с судорогами и без судорог (p < 0,05).

рожным синдромом наблюдали не только в общей группе пациентов с ВЭ, но и в группе пациентов с выздоровлением (группа 1). Уровень NSE в остром периоде у детей с судорогами составил в среднем 0,94±0,15 нг/мл, а у детей без судорог — 0,50±0,09 нг/мл, что могло указывать на более серьезное повреждение мозговой паренхимы и сказаться впоследствии на развитии и неврологическом статусе этих детей. Учитывая, что факт развития судорог не коррелировал напрямую с тяжестью других клинических симптомов и состоянием пациентов в целом, можно предположить, что развитие данного осложнения может являться самостоятельным патогенным фактором, сопровождающимся усугублением патобиохимических нарушений в ЦНС.

Возможность раннего прогнозирования исходов энцефалита у детей представляет актуальную проблему инфектологии в связи с достаточно высокой частотой формирования резидуальных неврологических последствий, достигающей при отдельных нозологических формах 70–90% [27].

Обнаружено, что в группе пациентов, сформировавших тяжелые последствия, в остром периоде в 1,5–2 раза чаще, чем в группе выздоровевших, наблюдали увеличение в сыворотке крови уровня белка S-100 (85,7% против 47,4%) и NSE (57,1 против 34,2%). При сравнении количественных показателей в сыворотке крови установлены достоверное увеличение концентрации NSE и тенденция к увеличению белка S-100 в группе детей с формированием органических повреждений головного мозга по сравнению с группой выздоровевших пациентов, как в остром периоде, так и в период реконвалесценции (табл. 4).

Проведение ROC-анализа показало, что при значениях NSE в сыворотке крови, превышающем 7,0 нг/мл, можно прогнозировать неблагоприятный исход вирусного энцефалита с чувствительностью 61,54% и специфичностью 71,43% (площадь под кривой 0,75, доверительный интервал 0,58–0,93) (рис.).

Следует отметить, что максимально высокие значения НСБ в сыворотке крови обнаружены у умершего пациента с герпетическим энцефали-

Таблица 4

Характеристика уровня нейроспецифических белков в сыворотке крови при различном исходе вирусных энцефалитов у детей

Показатели /исход/период болезни			
Группа 1. Выздоровление			
		Острый период (n = 39)	Реконвалесценция (n = 31)
NSE, нг/мл	M±m	7,7±1,1	8,7±1,2
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	5,6 [3,4-8,6]	7,4 [4,4-11,3]
Белок S-100, нг/л	M±m	90,9±13,0	106,0±11,3
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	61 [44-118]	94,5 [60-146]
Группа 2. Органические повреждения головного мозга			
		Острый период (n = 8)	Реконвалесценция (n = 7)
NSE, нг/мл	M±m	18,2±5,7	12,7±4,3
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	11,5 [5,8-21,5] *	9,1 [4,6-15,1]
Белок S-100, нг/л	M±m	175,9±61,7	250,3±58,8
	Me [Q ₂₅ -Q ₇₅]	89 [69-134]	269 [136-288]

* — достоверное отличие (p < 0,05).

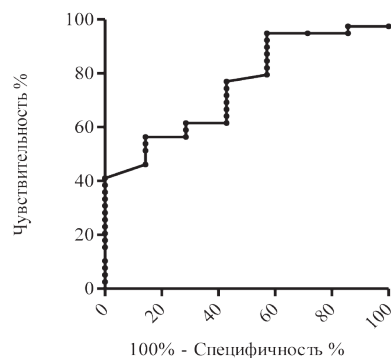


Рис. ROC-кривая прогностической способности концентрации NSE в сыворотке крови в остром периоде вирусного энцефалита

том, вызванным ВПГ 1/2 типа, в остром периоде заболевания (за месяц до летального исхода). Уровень NSE многократно превышал норму и достигал 137,0 нг/мл, белка S-100 — 1435,0 нг/л. Заболевание протекало в крайне тяжелой степени тяжести, что было обусловлено диффузным характером поражения головного мозга и быстро прогрессирующим отеком головного мозга, приведшем к развитию дислокационного синдрома. Данные лучевой диагностики выявили признаки тотального отека головного мозга с выраженным снижением плотности вещества мозга (по данным денситометрии при КТ) и признаками развития деструкции мозговой ткани, подтвержденными в дальнейшем при морфологическом исследовании.

Анализ связи НСБ в ликворе с исходом ВЭ был затруднен в связи с тем, что в периоде реконвалесценции в группе 2 были доступны только 2 образца ликвора. У одного из этих больных выявлено значительное нарастание уровня НСБ в динамике заболевания: на 2-й день болезни уровень NSE составил 0,46 нг/мл, белка S-100 — 109,0 нг/л, тогда как на 54-й день болезни уровни NSE и белка S-100 составили 48,8 нг/мл и 2023,0 нг/л соответственно. Эти показатели были в несколько раз выше, чем у больных группы 1 в этот период — уровень NSE в среднем составил $1,3 \pm 0,1$ нг/мл, уровень белка S-100 — $193,8 \pm 37,6$ нг/л.

Обсуждение

В патогенезе ВЭ ведущее значение имеет повреждение мозговой паренхимы, обусловленное как непосредственно вирусом, так и запуском целого ряда патобиохимических процессов, оказывающих влияние на структурное повреждение головного мозга. В последние годы в литературе обсуждается возможность объективной оценки происходящих процессов не только при КТ- или МРТ-визуализации головного мозга, но и с применением более доступного анализа биохимичес-

ких маркеров в биологических жидкостях, в частности, НСБ. В большинстве работ положительно оценивается исследование НСБ в биологических средах для диагностики тяжести поражения, прогнозирования неблагоприятных исходов, однако имеются существенные различия, касающиеся диагностической эффективности того или иного НСБ, выбора биологической жидкости. Различаются и полученные авторами значения НСБ, что, возможно, определяется особенностями когорты пациентов, различиями в этиологии заболевания, возрастом пациентов и используемыми тест-системами. Единичны исследования НСБ у детей с ВЭ. В нашей более ранней работе [17] показаны различия в уровне некоторых НСБ в ликворе в зависимости от нозологической формы (бактериальные гнойные и вирусные менингиты), отмечено нарастание уровня NSE в ликворе при вирусных менингитах, что предполагает возможность формирования в дальнейшем отклонений в неврологическом статусе переболевших пациентов.

В ходе проведенного в настоящее время исследования установлено увеличение в сыворотке крови и в ЦСЖ уровня 2 белков — NSE и белка S-100, свидетельствующее о повреждении как структур, формирующих ГЭБ, так и нейронов при ВЭ у детей. Установлена связь уровня исследованных белков с этиологией (ветряночный или герпес-вирусный энцефалит), тяжестью клинического состояния в остром периоде, наличием судорожного синдрома, исходом заболевания. Полученные результаты согласуются с выводами работы Shaik [21], касающимися увеличения уровня NSE у пациентов с острыми заболеваниями центральной нервной системы, протекающими с судорогами, по сравнению с пациентами без судорог. Можно полагать, что у детей с судорогами имеется более серьезное повреждение мозговой паренхимы, что даже при клиническом выздоровлении может стать причиной отдаленных последствий для здоровья и развития ребенка. Установлено, что высокие уровни НСБ в сыворотке крови связаны с более тяжелым неврологическим дефицитом в исходе заболевания, указывают на распространенное повреждение мозговой паренхимы, являющееся причиной формирования стойкого неврологического дефицита в резидуальном периоде.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что NSE и белок S-100 участвуют в патогенезе вирусных энцефалитов у детей, а их определение в биологических жидкостях имеет диагностическое и прогностическое значение. В совокупности с клиническими данными определение НСБ в сыворотке крови и ликворе может быть использовано для дальнейшей разработки моделей диа-

гностики и прогноза, новых стратегий терапии, направленных непосредственно на НСБ, в частности, на опосредованные ими сигнальные пути.

Литература

1. Горелик, Е.Ю. Острые нейроинфекции и симптоматическая эпилепсия у детей: причинно-следственные связи (обзор литературы) / Е.Ю. Горелик [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 5–13.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях. Практическая медицина. / Н.В. Скрипченко [и др.] // 2017. — № 10 (111). — С. 7–15.
3. Алексеева, Л.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. I. Вирусные энцефалиты. / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2020; Т.10, № 4. — С. 625–638.
4. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sci. 2018 Feb; 8(2): 33.
5. Gonzalez L L, Garrie K, Turner MD. Role of S-100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020 Jun; 1867(6):118677.
6. Sreejit G, Flynn MC, Patil M, Krishnamurthy P, et al. Adv Clin Chem. 2020; 98: 173-231.
7. Allgwer C, Kretz A-L, Karstedt S, et al. Friend or Foe: S-100 Proteins in Cancer. Cancers (Basel). 2020 Jul 24; 12(8):2037.
8. Yao S, Yang X, An J, et al. Role of the S-100 protein family in liver disease (Review). Int J Mol Med. 2021 Sep; 48(3):166.
9. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw. 2018 Aug 13; 18(4):e27.
10. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, et al. S-100 Proteins as an Important Regulator of Macrophage Inflammation. Front Immunol. 2018; 8:1908.
11. Трайлин, А.В. Белок S-100B: нейробиология, значение при неврологической и психиатрической патологии / А.В. Трайлин, О.А. Левада // Международный неврологический журнал. — 2009. — №1. — С.166–175.
12. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, et al. S-100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. Methods Mol Biol. 2019; 1929: 275-290.
13. Sarkulova Zh, Tokshilykova A, Sarkulov M, et al. The level of S-100 in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. Georgian Med News. 2021 Dec; (321):162-168.
14. Канюченко, Е.А. Сопоставительный анализ содержания нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Канюченко [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т.7, № 5. — С. 974–979.
15. Tokshilykova AB, Sarkulova N Zh, Kabdrakhmanova G B, et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. J Mol Neurosci. 2020; 70(8):1267-1273.
16. Liu B, Xie Z, Liu G, et al. Elevated neuron-specific enolase and S-100 calcium-binding protein B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. Clin Chim Acta. 2018 May; 480:79-83.
17. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. — Т. 62, № 4. — С. 204–210.
18. Feng Q, Wu L, Ai YH, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2017 Oct 1; 56(10):747-751.
19. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al. Brain-Specific Serum Biomarkers Predict Neurological Morbidity in Diagnostically Diverse Pediatric Intensive Care Unit Patients Observational Study/ Neurocrit Care. 2018 Feb; 28(1):26-34.
20. Алексеева, Л.А. Цитокины и нейроспецифические белки при вирусных энцефалитах и судорожном синдроме у детей. II. Судорожный синдром / Л.А. Алексеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. — Т.11, № 3. — С.433–446.
21. Shaik AJ, Reddy K, Mohammed N, et al. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury. Neurochem Int. 2019 Dec; 131:104509.
22. Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus. Eur J Neurol. 2022 Mar; 29(3):883-889.
23. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S-100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. Neurol. 2022 Jul; 269(7):3752-3760.
24. Simani L, Sadeghi M, Ryan F, et al. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. ACS Chem Neurosci. 2020 Dec 16; 11(24):4048-4059.
25. Studahl M, Rosengren L, Gnther G, Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. J Neurol. 2000; 247(8): 636-642.
26. Горелик, Е.Ю. Новые аспекты диагностики и лечения герпетического энцефалита у детей раннего возраста / Е.Ю. Горелик, М.Н. Сорокина, Т.Н. Трофимова, М.В. Иванова // Детские инфекции. — 2003. — №3. — С.30–35.
27. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004 — 416с.

References

1. Gorelik E.Ju., Vojtenkov V.B., Skripchenko N.V., et al. Zhurnal Infektologii. 2017; 9 (3): 5-13 (in Russian).
2. Skripchenko N.V., Vil'nic A.A., Skripchenko E.Ju., et al. Prakticheskaja medicina. 2017; 10 (111): 7-15 (in Russian).
3. Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Ju., et al. Infekcija i immunitet. 2020; 10 (4): 625–638 (in Russian).
4. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuro-Inflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection. Brain Sci. 2018 Feb; 8(2): 33.
5. Gonzalez L L, Garrie K, Turner MD. Role of S-100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020 Jun; 1867(6):118677.
6. Sreejit G, Flynn MC, Patil M, Krishnamurthy P, et al. Adv Clin Chem. 2020; 98: 173-231.
7. Allgwer C, Kretz A-L, Karstedt S, et al. Friend or Foe: S-100 Proteins in Cancer. Cancers (Basel). 2020 Jul 24; 12(8):2037.
8. Yao S, Yang X, An J, et al. Role of the S-100 protein family in liver disease (Review). Int J Mol Med. 2021 Sep; 48(3):166.
9. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. Immune Netw. 2018 Aug 13; 18(4):e27.
10. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, et al. S-100 Proteins as an Important Regulator of Macrophage Inflammation. Front Immunol. 2018; 8:1908.
11. Trailin A.V., Levada O.A. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. 2009; 1:166-175 (in Russian).

12. Kozlyuk N, Monteith A. J, Garcia V, et al. S-100 Proteins in the Innate Immune Response to Pathogens. *Methods Mol Biol.* 2019; 1929: 275-290.
13. Sarkulova Zh, Tokshilykova A, Sarkulov M, et al. The level of S-100 in blood serum as a prognostic factor of outcome in secondary brain lesions. *Georgian Med News.* 2021 Dec; (321):162-168.
14. Kanjuchenko E.A., Ul'janov V.Ju., Puchin'jan D.M., et al. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 7(5): 974-979 (in Russian).
15. Tokshilykova AB, Sarkulova N Zh, Kabdrakhmanova G B, et al. Neuron-Specific Markers and their Correlation with Neurological Scales in Patients with Acute Neuropathologies. *J Mol Neurosci.* 2020; 70(8):1267-1273.
16. Liu B, Xie Z, Liu G, et al. Elevated neuron-specific enolase and S-100 calcium-binding protein B concentrations in cerebrospinal fluid of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Clin Chim Acta.* 2018 May; 480:79-83.
17. Alekseeva L.A., Skripchenko N.V., Bessonova T.V., et al. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika.* 2017; 62 (4): 204 – 210.
18. Feng Q, Wu L, Ai YH, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017 Oct 1; 56(10):747-751.
19. Au AK, Bell MJ, Fink EL, et al. Brain-Specific Serum Biomarkers Predict Neurological Morbidity in Diagnostically Diverse Pediatric Intensive Care Unit Patients Observational Study/ *Neurocrit Care.* 2018 Feb; 28(1):26-34.
20. Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F., Gorelik E.Ju., et al. *Infekcija i immunitet.* 2021; 11(3): 433 – 446 (in Russian).
21. Shaik AJ, Reddy K, Mohammed N, et al. Neuron specific enolase as a marker of seizure related neuronal injury. *Neurochem Int.* 2019 Dec; 131:104509.
22. Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2022 Mar; 29(3):883-889.
23. Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S-100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus. *Neurol.* 2022 Jul; 269(7):3752-3760.
24. Simani L, Sadeghi M, Ryan F, et al. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Dec 16; 11(24):4048-4059.
25. Studahl M, Rosengren L, Gnther G, Hagberg L. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction. *J Neurol.* 2000; 247(8): 636-642.
26. Gorelik, E.Ju. Sorokina M.N., Trofimova T.N., Ivanova M.V. *Detskie infekcii.* 2003; 3: 30-35 (in Russian).
27. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Virusnye jencefality i meningity u detej: rukovodstvo dlja vrachej.* – Moskva: Medicina, 2004 – 416s (in Russian).

Авторский коллектив:

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

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8 (812)234-34-18, e-mail: bioximiya@mail.ru

Горелик Евгений Юрьевич — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01; e-mail: e.gorelik@mail.ru

Скрипченко Елена Юрьевна — заведующий научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета переподготовки и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru

Жирков Антон Анатольевич — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Железникова Галина Фёдоровна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com

Монахова Нина Евгеньевна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: immidi@yandex.ru



ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ

Е.А. Черноземова¹, Н.В. Мекаева¹, Л.И. Архипова¹, И.П. Федуняк^{1,2}, Е.Д. Пшеная-Северин³, В.В. Басина³, И.В. Андреева⁴, Е.В. Эсауленко^{3,4}, М.Н. Погромская^{1,2}

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

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Features of the clinical course of COVID-19 in people living with HIV

E.A. Chernozemova¹, N.V. Mekaeva¹, L.I. Arkhipova¹, I.P. Fedunyak^{1,2},

E.D. Pshenay-Severin³, V.V. Basina³, I.V. Andreeva⁴,

E.V. Esaulenko^{3,4}, M.N. Pogromskaya^{1,2}

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

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

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian

⁴Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности клинического течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у людей, живущих с ВИЧ, и факторы риска неблагоприятных исходов.

Материалы и методы. В исследование включены 523 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19, протекающим на фоне ВИЧ-инфекции и госпитализированных в период с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге. Сформировано 2 группы: 1 – получавшие антиретровирусную терапию (n=204), 2 – не получавшие ее (n=319). Сравнительный анализ результатов, полученных в ходе обследования, проведен с использованием статистических методов: Манна – Уитни ($p \leq 0,05$) и расчета относительного риска при сравнении вероятности исхода заболевания в зависимости от наличия факторов риска: частота дыхательных движений, процент поражения легких, уровни CD4 и C-реактивного белка с уровнем значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. Среди пациентов преобладали лица в возрасте от 30 до 49 лет. В 50,5% случаев коронавирусная инфекция протекала в форме острой респираторной вирусной инфекции, пневмония диагностирована в 49,5%, которая в последующем в 22,9% осложнялась развитием острого респираторного дистресс-синдрома или сепсисом в 2,1%. Тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у не приверженных к антиретровирусной терапии, с уровнем CD4 лимфоцитов (≤ 50 кл/мкл), мультиморбидностью и составило 45%.

Заключение. Особенностью течения COVID-19 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/SARS-COV-2 явилось высокое число летальных исходов – 21,6%. В общей структуре причин смерти максимальная доля пришлась на ВИЧ-инфекцию – 58,4%, COVID-19 – 24,8%, ко-инфекцию

Abstract

Purpose. To study the features of the clinical course of coronavirus infection (COVID-19) in people living with HIV and risk factors for adverse outcomes.

Materials and methods. The study included 523 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 occurring against the background of HIV infection and hospitalized from March 2020 to September 2021 on the basis of the GBUZ "S.P. Botkin KIB" in St. Petersburg. Two groups were formed: 1 – receiving antiretroviral therapy (n=204), 2 – not receiving ART (n=319). A comparative analysis of the results obtained during the examination was carried out using statistical methods: Mann-Whitney ($p \leq 0,05$) and the calculation of the relative risk (RR) when comparing the probability of the outcome of the disease depending on the presence of risk factors: respiratory rate (NPV), % lung damage, levels of CD4 and C-reactive protein (CRP) with a significance level of $p \leq 0,05$.

Results. Among the patients, persons aged 30 to 49 years predominated. In 50.5% of cases, coronavirus infection proceeded in the form of acute respiratory viral infections, pneumonia was diagnosed in 49.5%, which was subsequently complicated in 22.9% by the development of acute respiratory distress syndrome or sepsis in 2.1%. Severe course of COVID-19 was observed in non-adherent to ART, with CD4 lymphocyte count (≤ 50 cells/ μ l), multimorbidity and amounted to 45%.

Conclusion. A feature of the course of COVID-19 in patients with HIV/SARS-COV-2 coinfection was a high number of deaths – 21.6%. In the overall structure of causes of death, the maximum share fell on HIV infection – 58.4%, COVID-19 – 24.8%, HIV/ COVID-19 – 9.7% coinfection and other causes – 7.1%. Factors associated with the development of severe forms of coronavirus infection caused by SARS-COV-2

ВИЧ/COVID-19 – 9,7% и другие причины – 7,1%. Выявлены факторы, ассоциированные с развитием тяжелых форм коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у ВИЧ-инфицированных, находившихся на стационарном лечении, сочетание которых может быть использовано в качестве предиктора летального исхода: частота дыхательных движений >20 в минуту, процент поражения легких > 50%, уровень CD4 лимфоцитов <40 кл/мкл, С-реактивный белок >50 мг/л, наличие 3 и более сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, тяжесть течения, летальные исходы.*

Введение

2020 г. ознаменовался новой угрозой для здоровья человечества – тяжелым острым респираторным синдромом, вызываемым коронавирусом SARS-CoV-2, впоследствии приведшим к пандемии. Уже в январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила распространение данной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. – пандемией [1]. Решение было обусловлено скоростью и масштабами передачи новой инфекции.

Начальный период пандемии характеризовался циркуляцией, в том числе на территории Российской Федерации, вирусов SARS-CoV-2, принадлежащих к генетической линии B.1.1. SARS-CoV-2 (PANGO), на смену которым в апреле пришли представители новых генетических групп 20I (Alpha) и 21J (Delta) [2, 3]. Для клинического течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 первых 2 волн было характерно спонтанное развитие заболевания с широким спектром клинических проявлений – от бессимптомного до быстрого прогрессирования в тяжелую форму с развитием молниеносной пневмонии, дыхательной недостаточности и смерти [4–6]. По сравнению с пришедшим первым «диким» вариантом вируса (уханьским), штаммы альфа и дельта приводили к более тяжелому течению заболевания и обладали высоким смертоносным потенциалом с летальностью у госпитализированных, равной 74%. В первые 2 периода роста заболеваемости COVID-19 удельный вес тяжелых случаев инфекции составил 4,5% и 3,1% в общей структуре клинических форм течения заболевания и вызвал рост госпитализированных пациентов на 64% [7, 8]. Можно предположить, что данная тенденция связана с несовершенной на тот момент тактикой лечения больных COVID-19, а также с высокой патогенностью вируса, циркулирующего в начальный период пандемии. Однако в ходе клинических наблюдений большинством клиницистов было отмечено, что летальный исход чаще наступает у пациентов пожилого возраста

in HIV-infected patients who were hospitalized, the combination of which can be used as a predictor of death, have been identified: respiratory rate (RR) > 20 per minute, percentage of involvement lungs > 50%, CD4 lymphocyte level <40 cells/ μ l, CRP >50 mg/l, presence of three or more concomitant diseases.

Key words: *coronavirus infection, HIV infection, antiretroviral treatment, severity of course, deaths.*

и/или имеющих сопутствующие заболевания. Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, диабет, хронические заболевания легких, онкологические заболевания влияют на прогноз заболевания [9–11]. В настоящее время известно, что факторами риска, связанными с COVID-19, также являются мужской пол и курение. Именно сопутствующие заболевания повышают вероятность потребности перевода в отделение интенсивной терапии и увеличивают риски развития летального исхода [12–15].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на необходимость оценки иммуносупрессивных состояний. Иммунодефицит и хроническое воспаление, наблюдаемые у ВИЧ-инфицированных, способны повышать восприимчивость и тяжесть COVID-19, как и при многих других инфекционных заболеваниях. Более того, иммунные изменения влияют на развитие цитокинового шторма, наблюдаемого в наиболее тяжелых случаях [15]. Пациенты с ВИЧ-инфекцией, с врожденной иммуносупрессией, так же, как и с приобретенной иммуносупрессией (перенесшие ранее ортотопическую трансплантацию органов, вызванную аутоиммунными заболеваниями), относятся к группе риска развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19 [6, 14–16].

Таким образом, в настоящее время доказано, что патологические состояния различной природы способны к взаимному отягощению, что существенно влияет на общее бремя болезни, ее проявления и тяжесть [17]. К выше указанным состояниям можно отнести суперинфицирование ВИЧ-инфицированных вирусом SARS-CoV-2, информация по которому в литературе уже приводится, но недостаточно полно [18–21]. Многие вопросы еще окончательно не решены и остаются лишь гипотезой, в том числе из-за недостаточного числа включенных в исследования пациентов и недооценки многих факторов. Продолжение оценки результатов, полученных во время пандемии, по-прежнему актуально, поможет оптимизировать

тактику ведения и подходов к лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения коронавирусной инфекции (COVID-19) у людей, живущих с ВИЧ, и факторы риска неблагоприятных исходов.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 523 пациента с ВИЧ-инфекцией, госпитализированных в период с марта 2020 г. по сентябрь 2021 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19. Возраст пациентов варьировал от 18 до 72 лет ($39,9 \pm 12,9$ года). Соотношение мужчин и женщин составило 1,4:1.

В зависимости от получения пациентами антиретровирусной терапии (АРТ) было сформировано 2 группы: группа 1 – получавшие АРТ (39,2%; $n=204$), группа 2 – не получавшие АРТ (61,8%; $n=319$).

У всех пациентов уточнялись анамнестические данные, эпидемиологический анамнез (сроки инфицирования, прием АРТ), проводился объективный осмотр. Оценивались стандартные биохимические показатели, определяющие тяжесть течения заболевания, – уровень СРБ, глюкозы, ферритина, Д-димера, фибриногена. Для ранней диагностики гиперергического иммунного ответа определен уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) с целью коррекции терапии для предотвращения развития «цитокинового шторма». В обязательное исследование включена иммунограмма с определением абсолютного и относительного значения уровня CD4-лимфоцитов.

Диагноз коронавирусной инфекции COVID-19 подтверждали методом ПЦР-RT РНК SARS-COV-2 в секрете из носоглотки в режиме реального времени; ВИЧ-инфекции – с помощью определения антител методом ИФА с последующим подтверждением специфичности антител в реакции иммунного блоттинга.

Оценка степени повреждения легочной ткани проводилась при помощи рентгенографии грудной клетки и спиральной компьютерной томографии.

Для сравнение клинико-лабораторных данных в группах проведен статистический анализ с использованием теста Манна – Уитни ($p < 0,05$). Проведен анализ параметров, предположительно влияющих на течение и исход сочетанной инфекции (оценка ЧДД, степени поражения легочной ткани по данным спиральной компьютерной томографии органов грудной полости, уровня лейкоцитов, CD4-лимфоцитов, СРБ и ИЛ-6). Сравнение вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска было проведено с помощью расчета относи-

тельного риска (ОР или RR) с использованием четырехпольной таблицы сопряженности и формул расчета границ доверительного интервала (ДИ). Статистическая значимость между фактором и исходом $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Большая часть наблюдаемых находилась в возрастном диапазоне 30–39 лет (34,9% мужчин и 45,7% женщин) и 40–49 лет (42,9% мужчин и 30,8% женщин). Преимущество мужчин (64%) соответствует распространению ВИЧ-инфекции в общей популяции населения страны. По данным информационного бюллетеня глобальной статистики, процент ВИЧ-позитивных в разных возрастных группах мужчин и женщин, проживающих в Российской Федерации, составляет 60 и 40% соответственно [22]. Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1

Возрастная и гендерная структура пациентов

Пол/возраст (лет)	18 – 19	20 – 29	30 – 39	40 – 49	50 – 59	60 – 72
Мужчины	0	28	117	144	34	12
Женщины	1	14	86	58	21	8

Сопутствующая патология выявлена практически у всех пациентов (рис. 1), в общей структуре которой преобладали вирусные гепатиты (ВГ) и другие болезни печени (56,8%). Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), легких и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) встречались практически у 2/3 наблюдаемых. В 52,8% ($n=276$) случаев диагностировано одновременно два сопутствующих заболевания, у остальных – несколько.

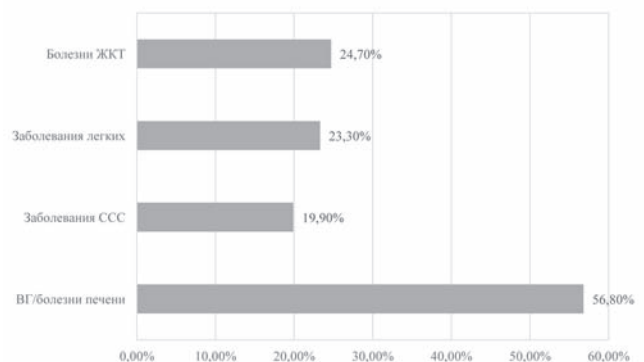


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/COVID-19

Ведущим оппортунистическим (вторичным) заболеванием был туберкулез – 21,2% случаев. Несмотря на широкие масштабы применения АРТ за

последние 20 лет, что привело к снижению числа новых случаев ВИЧ-инфекции и летальных исходов, ВИЧ-ассоциированный туберкулез остается серьезной проблемой глобального общественного здравоохранения [23, 24]. Вторыми по частоте оказались различные поражения нервной системы (НС), в первую очередь, головного мозга, а именно криптококковый менингит, токсоплазмоз и прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Пневмоцистная пневмония (ПЦП) была диагностирована у 13,2% обследованных, из прочих оппортунистических инфекций – ЦМВ-инфекция, злокачественные новообразования (ЗНО), такие как саркома Капоши, лимфомы различных видов и локализаций, микобактериоз, микоз пищевода в 2,1% (рис. 2).

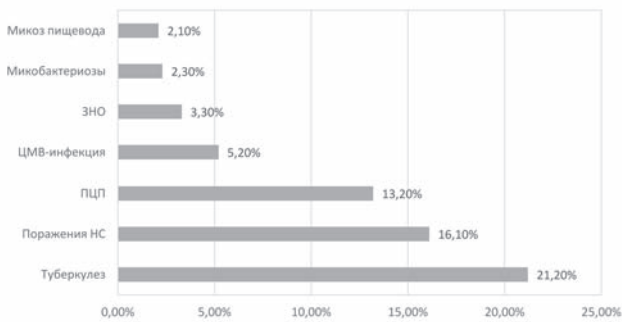


Рис. 2. Частота оппортунистических инфекций у пациентов с ВИЧ/COVID-19

Более чем в 1/3 наблюдений (36,7%) установлено сочетание нескольких оппортунистических заболеваний. Подобные случаи, особенно при длительном или рецидивирующем течении, а также при обширном поражении органов-мишеней, приводили, несмотря на лёгкое течение COVID-19, к увеличению сроков пребывания в стационаре [25].

На момент обращения за медицинской помощью у пациентов на фоне ВИЧ-инфекции COVID-19 протекал в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) (50,5%; $n = 264$). Основной спектр жалоб относился к синдромам интоксикации и поражению верхних дыхательных путей – фарингиту (42,8%) и острому риниту (39,1%). Аносмия с полной потерей обоняния наблюдалась в 55,2% случаев, тогда как, по данным зарубежных исследователей, у иммунокомпрометированных пациентов симптом встречался лишь в 3,7% случаев [26]. Достоверных различий при поражении верхних дыхательных путей в зависимости от приверженности к АРТ не выявлено ($p \geq 0,05$).

При поступлении пневмония диагностирована практически у половины пациентов (49,5%;

$n = 259$), с последующим прогрессированием патологического процесса в 22,9% случаев до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или развития сепсиса в 2,1% ($n = 11$).

У всех пациентов с ОРВИ степень тяжести не выходила за пределы среднетяжелого течения, с пневмонией в 90,7% случаев наблюдалось тяжелое течение и в остальных – среднетяжелое.

Таким образом, у 55% ($n = 288$) пациентов заболевание протекало со среднетяжелым течением, а доля тяжелых случаев составила 45% ($n = 235$). В группе соблюдающей режим приема АРТ ($n = 204$) в 100% случаев коронавирусная инфекция протекала в среднетяжелой степени тяжести, а в группе с отсутствием приверженности к АРТ среднетяжелое течение наблюдалось в 16,4% ($n = 84$), тяжелое в 44,9% ($n = 235$). В группе пациентов с 2 сопутствующими заболеваниями процент тяжелого течения составил 27,5%, а при мультиморбидности – 72,5%. Наличие мультиморбидности у пациентов является высоким фактором риска развития тяжелого течения ко-инфекции и летального исхода заболевания (ОР 0,434, 95% ДИ 0,165 – 0,78). Только в группе пациентов, не принимавших АРТ, регистрировалось тяжелое течение COVID-19. Идентичные данные по соотношению степени тяжести заболевания у пациентов и последующим выздоровлением описаны в исследовании зарубежного автора Alom S. et al. [27]. По нашим данным, выявлен факт поздней госпитализации пациентов в стационар в среднем на $12 \pm 5,5$ день болезни.

У пациентов с пневмонией имели место проявления ринита в 29,3% ($n = 76$) случаев, фарингита в 32,1% ($n = 83$), но основными проявлениями были сухой кашель в 100% ($n = 259$), одышка в покое у 39,4% ($n = 102$) и при минимальной физической нагрузке в 60,6% ($n = 157$), слабость в 100% ($n = 259$), миалгии 50,7% ($n = 132$), головная боль в 37,5% ($n = 97$), нарушения сна в 42,9% ($n = 111$), снижение аппетита в 98,1% ($n = 254$), фебрильная лихорадка в 93,4% ($n = 242$) случаев. Среднемаксимальная температура тела у пациентов 1 и 2 групп имела достоверные различия ($p \leq 0,05$) ($37,8^\circ\text{C} \pm 0,78^\circ\text{C}$ и $38,9^\circ\text{C} \pm 0,92^\circ\text{C}$ соответственно). Длительность лихорадочного периода в 2 группе в 1,4 раза превышала таковую в 1 группе (среднее значение $T^\circ\text{C}$ 1 группы $10,9 \pm 2,6$ дней, 2 группы $15,6 \pm 1,8$, $p \leq 0,05$).

Объективно явления дыхательной недостаточности (ДН) отмечались у 82,2% ($n = 213$) пациентов, не принимавших АРТ в период разгара заболевания, в виде учащения ЧДД, одышки и снижения сатурации. У 17,8% ($n = 46$) пациентов ЧДД оставалась в пределах нормальных значений, у 82,2% ($n = 213$) ЧДД составила от 21 до 30 в минуту. Проведенный анализ показал, что ЧДД > 20 в минуту является высоким фактором риска развития тяжелого течения ко-инфекции и летального исхода за-

болевания (ОР 0,394, 95% ДИ 0,176 – 0,88). Сатурация в пределах нормальных значений $\geq 95\%$ наблюдалась у 9,5% (n=24) пациентов, у 11,7% (n=31) больных $\geq 90-95\%$, у 69,9% (n=181) – $\geq 85-90\%$, у 6,7% (n=18) пациентов сатурация была $\geq 80-85\%$ и у 1,9% (n=5) – $\leq 79-80\%$.

По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, в 1 группе у 56,8% (n=116) выявлено поражение легочной ткани менее 25%, что соответствует КТ1, КТ2 – 38,7% (n=79), КТ3 – 4,5% (n=9) без клинико-лабораторного ухудшения в динамике и последующим выздоровлением. Во 2 группе у 14,7% (n=47) пациентов признаки вирусной пневмонии отсутствовали. У 85,3% (n=272) госпитализированных выявлены поражения легочной ткани: у 12,5% (n=34) соответствующие легкой степени тяжести пневмонии (КТ1), у 29% (n=79) пациентов было диагностировано КТ2, у 36,1% (n=98) – КТ3, у 22,4% (n=61) пациентов поражение легких было больше 75%, что соответствует крайне тяжелому течению пневмонии (КТ4). Поражения легочной ткани > 50 является высоким фактором риска развития тяжелого течения болезни и летального исхода (ОР 0,047 – 0,08, 95% ДИ 0,007 – 0,528).

Анализ иммунограмм показал, что уровень CD4-лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл во 2 группе выявлен у 57,4% (n=183) пациентов. При наличии ВИЧ-инфекции в стадии 4А и 4В показатель CD4-лимфоцитов был ≤ 50 кл/мкл в 100% случаев. У всех пациентов, для которых заболевание закончилось летальным исходом, содержание CD4-лимфоцитов также было ≤ 50 кл/мкл. Уровень CD4-лимфоцитов < 40 кл/мкл оказывает влияние на тяжесть течения ко-инфекции и является фактором риска развития летального исхода (ОР 0,12, 95% ДИ 0,033 – 0,0445). По данным зарубежных авторов, у людей с низким уровнем CD4-лимфоцитов, у которых в течение длительного времени был диагностирован ВИЧ, вероятность развития COVID-19 в разы выше. Ученые установили, что синтез CD4-лимфоцитов

в раннюю фазу иммунологического ответа является защитным от SARS-COV-2, в то время как выработка CD4-лимфоцитов в позднюю фазу усиливает патологическое воспаление. Также предполагается, что несвоевременная диагностика ВИЧ-инфекции приводит к истощению лимфоцитов и является причиной несбалансированного иммунного состояния и низкого количества CD4-лимфоцитов даже после регулярного назначения АРТ, что делает ВИЧ-инфицированных людей без АРТ более уязвимыми к инфекции COVID-19 [28]. СРБ является основным лабораторным маркером активности воспалительного процесса в легких. Его повышение коррелирует с объемом поражения легочной ткани [7]. Среднее значение СРБ у пациентов 2 группы ($197,3 \pm 11,2$ мг/л) было в 3,5 раза больше, чем в 1 группе ($56,7 \pm 12,3$ мг/л) ($p \leq 0,05$). У 44,9% (n=235) пациентов с тяжелым течением COVID-19 показатель СРБ варьировал от 14,7 до 332,4 мг/л и был выше 50 мг/л у всех пациентов с летальным исходом. Уровень СРБ > 50 мг/л оказывает влияние на тяжесть течения заболевания и является высоким фактором риска развития летального исхода (ОР 0,56, 95% ДИ 0,43 – 0,72). Почти у половины пациентов 2 группы – 50,5% (n=161) уровень ИЛ-6 оставался в пределах референсных значений, повышение концентрации от 7 – 50 пг/мл наблюдалось в 27,9% случаев (n=89), а от 50 – 100 – в 13,8% (n=44). Уровень ИЛ-6 – 100 пг/мл диагностирован у 7,8% (n=25) пациентов. Зарубежные исследователи Bruzzese V. et al. опубликовали статью, где сообщается, что ИЛ-6 может рассматриваться как провоспалительный и противовоспалительный цитокин. Вероятно, что хронически умеренно повышенные концентрации ИЛ-6, обнаруживаемые у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией, защищают от развития тяжелого течения COVID-19 при наличии сопутствующего ВИЧ заболевания [29]. Биохимические и иммунологические показатели пациентов двух групп представлены в таблице 2.

Таблица 2

Биохимические и иммунологические показатели пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/SARS-COV-2 с учетом приверженности к АРТ

Лабораторные показатели	Пациенты с АРТ (n=204)	Пациенты без АРТ (n=319)	P
СРБ, мг/л	56,7 \pm 12,3	197,3 \pm 11,2	p \leq 0,05
Креатинин, Ммоль/л	92,1 \pm 12,6	107,9 \pm 4,2	p \geq 0,05
Глюкоза, Ммоль/л	6,2 \pm 2,3	9,7 \pm 3,3	p \geq 0,05
Ферритин, мкг/л	267,2 \pm 14,3	306,4 \pm 19,3	p \geq 0,05
D-димер, нг/мл	569,7 \pm 18,6	678,7 \pm 5,9	p \geq 0,05
ИЛ-6, Пг/мл	96,7 \pm 19,2	117,7 \pm 18,3	p \geq 0,05
CD4-лимфоциты, кл/мл	529,6 \pm 56,3	58,5 \pm 28,5	p \leq 0,05

На фоне иммуносупрессии (уровень CD4-лимфоцитов ≤ 50 кл/мкл) процент летальности у пациентов второй группы был высоким – 21,6% ($n=113$), а 4 стадия ВИЧ-инфекции установлена в 82,6% ($n=432$) случаев. Летальные исходы у пациентов, приверженных к АРТ, не выявлено. В настоящее время все больше подтверждений того, что приверженность к АРТ пациентов с COVID-19 снижает риски развития тяжелых форм, летальных исходов и потребность госпитализации в ОРИТ [30].

По данным патоморфологического исследования, летальный исход связан с ВИЧ-инфекцией в 58,4% случаев ($n=66$), с новой коронавирусной инфекцией – в 24,8% ($n=28$), с ко-инфекцией ВИЧ/SARS-COV-2 – в 9,7% ($n=11$) и с другими причинами (ВИЧ-инфекция и энтероколит, острая почечная недостаточность, бактериальный эндокардит, острая гнойная инфекция, саркома костей черепа и др.) в 7,1% ($n=8$) (рис. 3).

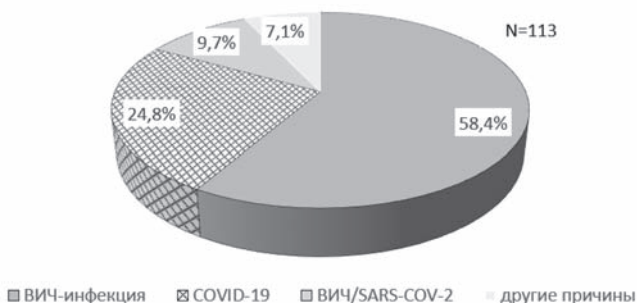


Рис. 3. Структура летальности

Заключение

ЛЖВ по возрастному показателю 30–49 лет, достигшие пика социальной, трудовой и биологической активности, входят в группу высокого риска развития COVID-19, что следует учитывать с целью предотвращения неблагоприятных исходов.

Почти в половине случаев – 50,5% ($n=264$) коронавирусная инфекция протекала в форме ОРВИ, пневмония диагностирована в 49,5% ($n=259$), которая в последующем в 22,9% ($n=120$) осложнялась развитием острого респираторного дистресс-синдрома или сепсисом в 2,1% ($n=11$).

Развитие тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 у ЛЖВ и низкого уровня CD4-лимфоцитов (≤ 50 кл/мкл) наблюдалось у 44,9% пациентов на фоне отсутствия приверженности к АРТ и развития вторичных заболеваний (туберкулез – 21,2%, поражение головного мозга – 16,1%, пневмоцистная пневмония – 13,2% и др.). Риск более тяжелого течения заболевания возрастал на фоне сопутствующей патологии (вирусные гепа-

титы / болезни печени у 56,8%, заболевания сердечно-сосудистой системы у 19,9%, болезни органов дыхания – 23,3%, болезни желудочно-кишечного тракта – 24,7%).

Провоцирующими факторами в развитии более тяжелых форм коронавирусной инфекции и летального исхода, вызванной COVID-19 у ВИЧ-инфицированных пациентов, могут быть: ЧДД > 20 в минуту, объем поражения легочной ткани $> 50\%$, уровень CD4-лимфоцитов < 40 кл/мкл, СРБ > 50 мг/л и наличие 3 и более сопутствующих заболеваний.

Особенностью течения заболевания у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/COVID-19 в условиях иммунологического дефекта является более высокий показатель смертности – 21,6% летальных исходов, причиной которых чаще всего становилась ВИЧ-инфекция, реже – новая коронавирусная инфекция и сочетание патологий COVID-19 и ВИЧ-инфекции.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 51; 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
2. Бурцева, Е.И. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы / Е.И. Бурцева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 16–26. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
3. Акимкин, В.Г. Covid-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг / В.Г. Акимкин [и др.] // Журнал Вестник российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 254–260.
4. Горелов, А.В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.Д. Музыка // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 11. – С. 626–634. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634
5. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 17 (14.12.2022). – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
6. Гусев, Д.А. Опыт работы клинической инфекционной больницы им. СП Боткина в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 21–24.
7. Guan W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. // N Engl J Med. 2020. – Vol.382. P.1708–1720.
8. Акимкин, В.Г. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
9. Zheng Z. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis / Peng F., Xu B., Zhaoet J. et al. // J Infect. 2020. – Vol.81, No.2. – P.16–25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

10. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. // *Lancet*. 2020. — Vol.28, No.395. — P.1054-1062.
11. Вёрткин, А.А. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А.А. Вёрткин [и др.] // *Лечащий Врач*. — 2022. — Т.7—8, № 25. — С.10—13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001
12. Williamson E.J. Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients / Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S. et al. // *Nature*. 2020. — Vol.584. — P.430—436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4;
13. Mahil S.K. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis — insights from a global registry — based study / Dand N., Mason K.J., Mason K.J. et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. — Vol.147, No.1. — P.60—71. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.007;
14. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) // *China CDC Wkly*. 2020. — Vol.2 — P.113—122.
15. Молочков, А.В. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А.В. Молочков [и др.] // *Альманах клинической медицины*. — 2020. — Т. 48. — С.1—10. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
16. Laurence J. Why aren't people living with HIV at higher risk for developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? / J. Laurence // *AIDS Patient Care STDS*. 2020. - Vol.34. — P. 247—248.
17. Беляков, Н.А. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С и туберкулез / Н.А. Беляков [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — Т.12, № 4. — С. 639—650. DOI: 10.15789/2220-7619-EAC-1958.
18. Mondini A. COVID-19 in people living with HIV: clinical implications of dynamics of the immune response to SARS CoV-2 / Cimini E., Colavita F., Cicalini S. et al. // *Journal of medical virology*. 2021. — Vol. 93, No. 3. — P. 1796-1804.
19. Беляков, Н.А. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России / Н.А. Беляков [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2022. — Т. 14, №. 1. — С. 7—24.
20. Sigel K. Covid-19 and people with HIV infection: outcomes for hospitalized patients in New York City / Swartz T., Golden E., Paranjpe I. et al. // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. — Vol.31, No.11. — P. 2933-2938.
21. Степанова, Е.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больных с ВИЧ-инфекцией / Е.В. Степанова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2021. — Т. 13, №. 2. — С. 61—69.
22. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень глобальная статистика по ВИЧ. Федеральная служба по надзору в сфере прав потребителей и благополучия человека, ФБУН ЦНИИЭ ФНМ ЦПБ СПИД, Москва. 2021.
23. Letang E. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out / Ellis J., Naidoo K., Casas E.C. et al. // *Arch Bronconeumol*. 2020. — Vol. 56, No.7. — P. 446-454. doi: 10.1016/j.arbr.2019.11.013. PMID: 35373756.
24. Хаирова, Я.Р. Опортунистические инфекции при ВИЧ-инфекции / Я.Р. Хаирова [и др.] // *Вестник ПензГУ*. — 2021. — № 2 (34). — С. 69-71.
25. Кравченко, А.В. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19) / А.В. Кравченко [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2021. — Т. 4. — С. 20—24.
26. Giacomelli A. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study / Pezzati L., Conti F., Bernacchia D. et al. // *Clin Infect Dis*. 2020. — Vol. 28, No.15. — P. 889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
27. Alom S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / Alom S., Harky A. // *HIV Medicine*. 2020. — Vol. 21, No. 9. — P. 567-577. DOI: 10.1111/hiv.12911.
28. Новак, К.Е. Оптимизация профилактики развития мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусных препаратов / К.Е. Новак [и др.] // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2020. — №. 3 (119). — С. 47—51.
29. Bruzzese V. The paradoxical effect of IL-6 and implications for the use of Tocilizumab in Covid-19 patients / Lazzarino A. I. // *Medical Hypotheses*. 2020. — Vol. 144. — P. 110-284.
30. Cooper T. J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / Woodward B.L., Alom S., Harky A. // *HIV medicine*. 2020. — Vol. 21, No. 9. — P. 567-577.

References

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report — 51; 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
- Burceva, E.I. Osobennosti cirkulyacii vzbuditelej ORVI na fone poyavleniya i shirokogo rasprostraneniya SARS-CoV-2 v 2018—2021 gody / E.I. Burceva, L.V. Kolobuhina, O.L. Voronina [i dr.] // *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. — 2022. — Т.21, №4. — С.16-26. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
- Akimkin, V.G. Covid-19 v Rossii: epidemiologiya i molekulyarno-geneticheskij monitoring / V.G. Akimkin, T.A. Semenenko, A.A. Ugleva [i dr.] // *Zhurnal Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. — 2022.- Т.77, № 4. — С. 254-260.
- Gorelov, A.V. Evolyuciya kliniko-patogeneticheskikh osobennostej koronavirusnoj infekcii COVID-19 / A.V. Gorelov, A.A. Ploskireva, A.D. Muzyka // *RMZH. Medicinskoe obozrenie*. -2022. -Т.6, №11. — С.626-634. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634
- Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) Versiya 17 (14.12.2022). — М.: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022.
- Gusev, D.A. Opyt raboty klinicheskoy infekcionnoj bol'nicy im. SP Botkina v usloviyah pandemii novoj koronavirusnoj infekcii / D.A. Gusev, I.P. Fedunyak, YU.A. Vasil'eva [i dr.] // *Zhurnal infektologii*. — 2022. — Т. 14, №. 3. — С. 21-24.
- Guan W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. // *N Engl J Med*. 2020. — Vol.382. P.1708—1720.
- Akimkin, V.G. COVID-19: evolyuciya pandemii v Rossii. Soobshchenie I: proyavleniya epidemicheskogo processa COVID-19 / V.G. Akimkin, A.YU. Popova, A.A. Ploskireva [i dr.] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. — 2022. — Т.99, №3. — С. 269—286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
- Zheng Z. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis / Peng F., Xu B., Zhao J. et al. // *J Infect*. 2020. — Vol.81, No.2. — P.16—25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospec-

- tive cohort study / Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. // *Lancet*. 2020. — Vol.28, No.395. — P.1054-1062.
11. Vyortkin, A.L. Komorbidnye zaboлевaniya i struktura letal'nosti bol'nyh s novoy koronavirusnoj infekciej / A.L. Vertkin, A.R. Askarov, O.V. Zajrat'yanc [i dr.] // *Lechashchij Vrach*. — 2022. — T.7-8, №25. — S.10-13. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001
 12. Williamson E.J. Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients / Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S. et al. // *Nature*. 2020. — Vol.584. — P.430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4;
 13. Mahil S.K. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis — insights from a global registry — based study / Dand N., Mason K.J., Mason K.J. et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. — Vol.147, No.1. — P.60–71. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.007;
 14. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) // *China CDC Wkly*. 2020. — Vol.2 — P.113–122.
 15. Molochkov, A.V. Komorbidnye zabolevaniya i prognozirovanie iskhoda COVID-19: rezul'taty nablyudeniya 13 585 bol'nyh, nahodivshih'sya na stacionarnom lechenii v bol'nichah Moskovskoj oblasti / A.V. Molochkov, D.E. Karateev, E.YU. Ogneva [i dr.] // *Al'manah klinicheskoy mediciny*. — 2020. — T.48. — S.1–10. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
 16. Laurence J. Why aren't people living with HIV at higher risk for developing severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)? / J. Laurence // *AIDS Patient Care STDS*. 2020. - Vol.34. — P. 247–248.
 17. Belyakov, N.A. Epidemiologiya i techenie infekcionnyh zabolevanij na fone pandemii COVID-19. Soobshchenie 1. VICH-infekciya, hronicheskij gepatit S i tuberkulez / N.A. Belyakov, E.V. Boeva, Z.M. Zagdyn [i dr.] // *Infekciya i immunitet*. — 2022. — T.12, № 4. — С. 639–650. DOI: 10.15789/2220-7619-EAC-1958.
 18. Mondri A. COVID-19 in people living with HIV: clinical implications of dynamics of the immune response to SARS-CoV-2 / Cimini E., Colavita F., Cicalini S. et al. // *Journal of medical virology*. 2021. — Vol. 93, No. 3. — P. 1796-1804.
 19. Belyakov, N.A. Pandemiya COVID-19 i ee vliyanie na techenie drugih infekcij na Severo-Zapade Rossii / N.A. Belyakov, E.V. Boeva, O.E. Simakina [i dr.] // *VICH-infekciya i immunosupressii*. — 2022. — T. 14, №. 1. — S. 7-24.
 20. Sigel K. Covid-19 and people with HIV infection: outcomes for hospitalized patients in New York City / Swartz T., Golden E., Paranjpe I. et al. // *Clinical Infectious Diseases*. 2020. — Vol.31, No.11. — P. 2933-2938.
 21. Stepanova, E.V. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19) u bol'nyh s VICH-infekciej / E.V. Stepanova, O.N. Leonova, A.S. Shelomov [i dr.] // *Zhurnal infektologii*. — 2021. — T. 13, №. 2. — S. 61-69.
 22. VICH-infekciya. Informacionnyj byulleten' global'naya statistika po VICH. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka, FBUN CNIIE FNM CPB SPID. Moskva. 2021.
 23. Letang E. Tuberculosis-HIV Co-Infection: Progress and Challenges After Two Decades of Global Antiretroviral Treatment Roll-Out / Ellis J., Naidoo K., Casas E.C. et al. // *Arch Bronconeumol*. 2020. — Vol. 56, No.7. — P. 446-454. doi: 10.1016/j.arbr.2019.11.013. PMID: 35373756.
 24. Hairnova, YA.R. Opportunistic infekcii pri VICH-infekcii / YA.R. Hairnova, I.M. Skorodelova, M.V. Nikol'skaya [i dr.] // *Vestnik PenzGU*. 2021. №2 (34) — S. 69-71.
 25. Kravchenko, A.V. Klinicheskoe techenie i podhody k terapii bol'nyh sochetannoj infekciej (VICH-infekciya i COVID-19) / A.V. Kravchenko, U.A. Kuimova, V.G. Kanestri [i dr.] // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2021. — T. 4. — S. 20-24.
 26. Giacomelli A. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study / Pezzati L., Conti F., Bernacchia D. et. al. // *Clin Infect Dis*. 2020. — Vol. 28, No.15. — P. 889-890. doi: 10.1093/cid/ciaa330. PMID: 32215618; PMCID: PMC7184514.
 27. Alom S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / Alom S., Harky A. // *HIV Medicine*. 2020. — Vol. 21, No. 9. — P. 567- 577. DOI: 10.1111/hiv.12911.
 28. Novak, K.E. Optimizaciya profilaktiki razvitiya mutacij lekarstvennoj ustojchivosti VICH-1 u pacientov s virusologicheskoy neeffektivnost'yu antiretrovirusnyh preparatov / K.E. Novak, O.A. Nikiforova, T. Ingabire [i dr.] // *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. YAroslava Mudrogo*. 2020. — №. 3 (119). — S. 47-51.
 29. Bruzzese V. The paradoxical effect of IL-6 and implications for the use of Tocilizumab in Covid-19 patients / Lazzarino A. I. // *Medical Hypotheses*. 2020. — Vol. 144. — P. 110-284.
 30. Cooper T. J. Coronavirus disease 2019 (COVID 19) outcomes in HIV/AIDS patients: a systematic review / Woodward B.L., Alom S., Harky A. // *HIV medicine*. 2020. — Vol. 21, No. 9. — P. 567-577.

Авторский коллектив:

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

Мекаева Наталья Васильевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)717-50-79, e-mail: natasha_kozmovsk@mail.ru

Архипова Лидия Ивановна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-50-79, e-mail: Arkhipova_li@mail.ru;

Федуняк Иван Павлович — заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)409-79-97, e-mail: gib30f@mail.ru

Пшенай-Северин Елена Дмитриевна — лаборант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-962-719-22-92, e-mail: e.pshenay@mail.ru

Басина Валентина Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-777-65-41, e-mail: v.basina@mail.ru

Андреева Ирина Владимировна — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; врач-инфекционист; тел.: +7-999-211-98-05, e-mail: ikrines@bk.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая лабораторией вирусных гепатитов 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-grmu@mail.ru

Погромская Маргарита Николаевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)717-48-24, e-mail: margorogr@ya.ru



ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ ДОВЕРИЯ К ВАКЦИНАЦИИ У ПРИОРИТЕТНЫХ КОНТИНГЕНТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ (СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Е.А. Будникова¹, О.И. Кубарь², О.В. Иозефович³, С.М. Харит³

¹Детская городская поликлиника № 68, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The study of the formation processes and signs of the likelihood of vaccination in priority contingents in various epidemic diseases (sociological research)

E.A. Budnikova¹, O.I. Kubar², O.V. Iozefovich³, S.M. Kharit³

¹Children's City Polyclinic № 68, Saint-Petersburg, Russia

²Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: определить структуру отношения к вакцинации управляемыми инфекциями ключевых контингентов в условиях эпидемического кризиса.

Материалы и методы: был использован метод социологического опроса медицинских работников и вакцинируемых в различные по эпидемическому статусу периоды: 2019 г. – предпандемический период и 2020 г. – период пандемии COVID-19. Социологический опрос проведен в 2019 г. у 212 медицинских работников (130 врачей и 82 медицинских сестры) и среди 229 медицинских работников в 2020 г. (143 врача и 86 медицинских сестер). Также проводился опрос родителей по анкете. В опросе участвовало 100 и 50 респондентов соответственно.

Результаты: большинство медицинских работников (74,3–88,1%) относились к вакцинации положительно. Однако 6,8% терапевтов и 9,6% медицинских сестер взрослых лечебно-профилактических учреждений выражали настороженное отношение, негативных ответов не было, в отличие от 2019 г., когда отрицательно высказались 2,2% врачей-терапевтов и 4,2% медицинских сестер взрослых лечебно-профилактических учреждений. Наибольшее число респондентов всех групп среди причин отказа от вакцинации называют «информацию о том, что прививки опасны» – от 76,6% до 88,9% в 2019 г., от 74,1% до 93,2% в 2020 г. Среди родителей положительно относились к вакцинации всего лишь 34%, отрицательно 12%.

Выводы: Необходимо принять оперативные меры по повышению приверженности к вакцинации основных социальных групп, оказывающих определяющее влияние на отношение и эффект вакцинации.

Ключевые слова: отношение к вакцинации, социологический опрос, медицинские работники.

Abstract

The purpose of the study: to determine the development of vaccination against infections associated with contingents in an epidemic crisis.

Materials and methods: the method of a sociological survey of future workers and those vaccinated in different epidemic status periods was used: 2019 – the pre-pandemic period and 2020 – the period of the COVID-19 pandemic. A sociological survey was conducted in 2019 among 212 medical workers (130 doctors and 82 nurses) and among 229 medical workers in 2020 (143 doctors and 86 nurses). Parents were also interviewed using a questionnaire. 100 and 50 respondents took part in the survey, respectively.

Results: a large number of pregnant workers – 74.3–88.1% are positive about vaccination. However, 6.8% of therapists and 9.6% of nurses of adult health facilities express a wary attitude, there were no negative reactions, unlike in 2019, when the severity of 2.2% of general practitioners and 4.2% of nurses of adult health facilities was negative. The largest number of respondents of all groups among the reasons for refusing to vaccinate is called "information that vaccinations are dangerous" from 76.6% to 88.9% in 2019, from 74.1% to 93.2% in 2020. Among parents, only 34% had a positive attitude towards vaccination, 12% negatively.

Conclusions: It is necessary to take prompt measures to increase adherence to vaccination of the main social groups that have a decisive influence on the attitude and effect of vaccination.

Key words: attitude to vaccination, sociological survey, medical workers.

Введение

Актуальность вопроса приверженности гражданского общества к вакцинации в кризисной ситуации здравоохранения, обусловленной пандемией COVID-19, приобретает поистине приоритетное значение и требует всестороннего исследования базисных характеристик процесса формирования доверия. Общеизвестными и достоверными факторами, влияющими на процесс создания положительного имиджа вакцинации, является безусловное соблюдение целого комплекса условий. К доминирующим в ряду непереносимых факторов, обеспечивающих принятие вакцинации профессиональным сообществом медиков и гражданским обществом, следует отнести следующие:

- целесообразность вакцинации, обусловленная конкретной эпидемической ситуацией и бременем инфекции;
- полнота и целостность научных разработок, доказывающих безопасность и эффективность вакцин;
- качество вакцин (свойства и состав), условия производства, государственный контроль за качеством;
- доступность вакцинации и справедливость при распределении вакцин;
- наличие адекватной системы безопасного проведения вакцинации и мониторинга процесса; осложнений и побочных явлений;
- соблюдение принципа добровольности и наличие выбора;
- открытость и объективность информации о вакцинах, их безопасности и эффективности, сопоставление пользы и вреда.

Представленные выше аргументы составляют классический алгоритм приверженности к вакцинации, однако существующая практика общественного здравоохранения в повседневной жизни сталкивается с конкретными явлениями противодействия вакцинопрофилактики, понимание и изучение которых необходимо для обеспечения аргументированной стратегии действий.

Реальная картина отношения к вакцинации в условиях докризисной эпидемической ситуации во многом обеспечивается приверженностью 2 ключевых контингентов процесса вакцинопрофилактики. К ним следует отнести, с одной стороны, медицинское сообщество, и с другой стороны — основной контингент, подлежащих вакцинации лиц, представленных в плане принятия решений, родителями вакцинируемых детей и взрослыми, подлежащими вакцинации.

Ранее в своих работах мы отмечали, что в последние годы увеличивается число отказов родителей от вакцинации своих детей, в том числе против управляемых инфекций, включенных в на-

циональный календарь прививок. Установлено, что причина данного негативного явления заключается в снижении уровня доверия медработников и родителей к профилактическим прививкам [1]. Особое беспокойство вызывает тот факт, что данное явление носит глобальный характер и проявляется даже при вакцинации против инфекций, подлежащих ликвидации в рамках программ ВОЗ. Еще недавно существовавшее эпидемическое благополучие, отсутствие внимания к проблеме инфекций в средствах массовой информации были удобной площадкой для скепсиса и пренебрежения к имеющим место рискам и адекватному формированию социальной, профессиональной и персональной ответственности за здоровье каждого человека и общества в целом. В условиях отсутствия эпидемий и кризиса систем здравоохранения, достигнутых благодаря соблюдению программ иммунизации, для некоторых родителей, принимающих решение о вакцинации ребенка, предполагаемый риск потенциальных последствий вакцинации приобретал большее значение, чем само заболевание, даже несмотря на то, что любая инфекция может стать причиной инвалидности или смерти там, где программы вакцинации не доступны для каждого ребенка [2].

Существенное значение также имеет уровень знаний медицинских работников об управляемых инфекциях, профиле безопасности вакцин, что определяет их отношение к вакцинации и те рекомендации, которые они дают вакцинируемым. Дефицит доверия к вакцинации во многом является порождением антивакцинального лобби и одновременно сам по себе служит почвой для укрепления позиций противников вакцинации. Последние в своей антиагитации используют не только медицинские аргументы, но также нравственные и нормативные доводы.

Так, право пациента на отказ от вакцинации, с одной стороны, является общепризнанной этической-гуманистической ценностью и правовой нормой, соответствующей общепризнанным международным и национальным стандартам. С другой стороны, применение этой нормы при вакцинопрофилактике реально способствует тому, что отказавшиеся от вакцинации без объективных на то причин лица попадают в ситуацию повышенного риска для собственного здоровья и эпидемического благополучия. В связи с этим педиатры, специалисты по инфекционным заболеваниям и эксперты в области общественного здравоохранения задаются вопросом, почему и как «самое лучшее достижение общественного здоровья» стало медицинской процедурой, которая пугает родителей во всем мире. Многие родители ищут законный способ избежать вакцинации своих детей. Одной из наиболее распространенных причин освобождения

дения являются медицинские причины, за которыми следуют религиозные, социальные и философские причины (личная вера, возражение против совести). По сути чисто медицинский вопрос стал «яблоком раздора» среди верующих людей [3]. Все это побудило Русскую православную церковь опубликовать мнение по теме вакцинации, недвусмысленно утверждающее, что вакцинация является необходимой современной мерой профилактики инфекционных заболеваний, отказ от которой может привести к серьезным последствиям. Русская православная церковь осудила также пропаганду антивакцинации и запретила распространение антивакцинальной литературы (аудио- и видеоматериалов) в монастырях и храмах [4].

Все вышесказанное свидетельствует, что в современном обществе в допандемический период не был со всей очевидностью сформирован взгляд на вакцинацию как на фактор гарантии здоровья, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Подобная практика, безусловно, заслуживает специального внимания в условиях пандемии, когда феномен доверия к вакцинации и поддержки ее всеми слоями общества приобретает критическое значение.

Цель исследования – определить структуру отношения к специфической профилактике управляемых инфекций ключевых контингентов в условиях эпидемического кризиса.

Для достижения названной цели было предусмотрено рассмотрение и решение следующих задач:

- сравнительное изучение состояния приверженности к вакцинации у медицинских работников и населения в предэпидемический период (ретроспективные данные 2019 г.) и эпидемический период (2020 г.);
- определение прогностического значения данных ретроспективного опроса (2019 г.);
- определение способности и возможности повышения доверия к вакцинации в эпидемический период.

Материалы и методы исследования

В работе использован метод социологического опроса на предмет отношения к вакцинации медицинских работников и категорий населения (вакцинируемых) в различные по эпидемическому статусу периоды: 2019 г. – предпандемический период (ретроспективные данные) и 2020 г. – период пандемии COVID-19 (актуальные данные). Анкеты, выясняющие отношение медработников к вакцинации, в оба периода были предоставлены благотворительным фондом Ростроповича – Вишневской «Во имя здоровья и будущего детей». Анкета анонимная, содержала 14 вопросов, в основном закрытых.

Социологический опрос проведен в 2019 г. у 212 медицинских работников (130 врачей и 82 медицинских сестры) и в 2020 г. среди 229 медицинских работников (143 врача и 86 медицинских сестер). Исследование проводилось среди медицинских работников детских и взрослых лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Санкт-Петербурга.

Для сопоставления мнения медработников и родителей детей, подлежащих вакцинации, проводился опрос родителей по анкете, также предоставленной благотворительным фондом Ростроповича – Вишневской «Во имя здоровья и будущего детей», выясняющей их отношение к вакцинации. Анкета состояла из 9 вопросов, также в основном закрытых. В опросе участвовало 100 респондентов в 2019 г. и 50 – в 2020 г. Статистическая обработка результатов проводилась на основе метода системного анализа с использованием пакета программ для расчета непараметрических критериев (критериев χ^2 Пирсона, Фишера).

Результаты исследования и их обсуждение

Ведущим интегральным показателем, который был установлен на основе социологического опроса медицинских работников в 2020 г., стало определение у респондентов их отношения к вакцинации в целом (табл. 1)

Таблица 1

Отношение медицинских работников к вакцинации в 2019 и 2020 гг. (в %)

Показатель	Детские ЛПУ				Взрослые ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Положительное	87,5	88,1	91,5	81,8	86,7	79,6	68,1	74,3
Нейтральное	10,0	8,3	5,7	14,5	10,0	13,6	17,1	16,1
Настороженное	2,5	3,6	2,8	3,7	1,1	6,8	10,6	9,6
Отрицательное	0,0	0,0	0,0	0,0	2,2	0,0	4,2	0,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Анализ ответов медицинских работников на вопрос об отношении к вакцинации показал, что большинство респондентов (74,3 – 88,1%) относятся к вакцинации положительно. Однако 6,8% терапевтов и 9,6% медицинских сестёр взрослых ЛПУ выражают настороженное отношение, негативных ответов не было, в отличие от 2019 г., когда отрицательно высказались 2,2% врачей-терапевтов и 4,2% медицинских сестер взрослых ЛПУ. Обращает внимание различие в настороженном отношении между врачами-терапевтами (6,8% – 4 из 59) и врачами-педиатрами (3,6% – 3 из 84), хотя достоверной разницы не было (χ^2 , $p>0,05$), а также между медицинскими сестрами взрослых ЛПУ (9,6%) и детских ЛПУ (3,7%). При сравнении с ответами респондентов на этот же вопрос в 2019 г. видно, что в 2020 г. у всех респондентов повысилось, хотя и ненамного, настороженность относительно к вакцинации (2019 г.: педиатры – 2,5%; терапевты – 2,8%; медсестры детских ЛПУ – 1,1%), за исключением медицинских сестер взрослых ЛПУ (2019 – 10,6%) (χ^2 , $p>0,05$).

В плане развития вакцинальной практики в РФ и особенно в условиях экстренной разработки вакцин в пандемический период важным является уровень доверия медицинского сообщества страны к отечественным разработкам (особенно это касается вакцин против новой коронавирусной инфекции). В связи с этим в анкету был включен соответствующий вопрос. Результаты представлены в таблице 2.

По данным таблицы 2 можно констатировать довольно низкое доверие к новым вакцинам, высказанное респондентами, – колебание положительных высказываний от 49,2% у медицинских сестер детских поликлиник до 64,5% у медицинских сестер поликлиник для взрослых.

У педиатров и терапевтов этот показатель 51,2% и 52,5% соответственно, т.е. только около половины врачей положительно относятся к новым вакцинам. Достаточно высок процент настороженного отношения: от 25,4% у медицинских сестер детских поликлиник до 22,1% у врачей-терапевтов. Ответы в 2019 г. давали более высокие показатели

положительного отношения у медработников детских ЛПУ: так, у педиатров он составил 70,0% (28 из 40) и 51,2% (43 из 84) – в 2020 г., т.е. достоверно снизился показатель положительного отношения врачей педиатров к новым вакцинам ($p < 0,05$). Не было достоверных различий между частотой положительного отношения к вакцинации у медсестер детских поликлиник в 2019 г. (24 из 35) и в 2020 г. (27 из 55) (χ^2 , $p>0,05$). Не изменилось отношение показателей доверия у сотрудников взрослых ЛПУ: у врачей-терапевтов с 48,9% (44 из 90) в 2019 г. до 52,5% (31 из 59) в 2020 г. ($p>0,05$), у медицинских сестер 59,6% (28 из 47) и 64,5% (20 из 31) соответственно ($p>0,05$). Настораживает, как и в ответах на предыдущий вопрос, достаточное число нейтрально относящихся к вакцинопрофилактике и новым вакцинам, что не должно быть присуще медикам.

Оба представленных выше в таблицах 1 и 2 фактора доверия медицинских работников (общее отношение к вакцинации и доверие к отечественным препаратам) служат поистине пусковым механизмом в плане влияния на близкий (доверительный) круг лиц, подлежащих вакцинации (табл. 3). Отношение медицинских работников к вакцинации ярко характеризуют их рекомендации по иммунизации близким людям, так как это личный совет, а не выполнение должностных обязанностей. Поэтому в анкету был задан вопрос: «Рекомендуете ли Вы вакцинацию друзьям и знакомым?».

Как видно из таблицы 3, рекомендуют вакцинацию 90,5% педиатров и 79,7% терапевтов, что при сравнении с показателями 2019 г. демонстрирует снижение числа рекомендующих: 92,5% (40 из 37) и 85,6% (76 из 84) соответственно (нет достоверных различий, $p>0,05$). Более заметное снижение рекомендаций наблюдается у медицинских сестер детских ЛПУ: 2019 г. – 91,4% (32 из 35), а в 2020 г. 80,0% (44 из 55), еще более резкое изменение показателя демонстрируют медицинские сестры взрослых ЛПУ: 76,6% (36 из 47) и 54,8% (17 из 31) соответственно (различия достоверны, $p < 0,05$).

Таблица 2

Отношение медицинских работников к новым отечественным вакцинам в 2019 и 2020 гг.

Показатель	Детские ЛПУ				Взрослые ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Положительное	70,0	51,2	68,5	49,2	48,9	52,5	59,6	64,5
Нейтральное	20,0	41,7	20,0	25,4	24,4	25,4	27,6	22,5
Настороженное	7,0	7,1	11,5	25,4	24,4	22,1	12,8	13,0
Отрицательное	3,0	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 3

Рекомендации, которые дают медицинские работники своим друзьям и знакомым относительно проведения вакцинации в 2019 и 2020 гг. (в %)

Показатель	Детские ЛПУ				Взрослые ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Положительное	92,5	90,5	91,4	80,0	85,6	79,7	76,6	54,8
Не всегда	5,0	8,3	8,6	20,0	14,4	20,3	23,4	35,4
Нет, не рекомендуют	2,5	1,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	9,8
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Очевидно, что характер рекомендаций (вакцинировать/не вакцинировать) напрямую зависит от осведомленности медицинских работников о переносимости и безопасности вакцин. Соответствующие вопросы были включены в анкету и нашли отражение в таблицах 4 и 5.

В аспекте задач данного исследования принципиальное значение имеет определение отношения ме-

дицинских работников к актуальным инфекциям, что нашло отражение в вопросе об отношении к вакцинации против пневмококковой инфекции. Ключевое значение имеет знание о возможных рисках в случае заражения пневмококковой инфекцией. В связи с этим анкета включала вопрос: «Знают ли медработники, что пневмококковая инфекция может быть причиной менингита, пневмонии, отита?» (табл. 6)

Таблица 4

Знания медработников о проявлениях, которыми в норме сопровождается вакцинация, 2020 г. (на 100 ответивших)

Показатель	Детские ЛПУ		Взрослые ЛПУ	
	Врачи-педиатры	Медицинские сестры детских поликлиник	Врачи-терапевты	Медицинские сестры взрослых поликлиник
Повышение температуры	97,6	92,7	94,9	100,0
Боль и отек в месте укола	59,5	63,6	57,6	77,4
Аутизм	0,0	0,0	0,0	6,4
Судороги	3,6	1,8	0,0	6,4

Таблица 5

Знания медработников о том, после применения какой вакцины отмечается меньшее количество осложнений, 2020 г. (на 100 ответивших) (может быть 2 ответа – пентаксим и/или инфанрикс)

Показатель	Детские ЛПУ		Взрослые ЛПУ	
	Врачи-педиатры	Медицинские сестры детских поликлиник	Врачи-терапевты	Медицинские сестры взрослых поликлиник
АКДС	5,9	5,4	11,8	12,9
Пентаксим	57,1	63,6	16,9	25,8
Инфанрикс	29,8	23,6	5,1	3,2
Разницы нет	32,1	27,3	66,1	58,1

Таблица 6

Представления медработников об осложнениях, вызываемых пневмококковой инфекцией, 2019 и 2020 гг. (на 100 ответивших)

Показатель	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Менингит	80,4	70,3	62,4	51,8	68,1	55,2	7,3	25,6
Пневмония	95,1	96,2	84,7	78,1	80,3	83,4	70,4	80,2
Отит	68,2	58,5	30,2	49,3	57,6	25,7	15,8	9,4

В целом, оценивая результаты таблицы 6, видно, что информированность врачей за такой непродолжительный период времени (2019–2020 гг.) по конкретной пневмококковой инфекции резко снизилась (возможно, это связано с запретом визитов представителей фармацевтических фирм (они до пандемии чаще бывали в ЛПУ, и эффективность их информации надо признать весьма высокой по сравнению с лекциями на врачебно-сестринских конференциях).

Обращает на себя внимание информированность о клинических проявлениях пневмококковой инфекции среди специалистов детского и взрослого звена. Например, медицинские сестры взрослых поликлиник знают о пневмококковом менингите хуже (3 из 47), чем медицинские сестры детских учреждений (22 из 35) ($p < 0.01$)

То, каким образом существующий спектр и уровень приверженности медиков сказывается на истинных показателях вакцинации против актуальных инфекций, к каковым относится пневмококковая инфекция в условиях существования эффективных вакцин (полисахаридная 23-валентная вакцина и конъюгированная 13-валентная), можно проследить на следующем конкретном факте. По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция (ПИ) признается самой опасной из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой болезней и до внедрения универсальной вакцинации ежегодно приводила к смерти 1,6 млн человек, из которых от 0,7

до 1 млн — дети, что составляет 40% смертности детей первых 5 лет жизни [5].

Примером доверия к вакцинации или его отсутствия является отношение к вакцинации против пневмококковой инфекции близких родственников медиков (табл. 7).

Результаты таблицы 7 свидетельствуют, что респонденты избирательно относятся к вакцинам, и в ответах на конкретный вопрос о вакцине против пневмококковой инфекции дали больше положительных ответов по сравнению с высказываниями об отношении к вакцинации вообще. Если сравнить показатели с 2019 г., то ясно видно увеличение у всех респондентов положительных ответов. Отчетливо прослеживается данная тенденция среди медицинских сестер взрослой (12 из 47 в 2019 г., 19 из 31 в 2020 г.) и детской сети (13 из 35 в 2019 г., 40 из 55 в 2020 г.) ($p < 0,01$).

Помимо самого фактора отношения к вакцинации медицинских работников и их личной убежденности, важным для достижения доверия вакцинируемых имеет форма подачи информации, ее убедительность и достоверность. Источники получения информации медицинскими работниками представлены в таблице 8.

Данные, приведенные в таблице 8, дают основание сделать вывод о том, что уменьшилась значительно в процентном отношении информированность за счет представителей фармацевтических компаний, особенно это имеет значение для врачей (χ^2 ,

Таблица 7

Ответы респондентов о вакцинировании против пневмококковой инфекции своих детей и внуков, 2019 и 2020 гг. (в %)

Показатель	Детские ЛПУ				ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Да	60,0	63,1	37,1	72,7	47,8	49,1	25,5	61,3
Нет	40,0	36,9	62,9	27,3	52,2	50,9	74,5	38,7
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 8

Источники получения информации о вакцинопрофилактике по ответам медицинских работников, 2019 и 2020 гг. (на 100 ответивших)

Показатель	Детские ЛПУ				Взрослые ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Курсы повышения квалификации	70,0	66,7	85,7	85,4	62,2	72,8	68,1	77,4
Интернет	22,5	35,7	20,0	18,2	44,4	50,8	42,5	54,8
Представители фармацевтических компаний	42,5	7,6	28,5	12,4	18,8	6,7	6,4	9,6

$p < 0,01$). Также обращает на себя внимание постепенное увеличение по сравнению с предыдущим опросом пользование Интернетом как источником получения знаний. Курсы квалификации остались в приоритете, что имеет важное логистическое значение.

Принципиальным в плане улучшения потенциальных показателей вакцинации может служить понимание причин отказов с точки зрения медицинских работников (табл. 9).

Из таблицы 9 видно, что наибольшее число респондентов всех групп среди причин называют «Информация о том, что прививки опасны». Интересны изменения, произошедшие в оценке врачами такой причины, как религиозные верования. По сравнению с предыдущим опросом, число респондентов, назвавших эту причину отказа от вакцинации, снизилось незначительно у педиатров (с 30,8% в 2019 г. до 29,7% в 2020 г.) и медицинских сестер детских ЛПУ (31,4% и 25,4% соответственно) и значительно повысилась у медработников взрослых ЛПУ: у терапевтов с 13,3% (12 из 90) в 2019 г. до 47,4% (28 из 59) в 2020 г. (χ^2 , $p < 0,01$), а у медицинских сестер с 14,9% до 22,6% соответственно ($p > 0,05$). Близкие по смыслу причины «Прививки неэффективны» и «В прививках нет необходимости» в сумме составляют очень большой процент: в 2019 г. — 42,5% педиатров и 28,9% терапевтов; в 2020 г. — 41,6% и 33,9% соответственно.

Второй блок социального опроса составляли данные анкетирования родителей детей, подлежащих вакцинации. Им задавались вопросы как они относятся к вакцинации и к новым отечественным вакцинам (рис. 1).

Как свидетельствуют данные рисунка 1, имеет место очень низкий показатель положительного отношения к вакцинам — только чуть более трети респондентов высказались положительно, отношение к новым отечественным вакцинам почти в 3 раза ниже, чем показатель положительного отношения к вакцинации вообще. Высок показатель нейтрального отношения к отечественным вакци-

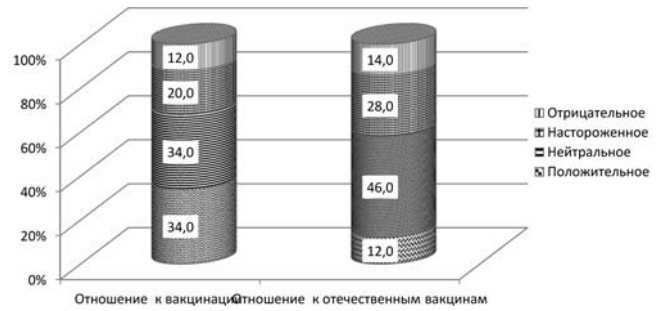


Рис. 1. Отношение родителей к вакцинации и к новым отечественным вакцинам, 2020 г. (в %)

нам, а вообще к вакцинации нейтрально относятся столько же респондентов, сколько придерживаются положительного мнения. Отрицательное отношение к вакцинации высказали 12,0% опрошенных, а к отечественным вакцинам — 14,0%.

Прямым следствием отношения родителей к вакцинации является характер рекомендаций по отношению к вакцинации, которые они дают своим друзьям и знакомым (рис. 2).

Из данных рисунка 2 видно, что 38,0% родителей рекомендуют делать прививки своим друзьям и знакомым, 16,0% не рекомендуют и 46,0% реко-

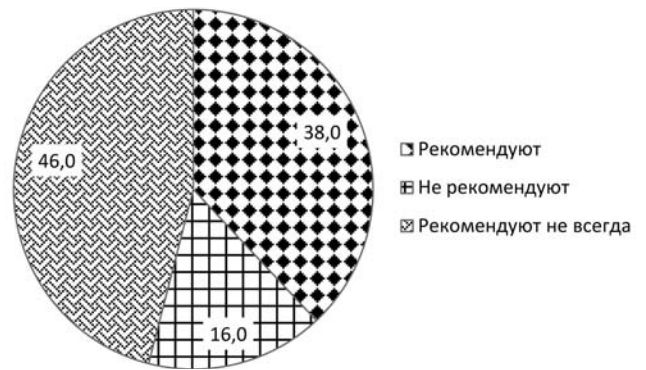


Рис. 2. Удельный вес родителей, (не) рекомендующих делать прививки своим друзьям и знакомым (в %)

Таблица 9

Причины отказов от вакцинации, по мнению медицинских работников, 2019 и 2020 г. (на 100 ответивших)

Показатель	Детские ЛПУ				Взрослые ЛПУ			
	Врачи-педиатры		Медицинские сестры детских поликлиник		Врачи-терапевты		Медицинские сестры взрослых поликлиник	
	2019 (40)	2020 (84)	2019 (35)	2020 (55)	2019 (90)	2020 (59)	2019 (47)	2020 (31)
Религиозные верования	30,8	29,7	31,4	25,4	13,3	47,4	14,9	22,6
Информация о том, что прививки опасны	85,0	79,8	85,7	92,7	88,9	93,2	76,6	74,1
Прививки неэффективны	18,0	16,6	17,1	14,5	11,1	13,5	14,9	9,6
Слишком много прививок	15,0	48,8	22,8	10,9	13,3	8,4	34,1	32,2
В прививках нет необходимости	25,0	25,1	34,3	21,8	17,8	20,3	10,6	9,6

мендуют не всегда. В то же время 80,0% респондентов вакцинируют против пневмококковой инфекции своих детей и внуков.

Также было проведено анкетирование, выясняющее знание родителей о вакцинации. Ответы на вопросы «Знают ли родители, чем сопровождается вакцинация?» и «Знают ли родители, что пневмококковая инфекция может быть причиной: менингита, пневмонии и отита?», «Знают ли родители, после применения какой прививки отмечается меньшее количество осложнений?» приведены в таблицах 10 – 12.

Таблица 10

Мнение родителей о том, чем в норме сопровождается вакцинация, 2020 г. (на 100 ответивших)

Проявления	Родители
Повышение температуры	88,0
Боль и отек в месте укола	10,0
Аутизм	0,0
Судороги	2,0
Ничего об этом не знают	18,0

Таблица 11

Информированность родителей об осложнениях при пневмококковой инфекции, 2019 и 2020 гг. (на 100 ответивших)

Осложнения после пневмококковой инфекции	Родители		
	2019	2020	
		Из 50 родителей	Из 32, которые что-то про пневмококк знают
Менингит	53%	40%	62,5%
Пневмония	72%	60%	93%
Отит	25%	32%	50%
Ничего об этом не знают	0	28%	—

Таблица 12

Информированность родителей об осложнениях ряда вакцин (какая вакцина имеет меньшее количество осложнений)

Показатель	Родители	
Всего	50	
АКДС	0	0
Пентаксим	21	42%
Инфанрикс	3	6%
Разницы нет	26	52%

Таблица 13

Источники информации о вакцинопрофилактике для родителей

Показатель	Родители	
Всего	50	
Интернет	39	78%
Врачи и медсестры	10	20%
Другое (друзья)	1	2%

Отрадно, что ни один респондент не назвал среди явлений, сопровождающих вакцинацию, аутизм. Напомним, что 6,4% медицинских сестер взрослых ЛПУ назвали это состояние среди осложнений вакцинации, 18,0% родителей не знают о побочных явлениях при вакцинации.

Чаще всего черпают информацию о вакцинации родители из Интернета – 78,0%, что, разумеется, не может способствовать положительному отношению к вакцинации. Только 20,0% родителей узнают информацию о вакцинации от врачей и медицинских сестер, что недопустимо низко (табл. 13)

В качестве важного показателя следует рассматривать спектр причин отказов родителей от вакцинации, который представлен в таблице 14 (2020 г. в сравнении с 2019 г.).

Таблица 14

Причины отказов от вакцинации, по мнению родителей 2019 и 2020 гг. (на 100 ответивших)

Причины	2019	2020
Религиозные верования	6,2	16,1
Информация о том, что прививки опасны/врачи плохо объясняют	44,5	78,4
Прививки неэффективны	16,7	32,6
Слишком много прививок	18,2	20,1
В прививках нет необходимости	16,3	8,9

Самый большой процент, как следует из таблицы 14, респонденты отвели причине, напрямую касающейся врачей, – это ответ «Информация о том, что прививки опасны и что врачи плохо объясняют пользу прививок». Резко увеличился показатель, связанный с религиозными верованиями ($p < 0,05$). Близки ответы «Прививки неэффективны» и «В прививках нет необходимости», в сумме они дают очень высокий процент, свыше трети родителей имеют такое мнение.

Заключение

В связи с пониманием ведущей роли вакцинации в вопросе контроля инфекционной заболеваемости

мости, снижения риска тяжелого течения болезни и сохранения здоровья и жизни детского и взрослого населения, необходимо принять оперативные меры по повышению приверженности к вакцинации у основных социальных групп, оказывающих определяющее влияние на отношение и эффект вакцинации. К последним, прежде всего, относятся: профессиональное сообщество (медицинские работники: врачи и средний медицинский персонал; разработчики, производители и дистрибьютеры вакцин); СМИ и интернет-сообщество; сотрудники социальной службы; непосредственно участники вакцинации: взрослые вакцинируемые и родители детей, подлежащих вакцинации. Для повышения уровня доверия к проблеме вакцинопрофилактики и создания условий эпидемиологического благополучия необходимо:

1. Совершенствование уровня знаний медицинских работников в вопросах вакцинопрофилактики за счет усиления программ по иммунопрофилактике на курсах повышения квалификации.
2. Повышение коммуникативных навыков медицинских работников и служб просвещения путем повышения уровня социального и биоэтического значения формирования доверия вакцинируемых.
3. Разработка и продвижение официальных профессиональных и доступных обществу сайтов, которые будут предоставлять пользователям правдивую информацию о вакцинации и создавать широкий и надежный онлайн-ресурс.
4. Обеспечение медицинских работников и пациентов качественной печатной информацией (листовки, брошюры и т. д.), а также наглядной агитацией во всех пунктах проведения вакцинации и всех медицинских учреждениях.
5. Специальное внимание следует обратить на необходимость активного и оперативного мониторинга и контроля информации о прививках в СМИ

и в других информационных системах, проводить разоблачение ложных данных и обеспечивать смысловой — информационный ресурс правдивыми объективными материалами.

Литература

1. Будникова, Е.А. Отношение медицинских работников к вакцинопрофилактике / Е.А. Будникова, С.М. Харит, И.В. Фридман // Медицина экстремальных ситуаций. — 2019. — Т. 21, № 4. — С. 491 — 498.
2. World Health Organization. Vaccines and immunization 2022ю https://www.who.int/ru/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
3. Pelcic, G. Религиозные возражения для вакцинации или религиозные оправдания для уклонения от вакцинации: действительно ли они существуют? / G. Pelcic, S.Karacic // Медицина и организация здравоохранения. — 2020. — Т.5, № 1. — С. 58 — 78.
4. Борьба против прививок: позиция Церкви // Церковный вестник. — 2009. — № 23. — Доступен по: <http://www.patriarchia.ru/db/text/952723.html> (дата обращения 15.04.2022)].
5. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age:
6. WHO position paper — February 2019. Weekly Epidemiological Record. 2019; 94:85-104 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf?ua=1>; accessed February 2021).

References

1. Budnikova E.A., Kharit S.M., Fridman I.V. Medicina ekstremal'nyh situacij .2019;21(4): 491-498. (In Russ.)
2. World Health Organization. Vaccines and immunization 2022. https://www.who.int/ru/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1
3. Pelcic G., Karacic S. Medicina i organizaciya zdravoohraneniya. 2020;.5(1):58-78
4. Cerkovnyj vestnik. 2009; 23. (In Russ.) <http://www.patriarchia.ru/db/text/952723.html>
5. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age:
6. WHO position paper — February 2019. Weekly Epidemiological Record. 2019; 94:85-104 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf?ua=1>; accessed February 2021).

Авторский коллектив:

Будникова Екатерина Альбертовна — заведующая кабинетом вакцинопрофилактики Детской городской поликлиники № 68, врач-педиатр; тел.: 8(812)525-11-09, 8(812)242-37-51, e-mail: Budnikoffi@mail.ru

Кубарь Ольга Иосифовна — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, +931-977-3308, e-mail: okubar@list.ru

Иозефович Ольга Витальевна — научный сотрудник НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-56-59, e-mail: olia004@yandex.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель НИО вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru



ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.Ф. Новикова, Д.А. Кокорев, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Effects of antiviral therapy on reducing the risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C

A.F. Novikova, D.A. Kokorev, D.Yu. Konstantinov, L.L. Popova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние препаратов прямого противовирусного действия (софосбувир и велпатасвир) на формирование метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С с высоким риском его развития через 2 года после лечения.

Материалы и методы: было обследовано 112 пациентов с хроническим гепатитом С ($n=112$), у которых определяли риск развития метаболического синдрома по специально разработанной методике. У 58 пациентов был выявлен высокий риск развития метаболического синдрома. Данная когорта больных была разделена на 2 группы: 1-я ($n=26$) — принимавших софосбувир и велпатасвир и 2-я группа ($n=32$) — не принимавших противовирусную терапию. Пациенты периодически обследовались и наблюдались на протяжении 2 лет. На завершающем этапе наблюдения был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у больных в 2 группах сравнения.

Результаты. У больных хроническим гепатитом С с высоким риском развития метаболического синдрома на старте противовирусной терапии установлены избыточная масса тела, умеренно выраженная стадия фиброза печени (F2 по METAVIR), высокая вирусная нагрузка, повышение трансаминаз, общего холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, инсулина, глюкозы. Через 2 года после проведения этиотропной терапии у больных ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома зарегистрирована нормализация в крови показателей липидного обмена, уровней глюкозы, инсулина и снижение концентрации уровня общего тироксина.

Заключение. Этиотропная терапия препаратами прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С снижает относительный риск развития метаболического синдрома в 6,3 раза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, противовирусные препараты прямого действия, велпатасвир, софосбувир, противовирусная терапия.

Введение

Повсеместная распространенность хронического гепатита С (ХГС), вероятность развития неблагоприятных исходов, противоречивые данные

Abstract

Aim — to evaluate the effect of direct antiviral drugs (sofosbuvir and velpatasvir) on the formation of the metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C with a high risk of its development 2 years after treatment.

Materials and methods. 112 patients with HCV ($n=112$) were examined, in whom the risk of developing the metabolic syndrome was determined using a specially developed method. In 58 patients, a high risk of developing metabolic syndrome was identified. This cohort of patients was divided into two groups: group 1 ($n=26$) who took sofosbuvir and velpatasvir and group 2 ($n=32$) who did not take AVT. Patients were periodically examined and observed for 2 years. At the final stage of observation, a comparative analysis of laboratory and instrumental data was carried out in patients in two comparison groups.

Results. At the start of AVT, HCV patients with a high risk of developing metabolic syndrome were found to be overweight, moderately pronounced stage of liver fibrosis (F2 according to METAVIR), high viral load, increased transaminases, total low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic coefficient, insulin, glucose. Two years after the etiotropic therapy in HCV patients with a high risk of developing the metabolic syndrome, normalization of blood lipid metabolism, glucose, insulin levels and a decrease in the concentration of total thyroxine were registered.

Conclusion. Etiotropic therapy with direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C reduces the relative risk of developing the metabolic syndrome by 6.3 times.

Key words: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, DAA, velpatasvir, sofosbuvir, antiviral therapy.

о влиянии противовирусной терапии на гормонально-метаболические процессы продолжают определять HCV-инфекцию как одну из глобальных проблем здравоохранения [1–7].

Установлено, что инфицирование вирусом гепатита С у части пациентов при отсутствии противовирусной терапии спустя 5–10 лет способствует развитию метаболического синдрома [8–11].

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) более 20 лет занимается изучением патогенетических механизмов формирования отдаленных исходов ХГС [12–14]. Многочисленные исследования о формировании гормонально-метаболических нарушений у больных HCV-инфекцией противоречивы [15–19]. Данные о влиянии противовирусной терапии на снижение вероятности развития метаболического синдрома у больных ХГС немногочисленны. Всё вышеизложенное определило проведение настоящего исследования.

Цель исследования — оценить влияние препаратов прямого противовирусного действия (софосбувир и велпатасвир) на формирование метаболического синдрома у больных ХГС с высоким риском его развития через 2 года после лечения.

Для реализации поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

1. Дать лабораторно-инструментальную характеристику больным ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома;
2. Провести сравнительный анализ гормонально-метаболических показателей в группах больных ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома, в анамнезе получавших ПВТ, и в группе больных без этиотропного лечения через 2 года наблюдения.

Материалы и методы исследования

Данное исследование выполнено на базе кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией СамГМУ. Анализировались данные комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования больных ХГС, состоящих в реестре Областного гепатологического центра, при их амбулаторном обращении и стационарном лечении в клинике инфекционных болезней.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет с подтвержденным диагнозом ХГС с 1b и 3a генотипом, не получавшие противовирусную терапию.

В исследование не были включены больные циррозом печени, аутоиммунным и токсико-аллергическим поражением печени, острыми вирусными гепатитами, а также пациенты с микст-инфекцией (HBV, HIV, HS, CMV, EBV); пациенты с болезнями накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова), сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, системными забо-

леваниями соединительной ткани, беременностью и лактацией.

Биохимические показатели определялись при помощи анализатора «Hitachi-902» фирмы «Roch-Diagnostics», Япония. Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск).

Для установления стадии поражения паренхимы печени применялись инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости на сканере Toshiba 370 A Powervision 6000, эластографии на аппарате «FibroScan» FS 502.

Всем наблюдаемым пациентам ХГС (n=112) была проведена оценка риска развития метаболического синдрома с помощью разработанной на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией СамГМУ модели прогнозирования развития метаболического синдрома при помощи компьютерной программы: «Программа прогнозирования развития метаболического синдрома при хроническом вирусном гепатите С» [20, 21].

По результатам обследования было выделено 58 пациентов ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома.

Ввиду отсутствия финансовой возможности и личных мотивов группа (n=58) больных ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома была разделена на 2 группы:

1 группа (n=26) — пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, которые получали противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия: велпатасвир (100 мг) и софосбувир (400 мг) 1 раз в день, курсом 12 недель и достигли устойчивого вирусологического ответа через 96 недель;

2 группа (n=32) — пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, не получавшие противовирусную терапию.

Математико-статистическая обработка данных производилась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 10.0.

На начало терапии пациенты обеих групп сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, ИМТ, вирусной нагрузке РНК HCV, выраженности фиброза печени, гормонально-метаболическим показателям крови. Патогенетическая терапия на данном этапе не проводилась. Все пациенты 1 раз в месяц наблюдались в консультативном отделении Центра, придерживались принципов рационального питания и здорового образа жизни.

Характеристика пациентов ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома на старте ПВТ представлена в таблицах 1 – 3.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов различных групп наблюдения на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Возраст, лет	39,6±8,7	38,9±9,2	0,957
Мужской пол, %	67%	68%	>0,05
Женский пол, %	33%	32%	>0,05
Длительность заболевания, лет	9,6±5,7	9,4±5,6	0,980
АД систолическое, мм рт. ст.	123±3,1	121±4,3	0,719
АД диастолическое, мм рт. ст.	71±1,2	72±0,5	0,414
ИМТ, кг/м ²	27±1,2	26±2,1	0,691
Фиброз F1 по METAVIR	32%	33%	>0,05
Фиброз F2 по METAVIR	68%	67%	>0,05
РНК HCV >800 000 МЕ/мл	75%	74%	>0,05
Генотип 1b/3a	46/54%	53/47%	>0,05
АЛТ, Ед/л	126,6±54	127,1±58	0,995
АСТ, Ед/л	96,4±2,7	95,3±3,1	0,799
Общий билирубин, мкмоль/л	16,5±7,3	16,1±7,8	0,971
ЩФ, Ед/л	136,5±6,1	135,5±7,2	0,918
ГГТП, Ед/л	77,5±6,8	78,5±4,2	0,897
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,5	4,7±0,6	0,901

Здесь и далее: $\bar{X} \pm s$ среднее ± стандартное отклонение; p – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий; p₁₋₂ – между показателями у больных ХГС, получавших и не получавших ПВТ.

Таблица 2

Липидный профиль крови у пациентов различных групп наблюдения на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,1	4,7±0,2	0,678
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,2	0,510
ХСЛПНП, ммоль/л	3,7±0,5	3,6±0,6	0,680

Окончание таблицы 2

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Коэффициент атерогенности	3,4±0,9	3,3±0,8	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,9	2,1±0,1	>0,05

Таблица 3

Содержание гормонов щитовидной и поджелудочной желез в крови у пациентов различных групп наблюдений на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
T3 свободный, пмоль/л	3,14±0,45	3,34±0,55	>0,05
T4 общий, мкг/дл	9,75±3,05	9,83±3,08	0,110
ТТГ, мкМЕ/мл	1,08±0,76	1,09±0,75	0,854
АТ-ТПО, МЕ/мл	22,76±13,8	22,97±13,9	>0,05
Инсулин, мкЕ/мл	12,3±8,1	11,4±9,2	>0,05

На старте ПВТ пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома были представлены в 68% случаев мужским полом в возрасте 39,6±8,7 лет, с избыточной массой тела. Длительность заболевания ХГС составила 9,6±5,7 лет. Большинство пациентов имели умеренно выраженный фиброз печени (F2 по METAVIR) и высокую вирусную нагрузку более 800 000 МЕ/мл (68% и 75% соответственно). По генотипу вируса гепатита С достоверных различий в группах сравнения получено не было.

На начало наблюдения у 94,4% пациентов 1-й группы и у 90% больных 2-й группы отмечены повышенные уровни АЛТ (126,6±54 Ед/л и 127,1±58 Ед/л) и АСТ (96,4±2,78 Ед/л и 95,3±3,14 Ед/л) соответственно. Установлено повышение уровня щелочной фосфатазы у 69,4% и ГГТП у 70% больных ХГС. Значимых межгрупповых различий по показателям глюкозы в группах сравнения не установлено (p₁₋₂>0,05), но у 83,3% пациентов 1-й группы и у 80% пациентов 2-й группы данный показатель был отмечен на верхней границе нормы. В 63,8% и 50% случаев у больных групп сравнения было выявлено повышение коэффициента атерогенности (3,4±0,9 и 3,3±0,8 соответственно). Зарегистрирован на верхней границе нормы показатель общего холестерина у 69,4% больных 1-й группы и у 70% больных 2-й группы.

У 36,1% пациентов 1-й группы и у 20% больных 2-й группы установлен повышенный уровень ХСЛПВП ($3,7 \pm 0,5$ ммоль/л и $3,6 \pm 0,6$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л). У 44,4% и 30% больных отмечено повышение уровня инсулина ($12,3 \pm 8,1$ мкЕ/мл и $11,4 \pm 9,2$ мкЕ/мл соответственно). Изменения уровня гормонов щитовидной железы выявлено не было.

Больные ХГС динамически наблюдались и обследовались в течение 2 лет с целью оценки влияния ПВТ на снижение прогрессирования метаболического синдрома.

Анализировались результаты объективного, лабораторного обследования, в том числе липидный профиль, уровень гормонов щитовидной и поджелудочной желез.

Результаты исследования

Изменения показателей биохимического анализа крови, которые исследовались через 2 года диспансерного наблюдения у пациентов хроническим гепатитом С с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, в анамнезе получавших ПВТ (1-я группа), и пациентов ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, не получавших ПВТ (2-я группа), представлены в таблице 4.

Таблица 4

Биохимические показатели крови у пациентов различных групп наблюдений ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n = 26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n = 32 (2 группа)	
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1 ± 3,3	18,1 ± 15,7	<0,001
АЛТ, Ед/л	27,1 ± 7,9	107,4 ± 75,3	<0,001
АСТ, Ед/л	28,4 ± 7,7	97,3 ± 2,3	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,3	5,9 ± 1,2	<0,001
ГГТП, ммоль/л	43,9 ± 24,1	78,5 ± 15,1	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	70,8 ± 47,5	153,6 ± 28	<0,001

Исходя из данных, приведенных в таблице 4, через 2 года после завершения ПВТ у всех пациентов 1-й группы установлена нормализация показателей функциональных проб печени: АЛТ, АСТ, общего билирубина. На 44,1% снизились значения ГГТП у 94% пациентов и на 47,9% — показатели щелочной фосфатазы у 98% больных 1-й группы, что было достоверно по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 2-й группы. Уровень глюкозы у 98% больных 2-й группы зарегистрирован на уровне, превышающем верхнюю границу

нормы, что было достоверно значимым различием по сравнению с показателями у пациентов 1-й группы.

При исследовании липидного профиля у пациентов 1-й группы через 2 года после завершения ПВТ особое внимание было уделено анализу динамики уровней ХСЛПВП, триглицеридов как критериев формирования метаболического синдрома. Данные по исследованию липидного профиля представлены в таблице 5.

Таблица 5

Липидный профиль крови у пациентов различных групп наблюдений ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n = 26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n = 32 (2 группа)	
Общий холестерин, ммоль/л	3,8 ± 0,4	5,1 ± 0,5	<0,001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	<0,01
ХСЛПНП, ммоль/л	2,5 ± 0,2	4,1 ± 0,7	<0,001
Коэффициент атерогенности	1,9 ± 0,2	4,1 ± 0,6	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2	<0,01

При сравнительном анализе показателей липидного профиля у больных ХГС в 2 группах были получены следующие результаты: общий холестерин у больных 1-й группы снизился на 19,1% по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых уровень общего холестерина повысился на 7,8% за 2 года наблюдения ($p < 0,001$). Следует отметить повышение показателя ХСЛПВП на 15,3% у пациентов 1-й группы ($p_{1-2} < 0,01$). Отмечена положительная динамика в снижении уровня ХСЛПНП на 32,4% и триглицеридов на 25% у больных ХГС, получавших ПВТ, по сравнению с аналогичными показателями, зарегистрированными у больных 2-й группы, у которых уровень ХСЛПНП повысился на 12,1% ($p < 0,001$). Коэффициент атерогенности снизился на 44,1% у пациентов 1-й группы и был достоверно ниже, чем у больных 2-й группы ($p < 0,001$).

Характеристика уровней гормонов щитовидной и поджелудочной желез в группах сравнения представлена в таблице 6.

При изучении уровня гормонов щитовидной и поджелудочной желез в группах сравнения показатели Т3 свободного, ТТГ и АТ-ТПО не повышались, статистически значимых различий в исследуемых группах получено не было ($p > 0,05$). Уровень гормона Т4 общего у больных 1-й группы стал ниже на 20,4% и статистически значимо отличался от показателя у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$).

Наблюдалась положительная динамика в снижении уровня инсулина на 8,1% у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых было выявлено повышение данного показателя на 26% ($p < 0,001$).

Таблица 6

**Содержание гормонов щитовидной
и поджелудочной желез в крови у пациентов
различных групп наблюдения ($\bar{X} \pm s$)**

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n = 26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n = 32 (2 группа)	
Т3 свободный, пмоль/л	3,12±0,75	3,2±0,55	>0,05
Т4 общий, мкг/дл	7,8±2,1	9,83±1,85	<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	1,1±0,87	1,2±0,75	>0,05
АТ-ТПО, МЕ/мл	21,6±11,5	20,9±12,8	0,456
Инсулин, мкЕ/мл	11,3±6,1	15,4±8,3	<0,001

При определении стадии фиброза печени через 2 года после лечения было выявлено, что у 68% пациентов 1-й группы сохранился фиброз на стадии F2 по METAVIR, а у больных 2-й группы отмечено прогрессирование хронического процесса в печени. Фиброз F3 установлен у 75%, F2 – у 18% обследуемых больных ХГС.

Через 2 года наблюдения у 5% больных 1-й группы и у 90% больных 2-й группы был зарегистрирован метаболический синдром.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показывают, что элиминация вируса гепатита С приводит к уменьшению риска развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С. Известно, что хроническая HCV-инфекция приводит к дислипидемии, которая сопровождается абдоминальным ожирением и формированием инсулинорезистентности, что, в свою очередь, является основой для развития метаболического синдрома [22]. Но изменения при ХГС происходят в организме не только на метаболическом, но и на гормональном уровне, оказывая существенное влияние на обмен глюкозы, липидов, белков, морфологическую структуру печени и других органов [23]. Установлено, что вирусная нагрузка при HCV-инфекции повышает уровень трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови [24]. В нашем исследовании мы наблюдаем снижение общего тироксина (Т4) после элиминации вируса HCV-инфекции и нормализацию отдельных пока-

зателей липидного обмена, печеночного профиля, что указывает на возможность уменьшения гормонально-метаболических нарушений.

Сопутствующие метаболические нарушения у пациентов рассматриваются в качестве основных причин метаболического стеатоза печени при ХГС, однако у значительной части больных ХГС при отсутствии ожирения и сахарного диабета выявляется жировое поражение гепатоцитов, что позволяет предполагать роль вируса в развитии стеатоза печени при ХГС [25]. В связи с этим возникает необходимость своевременного назначения противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия не только с целью элиминации вируса гепатита С, но и уменьшения патофизиологических и патоморфологических проявлений, ведущих к развитию метаболического синдрома.

Выводы

1. Для больных ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома характерны избыточная масса тела, умеренно выраженный фиброз печени, высокая вирусная нагрузка, повышение в крови уровня трансаминаз, коэффициента атерогенности и пограничные значения ХСЛПНП.

2. Назначение этиотропной терапии противовирусными препаратами прямого действия (софосбувир и велпатасвир) улучшает гормонально-метаболические показатели у больных ХГС и в 6,3 раза снижает риск развития метаболического синдрома через 2 года после лечения.

Литература

1. Ткаченко, Л.И. Роль ожирения в развитии метаболических нарушений, прогрессировании фиброза печени и исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В. Малеев, Т.Н. Цветковская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 22–31.
2. Meissner, E.G. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection / E. G. Meissner, A. Kohli, J. Higgins [et al.] // Hepatology Communications. – 2017. – № 1. – P. 586-594.
3. Burchill, M.A. Rapid change in congenital immune dysregulation in the blood of patients and liver of humanized mice with HCV after therapy with DAA / M. A. Burchill, J. A. Roby, N. Crochet [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 17. – P. 186-213.
4. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С. 6–13
5. Патлусов, Е.П. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С / Е.П. Патлусов, Ж.Б. Понежева, И.В. Маннанова // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 10. – С. 7–11.
6. Pereira, G.L. Immunological Dynamics Associated with Direct-Acting Antiviral Therapies in Naive and Experimented HCV Chronic-Infected Patients / G. L. Pereira, A. M. Tarragô, W.

L. Lima Neves [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2019. — № 4 (Nov). — P. 473-482.

7. Vita, S. Impact of IFN-Free and IFN-Based Treatment on Blood Myeloid Dendritic Cell, Monocyte, Slan-DC, and Activated T Lymphocyte Dynamics during HCV Infection / S. Vita, P. Zuccalà, S. Savinelli [et al.] // *Journal of Immunology Research*. — 2020. — Mar 16. — P. 278.

8. Pandya, P.K. Metabolic syndrome in veterans with chronic HCV infection correlates with NAFLD activity score / P. K. Pandya, P. Shah, P. Callahan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 284.

9. Grigorescu, M. Metabolic syndrome, insulin resistance, and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C / M. Grigorescu, C. Radu, D. Crişan [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. — 2008. — №17. — P. 147-154.

10. Carvalho, R.F. Adiponectin levels and insulin resistance among patients with chronic hepatitis C / R. F. Carvalho, A. M. Atta, I. S. Oliveira [et al.] // *Acta Tropica*. — 2018. — Vol. 178. — P. 258-263.

11. Mauss, S. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels / S. Mauss, F. Berger, M. H. Wehmeyer [et al.] // *Antiviral Therapy*. — 2017. — Vol. 21. — P. 81-88.

12. Константинов, Д.Ю. Влияние противовирусной терапии и генотипа вируса на степень выраженности жирового гепатоза у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом / Д.Ю. Константинов // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2016. — № 1–2. — С. 82–86.

13. Новикова, А.Ф. Возможности прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов хроническим вирусным гепатитом С при отсутствии противовирусной терапии / А.Ф. Новикова [и др.] // *Практическая медицина*. — 2019. — Т. 17, № 8. — С. 40-43.

14. Попова, Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С: дис. д-ра мед. наук: 14.00.10, 14.00.36: защищена 19.10.2009 / Попова Лариса Леонидовна. — Самара, 2009. — 337 с.

15. Chen, L. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients / L. Chen, W. Liu, S. Lai [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — Vol. 25 (Aug). — P. 935-941.

16. González-Reimers, E. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis / E. González-Reimers, J. López-Prieto, G. Quintero-Platt [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 8 (Jan). — P. 74-82.

17. Naseem, S. Interleukin-6 Rescues Lymphocyte from Apoptosis and Exhaustion Induced by Chronic Hepatitis C Virus Infection / S. Naseem, S. Manzoor, A. Javed, S. Abbas // *Viral Immunology*. — 2018. — Vol. 31 (Nov). — P. 624-631.

18. Durazzo, M. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis / M. Durazzo, P. Belci, G. Niro [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2013. — Vol. 36 (Sep). — P. 600-605.

19. Bastard, J.-P. Elevated adiponectin and sTNFR1 serum levels can predict progression to hepatocellular carcinoma in patients with compensated HCV1 cirrhosis / J.-P. Bastard, S. Fellahi, É. Audureau [et al.] // *European Cytokine Network*. — 2018. — Vol. 29 (Sep). — P. 112-120.

20. Патент № 2684524 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/48 (2018.08). Способ прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [Текст] / Новикова А. Ф., Константинов Д. Ю., Недугов Г. В., Попова Л. Л., Суздальцев А. А., Константинова Е. А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджет-

ное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — №20181187; заявл. 21.05.2018; опубл. 09.04.2019, Бюл. № 10 — 8с.: ил.

21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020660229 Российская Федерация. Программа прогнозирования развития метаболического синдрома при хроническом вирусном гепатите С [Текст] / А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова; заявитель и правообладатель А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова — № 2020619389; заявл. 18.08.2020; опубл. 31.08.2020. — 1 с.

22. Патлусов, Е.П. Особенности нарушения липидного и углеводного обмена у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса / Е. П. Патлусов [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2019. — Т. 14, № 5. — С. 23–30.

23. Kalra, S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // *Diabetes Therapy*. — 2019. — Vol.10. — P. 2035-2044.

24. Zhuo, L.Y. Study on thyroid hormone levels and influence factors in drug users in a drug rehabilitation center in Jiangsu province / L. Y. Zhuo, P. Huang, H. Z. Fan [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2019. — Vol. 40. — P. 1134-1138.

25. Ткаченко, Л.И. Клинико-патогенетическая роль нарушений углеводного и липидного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами: прогнозирование и оптимизация терапии: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09: защищена 19.05.2017 / Ткаченко Лариса Ивановна. — Ставрополь, 2016. — 366 с.: ил.

References

1. Tkachenko, L.I. Rol' ozhireniya v razvitii metabolicheskikh narushenij, progressirovaniy fibroza pečeni i iskhodov protivovirusnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom C / L. I. Tkachenko, V. V. Maleev, T. N. Cvetkovskaya // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. — 2016. — № 1. — S. 22-31.

2. Meissner, E.G. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection / E. G. Meissner, A. Kohli, J. Higgins [et al.] // *Hepatology Communications*. — 2017. - № 1. — P. 586-594.

3. Burchill, M.A. Rapid change in congenital immune dysregulation in the blood of patients and liver of humanized mice with HCV after therapy with DAA / M. A. Burchill, J. A. Roby, N. Crochet [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 17. — P. 186-213.

4. Zhdanov, K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // *Zhurnal infektologii*. — 2018. — Т.10, № 4. — С. 6 - 13

5. Patlusov, E. P. Rol' metabolicheskikh i immunologicheskikh narushenij v progressirovaniy hronicheskogo gepatita C / E. P. Patlusov, ZH.B. Ponezheva, I.V. Mannanova // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2019. — Т. 27, № 10. — С. 7-11.

6. Pereira, G.L. Immunological Dynamics Associated with Direct-Acting Antiviral Therapies in Naive and Experimented HCV Chronic-Infected Patients / G. L. Pereira, A. M. Taragó, W. L. Lima Neves [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2019. — № 4 (Nov). — P. 473-482.

7. Vita, S. Impact of IFN-Free and IFN-Based Treatment on Blood Myeloid Dendritic Cell, Monocyte, Slan-DC, and Activated T Lymphocyte Dynamics during HCV Infection / S. Vita, P. Zuccalà, S. Savinelli [et al.] // *Journal of Immunology Research*. — 2020. — Mar 16. — P. 278.

8. Pandya, P.K. Metabolic syndrome in veterans with chronic HCV infection correlates with NAFLD activity score / P. K. Pandya, P. Shah, P. Callahan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 284.
9. Grigorescu, M. Metabolic syndrome, insulin resistance, and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C / M. Grigorescu, C. Radu, D. Crişan [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. — 2008. — №17. — P. 147-154.
10. Carvalho, R.F. Adiponectin levels and insulin resistance among patients with chronic hepatitis C / R. F. Carvalho, A. M. Atta, I. S. Oliveira [et al.] // *Acta Tropica*. — 2018. — Vol. 178. — P. 258-263.
11. Mauss, S. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels / S. Mauss, F. Berger, M. H. Wehmeyer [et al.] // *Antiviral Therapy*. — 2017. — Vol. 21. — P. 81-88.
12. Konstantinov, D. YU. Vliyanie protivovirusnoj terapii i genotipa virusa na stepen' vyrazhennosti zhirovogo gepatoza u bol'nyh hronicheskim gepatitom S s lipidnym distress-sindromom / D. YU. Konstantinov // *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. — 2016. — №1-2. — S. 82-86.
13. Novikova, A.F. Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma u pacientov hronicheskim virusnym gepatitom S pri otsutstvii protivovirusnoj terapii / A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov [i dr.] // *Prakticheskaya medicina*. — 2019. — T. 17, № 8. — S. 40-43.
14. Popova, L.L. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie strategii i taktiki immunoterapii pri hronicheskom virusnoj gepatite S: dis. d-ra med. nauk: 14.00.10, 14.00.36: zashchishchena 19.10.2009 / Popova Larisa Leonidovna. — Samara, 2009. — 337 s.
15. Chen, L. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients / L. Chen, W. Liu, S. Lai [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — Vol. 25 (Aug). — P. 935-941.
16. González-Reimers, E. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis / E. González-Reimers, J. López-Prieto, G. Quintero-Platt [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 8 (Jan). — P. 74-82.
17. Naseem, S. Interleukin-6 Rescues Lymphocyte from Apoptosis and Exhaustion Induced by Chronic Hepatitis C Virus Infection / S. Naseem, S. Manzoor, A. Javed, S. Abbas // *Viral Immunology*. — 2018. — Vol. 31 (Nov). — P. 624-631.
18. Durazzo, M. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis / M. Durazzo, P. Belci, G. Niro [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2013. — Vol. 36 (Sep). — P. 600-605.
19. Bastard, J.-P. Elevated adiponectin and sTNFRII serum levels can predict progression to hepatocellular carcinoma in patients with compensated HCV1 cirrhosis / J.-P. Bastard, S. Fellahi, É. Audureau [et al.] // *European Cytokine Network*. — 2018. — Vol. 29 (Sep). — P. 112-120.
20. Patent № 2684524 Rossijskaya Federaciya, MPK G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/48 (2018.08). Sposob prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma u pacientov s hronicheskim virusnym gepatitom S [Tekst] / Novikova A. F., Konstantinov D. YU., Nedugov G. V., Popova L. L., Suzdal'cev A. A., Konstantinova E. A. ; zayavitel' i patentoobladatel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Samskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. — №20181187; zayavl. 21.05.2018; opubl. 09.04.2019, Byul. № 10 — 8s.: il.
21. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM №2020660229 Rossijskaya Federaciya. Programma prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma pri hronicheskom virusnom gepatite S [Tekst] / A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov, L. L. Popova, E. A. Konstantinova; zayavitel' i pravoobladatel' A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov, L. L. Popova, E. A. Konstantinova — № 2020619389; zayavl. 18.08.2020; opubl. 31.08.2020. — 1 s.
22. Patlusov, E.P. Osobennosti narusheniya lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nyh hronicheskim gepatitom C v zavisimosti ot genotipa virusa / E. P. Patlusov, I. E. Valamina, P. L. Kuznecov [i dr.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. — 2019. — T. 14, № 5. — S. 23-30.
23. Kalra, S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // *Diabetes Therapy*. — 2019. — Vol.10. — P. 2035-2044.
24. Zhuo, L.Y. Study on thyroid hormone levels and influence factors in drug users in a drug rehabilitation center in Jiangsu province / L. Y. Zhuo, P. Huang, H. Z. Fan [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2019. — Vol. 40. — P. 1134-1138.
25. Tkachenko, L.I. Kliniko-patogeneticheskaya rol' narushenij uglevodnogo i lipidnogo obmena u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitami: prognozirovanie i optimizaciya terapii: dis. ... d-ra med. nauk : 14.01.09: zashchishchena 19.05.2017 / Tkachenko Larisa Ivanovna. — Stavropol', 2016. — 366 s. : il.

Авторский коллектив:

Новикова Анастасия Федоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: a.f.novikova@samsmu.ru

Кокорев Даниил Андреевич — специалист лаборатории метагеномики человека Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8 (846)374-10-04 (доб. 4207), e-mail: d.a.kokorev@samsmu.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент,; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Попова Лариса Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: l.l.popova@samsmu.ru



СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ ХАРАКТЕРИСТИК ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

Л.В. Рубис¹, О.В. Екимова², О.С. Сафонова², В.Е. Чевская²

¹Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

²Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия, Петрозаводск, Россия

Similarities and differences in the characteristics of the epidemical process tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis

L.V. Rubis¹, O.V. Ekimova², O.S. Safonova², V.E. Chevskaya²

¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

²Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Karelia, Petrozavodsk, Russia

Резюме

Цель: выявить общие и отличительные характеристики эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на примере Республики Карелия.

Материалы и методы. На основании данных официальной статистики, карт эпидемиологического обследования очагов и лабораторных исследований проанализированы частота присасывания инфицированных клещей, динамика, интенсивность, территориальная, гендерная, возрастная и социальная характеристики заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом в 2000–2021 гг. Проанализированы результаты исследований 2379 проб крови взрослых лиц, не болевших и не привитых против клещевого энцефалита, на наличие антител к вирусу.

Результаты. Вирусофорность клещей в 2000–2021 гг. снизилась с 23,6 до 1,3%, зараженность боррелиями колебалась на уровне 13,4–38,4%. Среднемноголетние показатели заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом составили 6,2 и 6,6 на 100 тыс., динамика их заболеваемости имела средневыраженную тенденцию к снижению, коррелировавшую с динамикой обращаемости лиц, подвергшихся нападению клещей. Основная клиническая форма клещевого энцефалита – менингеальная (48%). Безэритемные формы боррелиоза в последние годы составили 39,1%. Антитела класса G к вирусу клещевого энцефалита выявлены у 11,8 ± 0,7% обследованных лиц. Территорией наибольшего риска заражения клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом является центральная и восточная часть юга Республики Карелии, где доминирует *I.persulcatus*. Доля горожан среди больных обеими инфекциями выше, их заражение чаще всего происходило во время пребывания на даче, но заболеваемость городского и сельского населения не имела достоверных различий. Показатели заболеваемости клещевым боррелиозом лиц 40–49, 50–59 и 60 лет и старше в 1,6–2,2 раза выше, чем клещевым энцефалитом, но различие не достоверно. В трудоспособном возрасте доля мужчин среди больных обеими инфекциями выше, чем женщин, у пожилых различий нет.

Abstract

Objective: To identify common and distinctive characteristics of the epidemical process of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis on the example of the Republic of Karelia.

Materials and methods. The frequency of infected tick bites, dynamics, intensity, territorial, gender, age and social features of the incidence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in 2000–2021 were analyzed according to official statistics, epidemiological examination of foci and laboratory studies. The results of studies of 2379 blood samples of adults who were not ill and not vaccinated against tick-borne encephalitis for the presence of antibodies to the virus were analyzed.

Results. The virulence of ticks in 2000–2021 decreased from 23.6 to 1.3%, infection with borrelia at the level of 13.4–38.4%. The average long-term incidence rates of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis were 6.2 and 6.6 per 100 thousand, the dynamics of incidence had an average pronounced downward trend, correlated with the dynamics of requests for medical care of the population affected by ticks. The main clinical form of tick-borne encephalitis is meningeal (48%). Non-erythemic forms of borreliosis in recent years amounted to 39.1%. Antibodies of class G to tick-borne encephalitis virus were detected in 11.8 ± 0.7% of the examined individuals. The territory of risk of infection with tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis is the central and eastern part of the south of the Republic, where *I.persulcatus* dominates. The proportion of urban residents among patients with both infections is higher, but the incidence of urban and rural populations did not have significant differences. The incidence rates of tick-borne borreliosis in persons aged 40–49, 50–59 and 60 years and older are 1.6–2.2 times higher than those of tick-borne encephalitis, but the difference is not significant. At working age, the percent of men is higher than women, there are no differences among the elderly.

Conclusions: Similar and different features of the epidemic process of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis have been identified, which should be taken to improving the detection of diseases, predicting the situation and planning preventive measures.

Выводы: выявлены сходные и различающиеся черты эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза, которые следует учитывать в работе по улучшению выявления заболеваний, прогнозированию ситуации и планированию профилактических мероприятий.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, клещи, антитела, заболеваемость.

Введение

В структуре природно-очаговых инфекций в Российской Федерации с 2012 по 2021 г. инфекции, передающиеся клещами, ежегодно составляли более 50%, за исключением лишь 2019 г., когда их доля снизилась до 41,4% [1–4]. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости клещевым боррелиозом (КБ) и клещевым энцефалитом (КЭ) в последнее десятилетие, они сохраняют высокую социальную и экономическую значимость. По результатам рейтингового анализа экономического ущерба, нанесенного инфекционными болезнями, КБ и вирусные лихорадки, значительную часть которых составляет КЭ, в последнее десятилетие занимали 9–14-е место [4]. Предполагается, что эпидемиологические черты КЭ и КБ весьма схожи, поскольку основные переносчики и интенсивность контакта населения с природными очагами этих инфекций одинаковы [5]. Однако заболеваемость зоонозными инфекциями определяется целым комплексом факторов, включающим не только активность распространения их возбудителей в природных очагах и частоту контактов населения с их переносчиками, но и особенности инфицирования, качество диагностики, эффективность профилактических мер и охват ими населения.

По территории Республики Карелия (РК) проходит северная граница ареала *I. persulcatus* и *I. ricinus* — основных переносчиков КЭ и КБ в России [6–8]. Несмотря на то, что республика не относится к лидерам по уровню заболеваемости КБ и КЭ, но с 2000 г. показатели заболеваемости КЭ ежегодно превышают среднефедеральные в 1,3–4,6 раза, КБ в течение 14 лет — в 1,3–2,5 раза.

Цель исследования — на примере РК выявить общие и отличительные характеристики эпидемического процесса КЭ и КБ и их предпосылки.

Материалы и методы исследования

На основании сведений о числе обращений за медицинской помощью в связи с присасыванием клещей, представленных в 2002–2021 гг. медицинскими организациями в Центр гигиены и эпидемиологии в РК (ранее — Республиканский центр госсанэпиднадзора), проанализирована многолетняя динамика обращаемости по РК. Показатель

Key words: tick-borne encephalitis, Lyme borreliosis, ticks, antibodies, incidence

обращаемости рассчитан на 100 тыс. населения с использованием сведений Федеральной службы государственной статистики по РК о численности населения [9].

Зараженность клещей, снятых с людей и собранных в природе на флаг, изучена по данным Центра гигиены и эпидемиологии в РК, в котором с 2000 по 2021 г. исследовано на наличие вируса КЭ 64 553 клеща, боррелий — 29 950 клещей. Исследования клещей на зараженность вирусом КЭ проводились методом ИФА и ПЦР (с 2006 г.), на зараженность боррелиями — методом темнопольной микроскопии и ПЦР (с 2007 г.). С 2011 г. использовался набор реагентов для выявления РНК/ДНК 4 возбудителей «Ампли-Сенс TBEV, *B. burgdorferi s.l.*, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis/E. muris-FL*» производства ЦНИИЭ. С 2011 по 2021 г. методом ПЦР исследовано 29 523 клеща (1960, собранных в природе, и 27563, удаленных с людей), методом ИФА с использованием набора реагентов «ВектоВКЭ-антиген» производства АО «Вектор-Бест» на наличие антигена вируса КЭ исследовано 8156 клещей, удаленных с людей. В 2001 г. на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера проведено исследование видового состава *B. burgdorferi sensu lato* 47 клещей, собранных в РК.

Проанализированы результаты исследований 2379 проб сывороток крови здоровых взрослых лиц, не болевших и не привитых против КЭ, на наличие антител к вирусу. Пробы принадлежали: 771 — мужчинам, 1608 — женщинам; 148 лицам 20–29 лет, 682 — 30–39 лет; 692 — 40–49 лет и 857 — 50 лет и старше, в основном, 50–60 лет. Исследования проводились в 2011–2021 гг. в Центре гигиены и эпидемиологии в РК методом ИФА с использованием наборов реагентов «ВектоВКЭ-IgG» производства АО «Вектор-Бест».

Многолетняя динамика заболеваемости КЭ и КБ в РК изучена за период 2000–2021 гг. Территориальная структура заболеваемости изучена по данным официальной регистрации в 2000–2021 гг. и по данным эпидемиологического расследования случаев заболеваний в 2002–2017 гг. (отсутствуют данные за 2006 и 2009 гг.). Проанализирована структура клинических форм КЭ в 2010–2021 гг.

в сопоставлении с 2000–2004 гг. (период подъема заболеваемости) и КБ в 2018–2021 г. Уровень и основания лабораторного подтверждения диагнозов изучены по данным 2010–2021 гг. На основании карт эпидемиологического расследования сопоставлены структура заболеваний и интенсивность заболеваемости (на 100 тыс. населения) КЭ и КБ в 2010–2021 гг. и в 2000–2004 гг. в отдельных группах населения, разделенных по возрасту, гендерной принадлежности, проживанию в городе или сельской местности. Расчет показателей проведен на основании данных государственной статистики по РК о численности населения [8]. По данным за 2010–2021 гг. сопоставлена структура заболеваний по факторам риска.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением пакета программ Microsoft Office Excel 2010. Число лиц, подвергшихся риску инфицирования в результате присасывания клещей в 2010–2021 гг. рассчитано по формуле: сумма (число лиц, обратившихся за помощью в связи с присасыванием клещей × показатель зараженности клещей, удаленных с людей)/100. Для подтверждения статистической достоверности различий показателей проводился расчет стандартной ошибки (m). Уровень доверительной вероятности – 95% и выше ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение

В период с 2002 по 2021 г. ежегодно за медицинской помощью по поводу присасывания клещей в РК в среднем обращался 3951 человек (от 6618 в 2003 г. до 2883 в 2021 г.). Среднегодовой показатель обращаемости за 20 лет составил 602,6 на 100 тыс. населения. Обращаемость имела средневыраженную тенденцию к снижению со средним темпом ($T_{\text{сп}}$) = -1,5% (рис. 1). Случаи обращений в связи с присасыванием клещей регистрировались на всех административных территориях республики, но наиболее высокие показатели обращаемости были в ее южной части.

По результатам лабораторных исследований в 2000–2010 гг. частота обнаружения вируса КЭ в клещах колебалась от 5,6 до 23,6%, боррелий – от 13,4 до 30,2%. Сопоставление результатов исследования клещей, проведенных разными методами, показало более высокую частоту положительных результатов при ПЦР по сравнению с темнопольной микроскопией на боррелии (32,7 и 15,4% в 2007–2010 гг.) и по сравнению с ИФА на вирус КЭ (1,9 и 0,5% в 2019 г.), в то время как в целом по стране частота зараженности клещей вирусом КЭ при исследовании методом ПЦР оказалась ниже, чем методом ИФА [5]. С 2011 по 2021 г. вирусофорность клещей снизилась с 4,8% до 1,3%, зараженность *B. burgdorferi sensu lato* колебалась от 25,0 до 38,4% без тенденции к росту или сни-

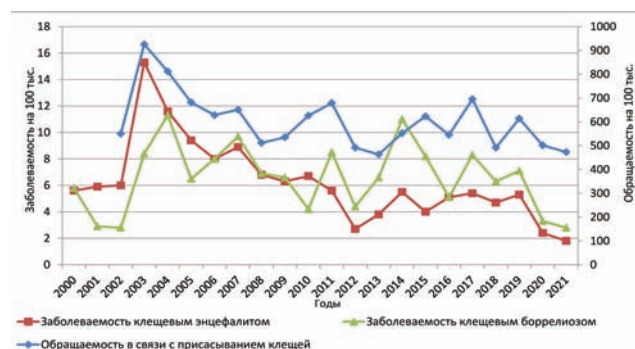


Рис. 1. Обращаемость за медицинской помощью в связи с присасыванием клещей и заболеваемость клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом населения Республики Карелия в 2000–2021 гг. (на 100 тыс.)

жению. Частота заражения вирусом КЭ клещей, собранных в природе, в разные годы была выше или ниже зараженности клещей, удаленных с людей, но в среднем за 11 лет показатели достоверно не отличались: $2,2 \pm 0,3$ и $2,0 \pm 0,1\%$. Зараженность *B. burgdorferi s.l.* клещей, собранных в природе, как правило, была несколько выше, чем клещей, удаленных с людей, что проявилось в достоверном различии среднеголетних показателей: $33,5 \pm 1,1$ и $29,5 \pm 0,3\%$. При исследовании 47 клещей, собранных в РК в 2001 г., в 6 особях было установлено присутствие *B. Afzelii*, в 2 – *B. Garinii* и в 2 одновременно *B. Afzelii* и *B. Garinii*.

Расчетное число лиц, подвергшихся риску инфицирования в результате присасывания клещей в 2010–2021 гг., для КЭ составило 1181 человек, для КБ – 11 809 человек. Полученные результаты в 3,5 раза превышали число зарегистрированных за 13 лет случаев КЭ и в 24,7 раза – случаев КБ.

Анализ клинического течения КЭ показал, что как в годы резкого роста заболеваемости в 2000–2004 гг., так и в период снижения заболеваемости (2010–2021 гг.) преобладающей формой в РК была менингеальная ($48,5 \pm 2,9$ и $47,1 \pm 3,0\%$). В лихорадочной форме заболевание протекало у $39,1 \pm 2,8$ и $33,7 \pm 3,0\%$ пациентов, при этом в 2010–2021 гг. у $5,8 \pm 1,4\%$ диагностирована стертая форма КЭ. Очаговые формы (менингоэнцефалитическая, энцефалитическая, энцефалополлирадикулоневротическая, энцефалополлиомиелитическая) встречались в $9,1 \pm 1,7$ и $10,9 \pm 1,9\%$ случаев соответственно. В $3,3 \pm 1,0$ и $2,9 \pm 0,9\%$ случаев клиническая форма КЭ осталась не уточнена. Структура клинических форм в РК существенно отличалась от показателей в целом по стране, где более половины случаев приходится на лихорадочные формы [6], хотя вирус, циркулирующий на территории республики, принадлежит к Балтийской группе самого распространенного Сибирского субтипа [10]. Лабораторно в 2010–2021 гг. диагноз КЭ был подтвержден у $78,3 \pm 2,2\%$ (от 54,2 до 95,6% в разные

годы) пациентов, в том числе в 98,2% случаев обнаружением антител класса Ig M (у 10,5% пациентов с антителами имелись данные об инфицированности клеща) и в 1,8% случаев — только результатами исследования клеща.

Уровень лабораторной верификации диагноза КБ за этот же период был ниже ($53,5 \pm 2,7\%$; от 24,1 до 82,3%), причем значительно чаще диагноз основывался на клинических проявлениях болезни (мигрирующая эритема) и результатах исследования клеща (21,6%). Антитела IgM к боррелиям обнаружены лишь у 78,4% больных (в 4% случаев были сведения о зараженном клеще), что объясняется поздним, к 4–6-й неделе, развитием гуморального ответа и его снижением при переходе боррелий в L-форму [11]. Из 115 случаев КБ, зарегистрированных в 2018–2021 гг., у $60,9 \pm 4,5\%$ пациентов диагностирована эритемная форма, а у $39,1 \pm 4,5\%$ диагноз поставлен несмотря на отсутствие эритемы. В большинстве субъектов Российской Федерации в 2011–2017 гг. частота безэритемных форм КБ колебалась от 10 до 50% [7], хотя в Ульяновской области она наблюдалась более чем у 70% больных [12]. По некоторым наблюдениям, КБ, вызванный *B. Afzelii*, наиболее часто протекает с развитием мигрирующей эритемы, а *B. Garinii* — с симптомами поражения нервной системы [13]. О менингеальных симптомах у больных КБ сообщалось лишь у 5 пациентов. Можно говорить о достаточно хорошем качестве диагностики КБ в РК, но не исключено неполное выявление безэритемных форм.

Заболеваемость КЭ превышала заболеваемость КБ в 1,4–2,1 раза лишь в 2001–2003 гг., 2005 г. и 2010 г. (см. рис. 1). Наиболее высокие показатели заболеваемости КЭ зарегистрированы в 2003–2004 гг. — 15,3 и 11,6 на 100 тыс. соответственно, после чего их динамика имела устойчивую средне выраженную тенденцию к снижению до 1,8 на 100 тыс. в 2021 г. (средний темп снижения в 2005–2021 гг. — 3,6%). Динамика заболеваемости КБ также характеризовалась ростом показателей в начале 2000-х гг. с максимумом в 2004 г. (11,3 на 100 тыс.), сменившимся постепенным, но менее выраженным, чем у КЭ, снижением. В 2014 г. вновь произошел рост заболеваемости КБ до уровня 11,0 на 100 тыс., к 2021 г. она снизилась до 2,8 на 100 тыс. Средний темп снижения заболеваемости КБ в 2005–2021 гг. составил 1,8%. Среднепогодные показатели заболеваемости КБ и КЭ за 22-летний период наблюдения составили 6,6 и 6,2 на 100 тыс. населения.

Динамические ряды показателей заболеваемости КЭ и КБ в РК в 2000–2021 гг. имели среднюю степень корреляции между собой ($R = 0,45$). При этом динамика заболеваемости КЭ в 2002–2021 гг. коррелировала в высокой степени с динамикой обращаемости населения, пострадавшего от кле-

щей ($R = 0,86$), и с их зараженностью вирусом КЭ ($R = 0,76$). Заболеваемость же КБ не соответствовала зараженности клещей боррелиями и имела корреляцию средней силы с динамикой обращаемости ($R = 0,57$), что, по-видимому, связано с меньшим риском заражения людей при присасывании клещей, инфицированных боррелиями, чем вирусом КЭ, и улучшением качества диагностики заболевания.

В определенной степени уровень заболеваемости детерминирует активность проведения и эффективность профилактических мероприятий. Влияние вакцинации на заболеваемость КЭ можно оценить как незначительное: в 2010 г. были привиты лишь 4,4% детей и 5,4% взрослых от числа обратившихся по поводу присасывания клещей, в 2017–2021 гг. — 4,5 и 6,7% соответственно. Доступность лабораторного исследования клещей, удаленных с людей, позволила проводить более целенаправленную иммуноглобулинопрофилактику КЭ. В 2010 г. препарат получили 27,6% детей и 83,9% взрослых, в 2017–2021 гг. — 36,1% детей и 10,5% взрослых. Среди заболевших в 2017–2022 гг. доля привитых составила $3,3 \pm 1,6\%$, получивших иммуноглобулин — $7,4 \pm 2,4\%$ (9 и 4 из 122 человек). В случае зараженности присосавшегося клеща боррелиями пациентам выдавались рекомендации о приеме антибиотиков (в прошлые годы рекомендовалось начинать антибиотикопрофилактику не дожидаясь ответа из лаборатории). Такая тактика не могла не сказаться на частоте клинически выраженных форм КБ, но оценить полноту приема препаратов с профилактической целью не представляется возможным из-за отсутствия соответствующей информации.

Более объективную оценку частоты инфицирования населения возбудителями КЭ и КБ по сравнению с регистрируемой заболеваемостью позволяют сделать результаты сероэпидемиологических исследований. При исследовании 2379 проб крови здорового взрослого населения антитела класса G к вирусу КЭ выявлены в 281 случае, что составило $11,8 \pm 0,7\%$. Полученные результаты соответствовали данным других исследователей: в 1982–1984 гг. методом РНГА антитела были выявлены у 11,9% из 3042 непривитых лиц [14], в 2018–2019 гг. методом ИФА в НИИЭМ Пастера в Санкт-Петербурге Ig G к вирусу КЭ были выявлены в 13% из 292 проб [15]. В нашем исследовании частота выявления антител у женщин была несколько ниже, чем у мужчин: $10,6 \pm 0,8$ и $14,3 \pm 1,3\%$, но различие показателей не было достоверным. Показатель у лиц 30–39 лет ($8,5 \pm 1,1\%$) был достоверно ниже по сравнению с показателями у лиц 40–49 лет и 50 лет и старше ($11,9 \pm 1,2$ и $13,8 \pm 1,2\%$), не имевшими между собой достоверных различий, что может свидетельствовать как о различиях частоты контактов с перенос-

чиками в разных возрастных группах, так и о снижении интенсивности скрытого эпидемического процесса. По данным Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, частота обнаружения Ig G к *Borrelia burgdorferi s.l.* в РК в 2018 – 2019 гг. составила 3,1% [15], то есть была практически в 4 раза ниже, чем к КЭ. Результаты исследований свидетельствуют о более активном скрытом эпидемическом процессе КЭ по сравнению с КБ, несмотря на более высокую зараженность клещей боррелиями, что может быть связано с особенностями заражения этими инфекциями. Высокая серопревалентность к КЭ, вероятно, является результатом инфицирования малыми дозами вируса с развитием невыявляемых интранатных и легких лихорадочных форм. По литературным данным, эритемная форма КБ развивалась у больных, у которых продолжительность присасывания в ряде случаев составляла 6 ч, но в большинстве случаев – более суток [13]. По данным наших многолетних наблюдений, более 80% пострадавших обращались за медицинской помощью в течение первых суток с момента присасывания клеща.

Случаи КЭ и КБ регистрировались по всей южной части РК, при этом наиболее высокие показатели были в районах вокруг Онежского озера (центральная и восточная часть юга РК). Анализ заболеваемости КЭ и КБ по месту заражения, проведенный на основании данных карт эпидемиологического расследования в 2002 – 2017 гг., подтвердил заключение о наиболее высоком риске заражения обеими инфекциями в центральной и восточной части юга РК на территориях вокруг

Онежского озера (рис. 2). При этом самая высокая заболеваемость КЭ имела место в центральных районах – Пряжинском и Прионежском (69,9 и 75,3 на 10 тыс.). В этих же районах отмечались одни из наиболее высоких показателей заболеваемости КБ (33,7 и 44,5 на 10 тыс.). Высокий показатель заболеваемости КБ (39,5 на 10 тыс.) отмечался в Пудожском районе, расположенном на восточном побережье Онежского озера. Случаи заражения КЭ выявлены в северном Кемском районе (0,6 на 10 тыс.), в то время как КБ не выявлялись севернее Сегежского района, в котором частота заражения КБ оказалась существенно выше, чем КЭ (13,0 и 0,2 на 10 тыс.). В юго-западных районах по побережью Ладожского озера заболеваемость КЭ и особенно КБ была значительно ниже, чем на более восточных территориях. Особенностью этих районов является то, что там, в основном, встречается *I. ricinus*, в то время как в центральной части РК обитают *I. ricinus* и *I. persulcatus* с преобладанием последнего, а районы по побережью Онежского озера являются зоной распространения *I. persulcatus* с отдельными находками *I. ricinus* [8]. Вопрос о связи различий интенсивности заболеваемости КЭ и КБ с видовым составом клещей требует изучения в связи с противоречивостью опубликованных данных. Так, в РК ДНК *B. burgdorferi s.l.* выявлены у *I. persulcatus* в 23,4%, у *I. ricinus* – в 11,9%, РНК вируса КЭ – в 4,4 и 1,1% соответственно [10]. Исследование более 2000 клещей, собранных жителями Финляндии в 2015 г., выявило наличие ДНК *B. burgdorferi s.l.* у 19,8% *I. persulcatus* и у 14,2% *I. ricinus*, РНК вируса КЭ – у 3,0 и 0,2% особей соответственно. Но в более

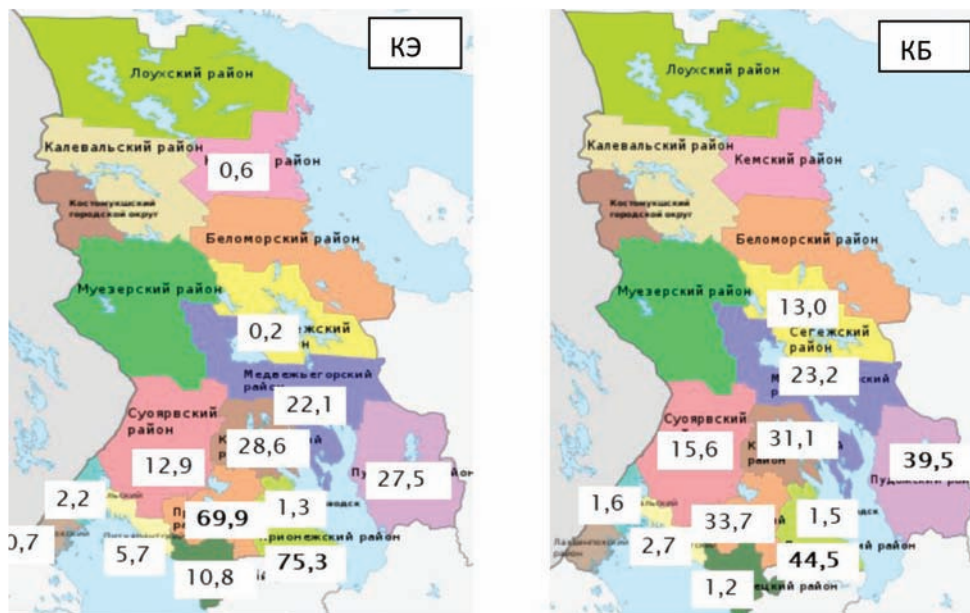


Рис. 2. Заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) и клещевым боррелиозом (КБ) по местам заражения в Республике Карелия в 2002 – 2017 гг. (на 100 тыс.)

поздней публикации, посвященной этим исследованиям, отмечена более высокая общая распространенность клещевых возбудителей у *I. ricinus*, чем у *I. persulcatus*: 30,0 и 24,0% соответственно и в целом самая высокая распространенность инфицированных клещей в районах преобладания *I. ricinus* на юге Финляндии [17].

С целью выявления групп риска сопоставлена заболеваемость КЭ и КБ разных контингентов населения в 2010–2021 гг. и 2000–2004 гг. Средне-многолетние показатели заболеваемости КЭ и КБ составили в 2000–2004 гг. 8,9 и 6,2 на 100 тыс. (330 и 233 случаев), в 2010–2021 г. – 4,4 и 6,3 на 100 тыс. (337 и 478 случаев) соответственно.

Для обеих инфекций характерно отсутствие достоверных различий показателей заболеваемости в отдельных возрастных группах, при этом их минимальные значения были в группе детей 0–6 лет, а в группах 7–14, 15–19 и 20–29 лет они были в 1,4–2,0 раза при КЭ и в 1,7–7,7 раза при КБ ниже, чем в группах 30–39, 40–49, 50–59 и 60 лет и старше (табл.1). Несмотря на то, что показатели заболеваемости КЭ и КБ в каждой возрастной группе достоверно не различались, заболеваемость КБ оказалась выше, чем КЭ, среди лиц 40–49 лет в 1,6 раза, 50–59 лет – в 1,8 раза, среди лиц старше 60 лет – в 2,2 раза.

Гендерная структура больных КЭ и КБ в РК в 2000–2004 гг. имела существенные различия: мужчины составляли 71,6% больных КЭ и лишь 54,5% КБ. В 2010–2021 гг. на фоне снижения интенсивности эпидемического процесса доля мужчин среди больных КЭ несколько снизилась (до 62,9%), а среди больных КБ осталась практически на прежнем уровне – 53,6%. Те же тенденции прослеживаются и при пересчете на 100 тыс. мужчин и женщин. В 2000–2004 гг. заболеваемость КЭ мужчин была в 2,9 раза выше, чем женщин (14,1±2,0 и 4,8±1,1 на 100 тыс.), в 2010–2016 гг. показатели различались в 1,9 раза (6,5±1,5 и 3,4±0,9 на 100 тыс.), а в 2017–2021 гг. – в 2,2 раза (5,6±1,4 и 2,5±0,9 на 100 тыс.). Показатели заболеваемости КБ в эти периоды различались в 1,4–1,5 раза, причем различие не было недостоверным: 7,6±1,5 и 5,5±1,2; 9,0±1,7 и 6,0±1,3; 6,3±2,2 и 4,6±1,2 на 100 тыс. соответственно. Полученные результаты

совпадают с наблюдениями других авторов. Так, доля мужчин и женщин среди больных КБ примерно одинакова на разных территориях [7, 18], а преобладание среди больных КЭ мужчин оказалось характерно и для других территорий [19–21]. Различия гендерной структуры больных КЭ и КБ более выражены среди лиц трудоспособного возраста: в 2017–2021 гг. в возрасте 20–49 лет доля мужчин среди больных КЭ составила 72,7%, среди больных КБ – 67,8%, а в возрасте 50 лет и старше – 51,9 и 50,5% соответственно. Более высокая заболеваемость КЭ молодых мужчин по сравнению с женщинами не соответствовала незначительному различию частоты обнаружения у них антител к вирусу, что может быть связано с большей приверженностью женщин к профилактическим мерам. Выявленные различия не были связаны с качеством диагностики: полнота лабораторного подтверждения диагнозов у мужчин и женщин, по данным за 2018–2021 гг., не имела достоверных различий: верифицировано 75,9±5,8% случаев КЭ у мужчин (41 из 54 случаев) и 76,5±7,4% у женщин (26 из 34 случаев). КБ лабораторно идентифицирован у женщин в 66,7±6,2% случаев (38 из 57) и чуть реже у мужчин – в 54,0±6,6% (34 из 63). Несмотря на то, что различие показателей не является достоверным, это может косвенно свидетельствовать о несколько более редком выявлении среди последних безэритемных форм. В целом, для обеих заболеваний мужчины являются группой риска в трудоспособном возрасте, а среди пожилых жителей РК риск заражения одинаков для мужчин и женщин.

Для обеих инфекций характерно преобладание среди больных городского населения, доля которого выросла в современный период по сравнению с началом века. Эта же картина характерна в целом для многих эндемичных регионов страны [5–7], хотя в Архангельской области доля горожан среди больных КЭ в 2000–2009 гг. составляла чуть более четверти [19]. Однако в связи с растущим преобладанием горожан среди населения РК соотношение показателей заболеваемости в пересчете на 100 тыс. населения оказалось другим. В 2000–2004 гг. заболеваемость КЭ горожан была несколько ниже, чем сельских жителей (8,6±0,6

Таблица 1

Средне-многолетние показатели заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом в разных возрастных группах населения Республики Карелия в 2010–2021 гг. (на 100 тыс.)

Заболевание	Возрастные группы							
	0–6 лет	7–14 лет	15–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60 лет и старше
Клещевой энцефалит	1,4±1,7	3,0±2,3	3,1±3,2	3,1±2,2	5,9±2,5	4,4±1,3	5,7±2,6	5,2±1,9
Клещевой боррелиоз	1,7±1,8	3,4±2,5	1,5±2,2	3,8±2,4	6,7±2,6	7,0±1,7	10,0±3,4	11,5±2,8

и $10,9 \pm 1,1$ на 100 тыс.), а КБ — чуть выше ($6,4 \pm 0,5$ и $6,2 \pm 0,9$ на 100 тыс.), но в обоих случаях различия не были достоверными. Та же картина сохранилась и в 2010–2021 гг.: КЭ — $3,8 \pm 0,9$ и $5,2 \pm 2,0$ на 100 тыс., КБ — $6,0 \pm 1,1$ и $5,6 \pm 2,1$ на 100 тыс.

Анализ случаев заболевания КЭ и КБ у лиц, отметивших присасывание клещей в 2010–2021 гг. (303 и 427 соответственно), показал, что условия заражения для обоих возбудителей были практически одинаковы (табл. 2). Наиболее часто ($39,3 \pm 2,8$ и $45,9 \pm 2,4\%$) заражение происходило во время пребывания на даче. Почти в 2 раза реже заражение происходило в населенных пунктах по месту жительства, из них в 87,5% случаев в сельских ($22,5 \pm 2,4$ и $22,5 \pm 2,4\%$), или во время пребывания в лесу ($26,1 \pm 2,5$ и $22,5 \pm 2,0\%$). Частота случаев, связанных с профессиональной деятельностью, составила $4,0 \pm 1,1$ и $3,5 \pm 0,9\%$. Факт употребления сырого молока, в основном, коровьего, отметили 9 заболевших КЭ. В 2001–2004 гг. заражение КЭ реже было связано с пребыванием на даче ($31,3 \pm 3,3\%$), чаще происходило по месту жительства или во время пребывания в лесу ($28,7 \pm 3,2$ и $29,8 \pm 3,3\%$). Во время работы заразились $6,2 \pm 1,7\%$ больных.

Выводы

1. Уровень заболеваемости КЭ и КБ в РК в настоящее время сопоставим, а ее динамика имеет тенденцию к снижению, соответствующую динамике обращаемости по поводу присасывания клещей и их зараженности вирусом КЭ, но не соответствующую остающейся на высоком уровне зараженности клещей *B. burgdorferi s.l.* При этом скрытый эпидемический процесс КЭ за счет инapparантных и невыявленных легких лихорадочных форм более активен, чем КБ, что может объясняться более высоким риском заражения вирусной инфекцией при присасывании инфицированных клещей.

2. Территорией наибольшего риска заражения обеими инфекциями является центральная и восточная часть юга РК, где доминирует *I. persulcatus*.

3. Профессиональная деятельность является малозначимым фактором риска для обеих инфекций.

4. Выявлен ряд различий заболеваемости КЭ и КБ по возрастному, гендерному и социальному признакам, которые следует учитывать в работе, направленной на улучшение диагностики заболеваний, планирования экстренной профилактики обеих инфекций и вакцинопрофилактики клещевого энцефалита.

Литература

1. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2018 г. Федеральная служба по защите прав потребителей и благополучия человека, 2019. — С. 146–150.
2. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2019 г. Федеральная служба по защите прав потребителей и благополучия человека, 2020. — С. 178.
3. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2020 г. Федеральная служба по защите прав потребителей и благополучия человека, 2021. — С. 166–168.
4. Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2021 г. Федеральная служба по защите прав потребителей и благополучия человека, 2022. — С. 166–167, 216–217.
5. Токаревич, Н.К. Эколого-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов (Болезни Лайма) в Калининградской области / Н.К. Токаревич [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2011. — № 1 (4). — С. 319–330.
6. Никитин, А.Я. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации за 2011–2021 гг. и краткосрочный прогноз ее развития / А.Я. Никитин [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2022. — № 1. — С. 15–23. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-15-23>
7. Рудакова, С.А. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / С.А. Рудакова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2022. — № 2. — С. 46–53. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-46-53>
8. Беспятова, Л.А. Видовой состав, распространение основных переносчиков и эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Республике Карелия / Л.А. Беспятова, С.В. Бугмырин // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. — 2017. — № 1 (33). — С. 13–20.
9. Численность и состав населения. Официальные данные. Карелиястат. — <https://krl.gks.ru/Nas>
10. Bugmyrin SV, Romanova LY, Belova OA, Kholodilov IS, Bespyatova LA, Chernokhaeva LL, Gmyl LV, Klimentov AS,

Таблица 2

Структура заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом населения Республики Карелия по условиям заражения в 2010–2021 гг. (в процентах)

Заболевание	Заражение произошло					
	в населенном пункте по месту жительства	на даче	в загородных местах отдыха	при сборе ягод, рыбалке, заготовочных работах или отдыхе в лесу	на работе	при посещении кладбищ
Клещевой энцефалит	$22,5 \pm 2,4$	$39,3 \pm 2,8$	$7,9 \pm 1,6$	$26,1 \pm 2,5$	$4,0 \pm 1,1$	$0,3 \pm 0,3$
Клещевой боррелиоз	$21,6 \pm 2,0$	$45,9 \pm 2,4$	$4,9 \pm 1,0$	$22,5 \pm 2,0$	$3,5 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,6$

Ivannikova AY, Polienko AE, Yakovlev AS, Ieshko EP, Gmyl AP, Karganova GG. Pathogens in Ixodes persulcatus and Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) in Karelia (Russia). *Ticks Tick Borne Dis.* 2022;13(6):102045. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.102045.

11. Блажняя, Л.П. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор / Л.П. Блажняя, М.Г. Авдеева, Д.Ю. Мошкова // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2021. — № 28 (2). — С. 73 — 89. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>

12. Нафеев, А.А. Вопросы диагностики иксодового клещевого боррелиоза / А.А. Нафеев, Н.В. Савельева, Е.Ю. Жукова // *Материалы XI съезда ВНПОЭМП*. — М., 2017. — 220 с.

13. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis — from tick bite to diagnosis and treatment, *FEMS Microbiology Reviews.* 2018; 42 (3): 233 — 258, <https://doi.org/10.1093/femsre/fux047>

14. Львов, Д.К. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации / Д.К. Львов, П.Г. Дерябин, В.А. Аристова. — М.: Изд. НПЦ ТМГ МЗ РФ, 2001. — С.192.

15. Токаревич, Н.К. Серопревалентность клещевых заболеваний в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации / Н.К. Токаревич [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2022. — № 12(5). — С. 891 — 901. doi: 10.15789/2220-7619-SOT-1953

16. Laaksonen M., Sajanti E., Sormunen J.J., Penttinen R., Hänninen J., Ruohomäki K., Sääksjärvi I., Vesterinen E. J., Vuorinen I., Hytönen J., Klemola T. Crowdsourcing-based nationwide tick collection reveals the distribution of Ixodes ricinus and I. persulcatus and associated pathogens in Finland. *Emerging Microbes & Infections.* 2017; 6:e31; doi:10.1038/emi.2017.17.

17. Laaksonen M, Klemola T, Feuth E, Sormunen JJ, Puisto A, Mäkelä S, Penttinen R, Ruohomäki K, Hänninen J, Sääksjärvi IE, Vuorinen I, Sprong H, Hytönen J, Vesterinen EJ. Tick-borne pathogens in Finland: comparison of Ixodes ricinus and I. persulcatus in sympatric and parapatric areas. *Parasit Vectors.* 2018; 24;11(1):556. doi: 10.1186/s13071-018-3131-y.

18. Sajanti E., Virtanen M., Helve O., Kuusi M., Lyytikäinen O., Hytönen J., Sane J. Lyme Borreliosis in Finland, 1995 — 2014 *Emerging Infectious Diseases.* 2017; 23 (8). www.cdc.gov/eid

19. Котцов, В.М. Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита и его профилактика в Архангельской области / В.М. Котцов [и др.] // *Экология человека*. — 2010. — № 8. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-kleshevogo-virusnogo-entsefalita-i-ego-profilaktika-v-arhangelskoj-oblasti>

20. Колясникова, Н.М. Этиологическая структура и клинико-эпидемиологическая характеристика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Свердловской области на современном этапе / Н.М. Колясникова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2023. — № 22(1). — С. 38 — 58. <https://doi.org/10.31631/2073304620232213858>

21. Колясникова, Н. М. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире / Н.М. Колясникова, А.А. Ишмухаметов, В.Г. Акимкин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2023. — № 22(1). — С. 104 — 123. <https://doi.org/10.31631/207330462023221104123>

References

1. [About the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2018. State report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2019: P.146-150 (In Russian)

2. [About the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2019. State report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2020: P.178 (In Russian)

3. [About the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2020 State report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2021: P.166-168 (In Russian)

4. [About the sanitary and epidemiological situation in the Russian Federation in 2021. State report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2022: P.165-166,216-217 (In Russian)

5. Tokarevich N.K., Tronin A.A., Selyuk V.N., Grunicheva T.P., Babura Ye.A. Ecological and epidemiological features of tick-borne encephalitis and ixodia tick-borne borreliosis (lime diseases) in the Kaliningrad region. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2011; 1 (4):319 — 330

6. Nikitin A.Y., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., Ayugin N.I., Yatsmenko E.V., Matveeva V.A., Turanov A.O., Balakhonov S.V. Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation in 2011 — 2021 and Short-Term Forecast of its Development. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2022; (1):15-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-15-23>

7. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalynova N.E., Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Savel'ev D.A., Kuz'menko Yu.F. Epidemiological Situation on Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2021 and Forecast for 2022. *Problemy osobo opasnykh infektsiy Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2022; (2):46-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-46-53>

8. Bespyatova L.A., Bugmyrin S.V. Species composition, distribution of the disease vectors and epidemiology of tick-borne encephalities in the republic of Karelia. *Actual Questions of Veterinary Biology.* 2017; 1(33): 13-20.

9. [The number and composition of the population]. Official data of Kareliastat <https://krl.gks.ru/Nas>

10. Bugmyrin SV, Romanova LY, Belova OA, Kholodilov IS, Bespyatova LA, Chernokhaeva LL, Gmyl LV, Klimentov AS, Ivannikova AY, Polienko AE, Yakovlev AS, Ieshko EP, Gmyl AP, Karganova GG. Pathogens in Ixodes persulcatus and Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) in Karelia (Russia). *Ticks Tick Borne Dis.* 2022;13(6):102045. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.102045.

11. Blazhnyaya L.P., Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu. Clinical mimics and diagnostic challenges in tick-borne borreliosis: a systematic review. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2021; 28(2):73-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-2-73-89>

12. Nafeyev A.A., Savelyeva N.V., Zhukova Ye.Yu. Diagnostics questions of ixodia tick-borne borreliosis. *Material of XI Congress UNPCEMP.* Moscow. 2017. — 220.

13. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis — from tick bite to diagnosis and treatment, *FEMS Microbiology Reviews.* 2018; 42 (3): 233 — 258, <https://doi.org/10.1093/femsre/fux047>

14. Lvov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.A. Atlas of the spread of pathogens of natural focal viral infections on the territory of the Russian Federation. Moscow: SPC TMG Ministry of Health of the Russian Federation. 2001: 192 (In Russian)

15. Tokarevich N.K., Blinova O.V., Stoyanova N.A., Baimova R.R., Siuziumova E.A., Lomonosova V.I., Tronin A.A., Buzinov R.V., Sokolova O.V., Gnativ B.R., Buts L.V., Bubnova L.A., Safonova O.S., Stankevich A.I., Kalinina E.L., Vikse R., Andreassen A.K. Seroprevalence of tick-borne diseases in the Northwest Federal District of the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2022; 12 (5):891 — 901. doi: 10.15789/2220-7619-SOT-1953

16. Laaksonen M., Sajanti E., Sormunen J.J., Penttinen R., Hänninen J., Ruohomäki K., Sääksjärvi I., Vesterinen E. J., Vuorinen I., Hytönen J., Klemola T. Crowdsourcing-based nationwide tick collection reveals the distribution of *Ixodes ricinus* and *I. persulcatus* and associated pathogens in Finland. *Emerging Microbes & Infections*. 2017; 6:e31; doi:10.1038/emi.2017.17.
17. Laaksonen M, Klemola T, Feuth E, Sormunen JJ, Puisto A, Mäkelä S, Penttinen R, Ruohomäki K, Hänninen J, Sääksjärvi IE, Vuorinen I, Sprong H, Hytönen J, Vesterinen EJ. Tick-borne pathogens in Finland: comparison of *Ixodes ricinus* and *I. persulcatus* in sympatric and parapatric areas. *Parasit Vectors*. 2018; 24;11(1):556. doi: 10.1186/s13071-018-3131-y.
18. Sajanti E., Virtanen M., Helve O., Kuusi M., Lyytikäinen O., Hytönen J., Sane J. Lyme Borreliosis in Finland, 1995–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (8). www.cdc.gov/eid
19. Kotsov V. M., Grishina E. A., Buzinov R. V., Gudkov A. B. Epidemiological features of tick-borne viral encephalitis and its prevention in the Arkhangelsk region. *Ekologiya cheloveka Human ecology*. 2010;8. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskie-osobennosti-kleshevogo-virusnogo-entsefalita-i-ego-profilaktika-v-arkhangelskoy-oblasti>
20. Kolyasnikova N.M., Toporkova M.G., SanchezPimentel J.P., Nazarenko A.S., Stukolova O.A., Starodubova I.G., Chekanova T.A., Titkov A.V., Tihomirova A.A., Kuznetsova E.A., Beikin Ya.B., Naumov Yu.A., Pestov N.B., Mishchenko V.A., Vyalykh I.V., Ishmukhametov A.A., Akimkin V.G. Etiological Structure, Clinical and Epidemiological Characteristics of Infections Transmitted by Ixodic Ticks in the Sverdlovsk Region at the Present Stage. *Epidemiological and vaccinal prevention*. 2023; 22(1): 38-58. <https://doi.org/10.31631/2073304620232213858>
21. Kolyasnikova N.M., Ishmukhametov A.A., Akimkin V.G. The current state of the problem of tick-borne encephalitis in Russia and the world. *Epidemiological and vaccinal prevention*. 2023; 22(1): 104-123. <https://doi.org/10.31631/207330462023221104123>

Авторский коллектив:

Рубис Людмила Викторовна — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, к.м.н.; тел.: ±7-900-458-00-89, e-mail: rublusja@mail.ru

Екимова Ольга Викторовна — зоолог Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия; тел.: 8(814)233-29-07, e-mail: epid2@cge.onego.ru

Сафонова Ольга Сергеевна — энтомолог Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия; тел.: 8(814)233-29-07, e-mail: epid2@cge.onego.ru

Чевская Виктория Евгеньевна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Карелия; тел.: ±7-921-010-84-34, e-mail: Chevskaya@cge.onego.ru



ГАРНИЗОННЫЙ ЛАЗАРЕТ «ЙОРК» КЁНИГСБЕРГА: ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ КАЛИНИНГРАДА

Л.А. Перминова¹, Ж.Л. Малахова¹, И.Б. Иванов², О.Г. Краснова², А.Д. Эберт³, И.Г. Скобей¹,
А.В. Тарасов¹

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Инфекционная больница Калининградской области, Калининград, Россия

³ Практика/Прием женского здоровья, акушерства и гинекологии, Берлин, Германия

Garrison hospital «York» Königsberg:

history of creation and further development of the infectious hospital of Kaliningrad

L.A. Perminova¹, J.L. Malakhova¹, I.B. Ivanov², O.G. Krasnova², A.D. Ebert³, I.G. Skobei¹, A.V. Tarasov¹

¹ Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Kaliningrad, Russia

² Infectious Diseases Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad, Russia

³ Practice/Reception of Women's Health, Obstetrics and Gynecology, Berlin, Germany

Резюме

В статье представлены результаты изучения и анализа информации из архивных документов, на основании которых воссоздана история строительства комплекса зданий гарнизонного лазарета «Йорк» Кёнигсберга, изучены и проанализированы особенности архитектурно-планировочных решений, использованных при строительстве этого лечебного комплекса. Дано описание послевоенного и современного этапов развития Инфекционной больницы Калининградской области, которая разместилась в сохранившихся зданиях гарнизонного лазарета «Йорк» Кёнигсберга.

Ключевые слова: Кёнигсберг, Калининград, гарнизонный лазарет «Йорк», история медицины, инфекционные болезни, здравоохранение.

История строительства гарнизонного лазарета «Йорк»

Калининградская область имеет уникальную историю и богатое послевоенное культурное наследие. Особый интерес для изучения представляет история становления медицины в Калининграде в довоенный, послевоенный и современный периоды с учетом того, что часть медицинских учреждений современного Калининграда располагаются в перепрофилированных зданиях бывших госпиталей Кёнигсберга.

Для изучения истории создания и особенностей архитектурного планирования медицинских зданий Кёнигсберга были использованы архивные материалы, историческая научная литература, содержащая информацию о развитии медицины в Кёнигсберге в довоенный период и в послевоенный период в г. Калининграде.

Гарнизонный лазарет «Йорк» Кёнигсберга спроектирован в 1866 г. двумя знаменитыми немецкими

Abstract

The article presents the results of the study and analysis of archival documents, on the basis of which the history of the construction of the complex of buildings of the garrison infirmary «York» in Königsberg is recreated, the features of the architectural and planning solutions used in the construction of this medical complex are studied and analyzed. The description of the post-war and modern stages of development of the infectious diseases hospital of the Kaliningrad region, which is located in the preserved buildings of the garrison infirmary «York» in Königsberg, is given.

Key words: Königsberg, Kaliningrad, garrison infirmary «York», history of medicine, infectious diseases, public health.

архитекторами — Martin Gropius (Мартин Гропиусом) и Heino Schmieden (Хайно Шмиденом) в архитектурной фирме »Gropius & Schmieden» (Берлин, Германия). Строительство же самих зданий комплекса было поручено гарнизонному инспектору Kienitz (Киницу) и государственному советнику по строительству Paul Mühlbach (Паулю Мюльбаху). Комплекс зданий городского лазарета «Йорк» был возведен на месте паркового ансамбля, принадлежавшего графу Дона, и располагался между двумя параллельно идущими городскими улицами — Königstraße (в настоящее время улица Фрунзе) и Yorckstraße (в настоящее время улица 1812 года), на последней находился главный вход в лазарет [1, 2].

Проект лазарета состоял из 7 одно- и трехэтажных зданий: 3 из них были лечебными, 2 предназначались для размещения изоляторов (для пациентов с инфекционными заболеваниями), 1 корпус отводился под хозяйственные нужды (кухня, пра-

чечная) и еще 1 — под административные [3]. 3 лечебных и хозяйственный корпуса располагались в центре архитектурного комплекса и соединялись крытой галереей-переходом и вместе с остальными корпусами образовывали силуэт христианского креста (рис. 1).

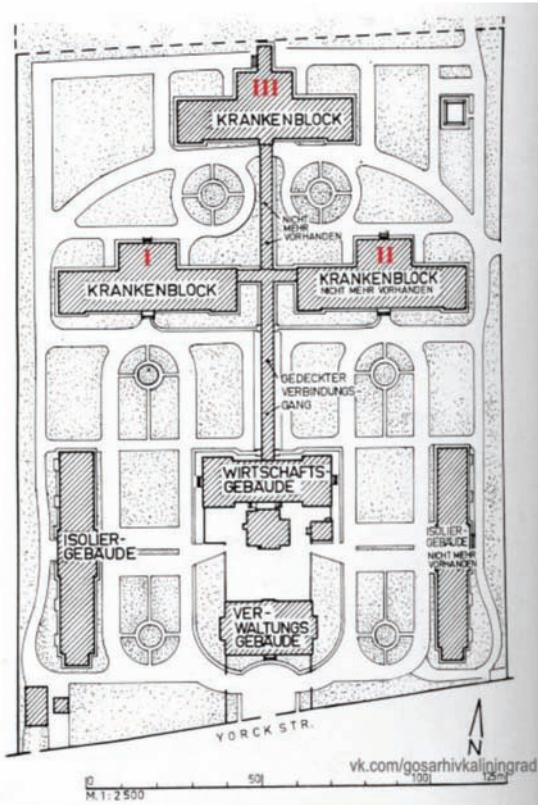


Рис. 1. Общий план-схема расположения корпусов гарнизонного лазарета «Йорк» (I, II, III — лечебные корпуса лазарета), 1879 г. [3]

Здания 3 лечебных корпусов имели общий внешний облик и планировку (рис. 2), но имели помещения с различным функционалом: в I корпусе имелся операционный зал, во II — молельная комната, в III — парилка [4].



Рис. 2. Кёнигсберг. Вид на I-й (западный) больничный корпус гарнизонного лазарета «Йорк». 1930-е гг. [17]

Для лучших экологических и гигиенических условий нахождения больных и персонала использовались уникальные для того времени идеи и методики по уходу за больными: лечебные палаты размещались на южной стороне зданий; в них была оборудована сквозная вентиляция, что заметно снижало распространение инфекционных заболеваний и повышало удобство пребывания в них самих пациентов. Палаты были предусмотрены 2-, 3- и 6-местные, в них могло быть установлено от 88 до 100 коек на блок.

Лечебные корпуса были отделены друг от друга и окружены ландшафтным парком с зелеными насаждениями, где произрастали многочисленные липы, каштаны, дубы, грабы, декоративные кустарники. Пациенты лазарета любили совершать пешие прогулки на свежем воздухе по оборудованным дорожкам парка [3].

В одном из больничных корпусов гарнизонного лазарета размещался читальный зал (рис. 3).



Рис. 3. Интерьер читального зала одного из больничных корпусов гарнизонного лазарета «Йорк». 1930-е гг. [17]

Хозяйственный корпус лазарета представлял собой двухэтажное здание с отдельным центральным входом, серией слуховых окон и высокой прямоугольной башенкой с часами, вершиной которой была конусообразная крыша и остроконечный шпиль с флюгером. На востоке здания размещалась кухня, к которой примыкали помещение для мытья посуды, кладовки и запасники. На западе располагалась большая прачечная, за которой следовали гладильня и помещения для сбора грязного белья (рис. 4).

Административный корпус и 2 изолятора стояли отдельно от лечебных корпусов. В обоих изоляторах размещались больничные залы с 16 койками каждый. Для более удобного и функционального сообщения корпусов между собой, а также минимизирования рисков распространения различных инфекций больничные корпуса были соединены друг с другом посредством длинной крытой одноэтажной галереи с переходами [5].



Рис. 4. Архитектурный план лицевого фасада здания хозяйственного корпуса гарнизонного лазарета «Йорк». Архитектурный музей в Берлине. 1886 г. [3]



Рис. 5. Бывший II лечебный корпус гарнизонного лазарета «Йорк» и немецкий жилой дом, не сохранившиеся до наших дней, со стороны современной улицы Фрунзе г. Калининграда. 1975 г. Источник: pastvu.com

Строительство лазарета обошлось городской казне в 1 213 000 марок и 221 000 марок дополнительных расходов. Стоимость оборудования 1 койко-места составила 4331 марку. На участке земли площадью 2,68 гектара было построено 7 одно- и трехэтажных корпусов гарнизонного лазарета, рассчитанных на 374 койко-места, а одно вспомогательное здание было возведено немного позже. Работы начались в 1876 г. и продолжались в течение 3 лет. Торжественное открытие состоялось в 1879 г. [6].

Гарнизонный лазарет был назван в честь героя войны с Наполеоном генерала-фельдмаршала Иоганна Давида Людвига Йорка фон Вартенбурга (Johann David Ludwig Graf Yorck von Wartenburg, 1759–1830), который был настоящим народным героем в Кёнигсберге, а его имя служило символом истинного патриотизма [7].

Послевоенная история комплекса зданий гарнизонного лазарета «Йорк»

Во время налёта английской авиации на город Кёнигсберг в 1944 г. и штурма в апреле 1945 г. были полностью или частично разрушены многие здания, в том числе и комплекс зданий гарнизонного лазарета. Восточный изолятор и II лечебный корпус пострадали больше всего — их не удалось сохранить (рис. 5).

Помимо колоссальных разрушений, властям и населению Калининградской области в первые годы после Второй мировой войны пришлось столкнуться и с крайне сложной санитарно-эпидемиологической обстановкой в регионе [8]. Населенные пункты области находились в антисанитарном состоянии [9, 10]. В городах и сельской местности не хватало жилья, бань и других коммунально-бытовых учреждений [11]. Не было установленных

мест для свалок, дворовых и общественных уборных катастрофически не хватало. В неудовлетворительном состоянии находились водопроводы и канализационные сооружения. Качество воды было крайне низким, так как из-за отсутствия хлорной извести хлорирование не проводилось. Существенную опасность представляли сточные воды, которые сбрасывались безо всякой очистки в реки и озера, являвшиеся основными источниками питьевой воды для населения [12].

В области наблюдалась высокая заболеваемость брюшным и сыпным видами тифа, скарлатиной, дифтерией, острыми кишечными инфекциями [13, 14]. Первая вспышка заболеваемости брюшным тифом зафиксирована в Кёнигсберге в июле 1945 г., первые случаи сыпного тифа — в ноябре 1945 г. По данным на февраль 1946 г., заболеваемость населения области педикулезом составила 30%, а чесоткой — 50% [15, 16]. Чрезвычайное положение сложилось по заболеваемости малярией и туляремией. Всего в 1946 г. официально зарегистрировано 652 случая туляремии, однако общее количество переболевших было значительно выше [17]. Немецкое население за помощью не обращалось, советскому зачастую обращаться было просто некуда [18]. Усложняло ситуацию отсутствие в области развитой системы медицинских учреждений и нехватка медицинских кадров [19–21].

29 августа 1946 г. в Калининграде была открыта городская инфекционная больница на 800 коек в восстановленных зданиях гарнизонного лазарета «Йорк» [22]. В послевоенные годы были отремонтированы два лечебных корпуса (I и III), хозяйственный, административный, здание западного изолятора и кирпичная ограда по периметру комплекса. С этого времени начался отсчёт деятельности всей инфекционной службы города и области.

В штате больницы было 12 немецких врачей (Матильда Рольф Юлиусович — заведующий приемным отделением, Заунус Август Давыдович — заведующий отделением дистрофиков, Отт Иоахим Карлович — заведующий сыпно-тифозным отделением, Губба Берта Эрнестовна, Пройсс Павел Карлович, Зигмуни Маргарита Фрицовна, Шидат Дора Оттовна и др. и 4 русских (Смылова Нина Ноевна, Вайнерман Ева Марковна (рис. 6), Бабкина Изабелла Михайловна, Старосветская Эмма Афроновна), 25 медсестёр, в том числе Лавринович Эделаида Даниловна, Беляева Ефросинья Васильевна, Шумихина Прасковья Васильевна, Коваленко Валентина Михайловна, Белова Прасковья Никитична, Груша Анна Андреевна, Краснова Мария Петровна и др., санитары, прачки, конюхи, водители и даже кузнец [22]. Первым руководителем нового лечебного учреждения стала Софья Александровна Красногорченко (Приказ № 180 от 31.08.1946 г. «Прибывшую из МЗ РСФСР врача Красногорченко Софью Александровну назначить с 29 августа с. г. на должность главного врача городской инфекционной больницы г. Калининграда с окладом по должности»). В дальнейшем эту должность занимали: с 1947 по 1950 г. Строгович И.П., который окончил медицинский факультет Воронежского государственного университета, был участником Халхин-Гола и Великой Отечественной войны (майор), награжден государственными награда-



Рис. 6. Врач Вайнерман Ева Марковна (Приказ № 9 от 08.01.1947. «Прибывшую из МЗ РСФСР врача-инфекциониста Вайнерман Еву Марковну назначить на должность заведующей отделением городской инфекционной больницы с 08.01.47 г.»). Из архива Инфекционной больницы Калининградской области

ми; с 1950 по 1952 г. — Гулый Игорь Петрович; с 1952 по 1955 г. — Вишневская Анна Иосифовна; с 1955 по 1957 г. — Шкляр Валентина Евгеньевна; с 1957 по 1960 г. — Канаев Владимир Васильевич; с 1960 по 1961 г. — Кикот Владимир Григорьевич; с 1961 по 1976 г. — Елина Нина Михайловна; с 1976 по 1992 г. — Егоренко Борис Тимофеевич; с 1992 по 2001 г. — Пацкин Юрий Егорович; с 2001 по 2018 г. — Бигулов Владимир Николаевич; с декабря 2018 г. — заслуженный врач РФ Краснова Ольга Геннадьевна.

Из воспоминаний медсестры детского отделения инфекционной больницы Дружковой Надежды Васильевны (рис. 7): «Я приехала в Калининград 29 марта 1947 г. по командировке Министерства здравоохранения. Отдел кадров облздравотдела направил меня в инфекционную больницу. Вход в больницу был с улицы 1812 года. Каково было мое удивление, когда я встретила на территории больницы одних немцев и ни одного русского человека. Думаю, куда же я попала..., отвели меня в канцелярию, секретарь больницы был немец Курш, который хорошо владел русским языком, он вел все делопроизводство. Русских в больнице было очень мало. Это — главный врач Красногорченко С.А., врачи Вайнерман Ева Марковна и Смылова Нина Ноевна (точную дату ее приезда я не помню), старшая медсестра Сергеева Елена Павловна, хорошо владеющая немецким языком, все общение с немцами было через нее, медицинские сестры Наумова Р.М., Рита (фамилию забыла), Тузик Таня, Кезля Аня... и ни одной русской санитарки. Одни монахини, надо отдать им должное, они работали очень хорошо... В августе приехали русские врачи, выпускники Астраханского и Ивановского медицинского института. Медсестры из Воронежа, Костромской области. Стали постепенно поступать на работу русские санитарки...» [22].

В первые дни и месяцы после войны в больнице функционировало 4 корпуса, в которых размещались 10 клинических отделений: приёмное, отделение для дистрофиков, туберкулёзное, кожно-венерологическое, сыпнотифозное, брюшнотифозное, дифтерийное и др., а также функциональные подразделения. В ноябре 1946 г. на базе городской инфекционной больницы было организовано детское инфекционное отделение (Приказ № 432 «Об организации детского инфекционного отделения в инфекционной больнице» от 22.11.1946 г., (рис. 8)).

К концу 1946 г. в области среди немецкого населения начался массовый голод. Приказом облздравотдела было предписано провести медицинское освидетельствование немецких граждан, и на базе городской инфекционной больницы было открыто отделение на 200 коек для лечения немцев, больных дистрофией. Но больных было настолько много, что пришлось увеличить мощность отде-

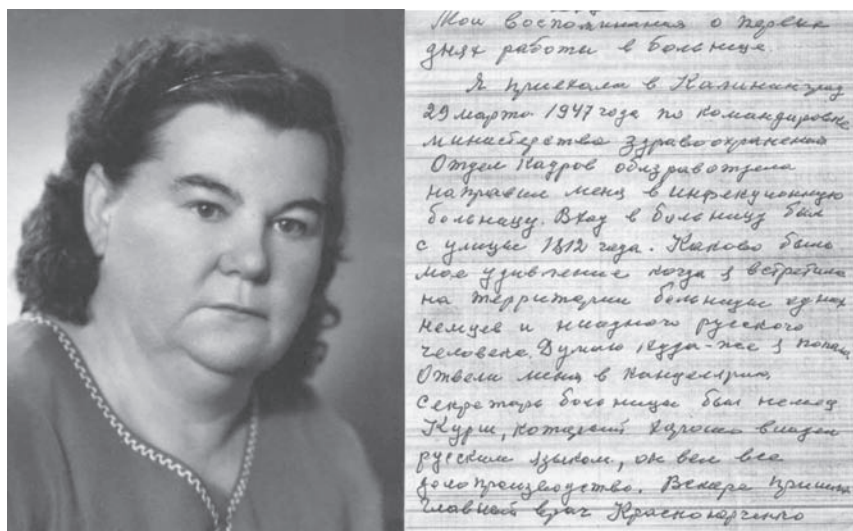


Рис. 7. Медсестра Дружкова Надежда Васильевна (Приказ № 75 от 29.03.1947 г. «Прибывшую по направлению из МЗ РСФСР медсестру Дружкову Надежду Васильевну назначить на должность медсестры детского отделения городской инфекционной больницы»). Из архива Инфекционной больницы Калининградской области



Рис. 8. Детское отделение инфекционной больницы. Врач Клинская Мария Григорьевна, 1951 г. Из архива Инфекционной больницы Калининградской области

ления за счет двухъярусных коек (данные архива Инфекционной больницы Калининградской области). Это отделение функционировало до 1948 г.

Из воспоминаний старейших сотрудников стало известно, что на территории Инфекционной больницы находился отдельный барак, в котором до 1949 г. содержались 2 лепрозных больных (немцы). В 1949 г. они были переведены в лепрозорий Литвы [22].

В апреле 1947 г. на базе туберкулёзного отделения инфекционной больницы была создана Областная туберкулёзная больница [22].

В августе 1947 г. облздравотделом были направлены в городскую инфекционную больницу 4 врача из Астраханского мединститута, 18 фельдше-

ров, получивших образование в Куйбышевской и Шуйской фельдшерско-акушерских школах, 8 медсестер из Кологривенской медшколы Костромской области [22]. Таким образом, к середине 1947 г. лечебное учреждение было практически полностью укомплектовано медперсоналом.

Коечный фонд больницы первоначально, как было сказано выше, насчитывал 800 мест. Постепенно происходило сокращение их числа и перепрофилирование, и с 1 января 2013 г. по настоящее время коечный фонд больницы составляет 181 место (141 — для взрослого населения, 40 — для детей от 6 до 18 лет).

В зависимости от преобладания той или иной инфекции происходило мобильное перепрофилирование отделений. Больница оснащалась новым оборудованием, производились ремонт и реконструкция существующих помещений, здания подключили к центральному отоплению [22].

Постановлением правительства Калининградской области от 23 марта 2007 г. № 132 одно из зданий бывшего гарнизонного лазарета «Йорк» получило статус объекта культурного наследия регионального значения.

В 2011 г. был проведен ремонт I лечебного корпуса Инфекционной больницы. Отремонтированы процедурные кабинеты, административные помещения, палаты, установлена новая мебель, санузлы оборудованы душевыми кабинами, обновлена автономная система вентиляции.

В 2018 г. с правой стороны пристроили лифтовой подъёмник для маломобильных пациентов и отреставрировали другие лечебные корпуса, а также с нуля возведено одно из зданий больницы. В ле-

чебных корпусах оборудованы Мельцеровские боксы — комплекс помещений, предназначенных для госпитализации и проведения лечебно-диагностических мероприятий больным с контагиозными инфекционными заболеваниями, установлена новая система освещения (рис. 9).



Рис. 9. Современный вид здания I лечебного корпуса гарнизонного лазарета «Йорк». Сейчас его занимает лечебный корпус «Г» 1-го боксированного отделения городской инфекционной больницы. 2020 г. [14].

Также в 2018 г. был проведен капитальный ремонт II корпуса (в видоизмененном виде) бывшего гарнизонного лазарета «Йорк» и восстановлена крытая галерея, которая шла между всеми 4 центральными корпусами больницы (рис. 10).



Рис. 10. Современный вид крытой межкорпусной галереи, соединяющей хозяйственный и I, II и III лечебные корпуса гарнизонного лазарета «Йорк». За галереей видно новое здание администрации Инфекционной больницы, построенное на месте бывшего II корпуса гарнизонного лазарета «Йорк». 2020 г. [14]

Реконструкция лечебного учреждения в 2018 г. способствовала повышению готовности инфекционной службы в случае возникновения угрозы распространения инфекционных заболеваний.

В настоящее время больница является лечебно-диагностическим, методическим, учебным и консультативным медицинским учреждением, в котором трудятся более 300 человек (рис. 11). Медицинская организация имеет мощную лабораторную



Рис. 11. Коллектив Инфекционной больницы Калининградской области

службу (клинико-диагностическую лабораторию, лабораторию клинической иммунологии, микробиологическую лабораторию), современные кабинеты ультразвуковой и функциональной диагностики, рентгенологический кабинет. Стационарное отделение рассчитано на 173 койки, дневной стационар — на 168 коек. В структуре учреждения имеются централизованное стерилизационное отделение и дезинфекционная камера, центр дистанционного мониторинга и ведения пациентов, центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, отдел по реализации проектов. Организационно-методический отдел осуществляет научно-методическое сопровождение врачей-инфекционистов поликлинических учреждений и госпитальных эпидемиологов медицинских организаций области.

В 2024 г. исполнится 145 лет со дня основания этого медицинского учреждения. Хочется пожелать коллективу Инфекционной больницы дальнейших успехов в профилактике и лечении инфекционных заболеваний на территории Калининградской области (<https://inf-bol.infomed39.ru/>).

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Tietz G.: Krankenanstalten in Königsberg, In: Hensel J(Hrsg.): Medizin in und aus Ostpreußen. Nachdrucke aus den Rundbriefen der «Ostpreußischen Arztfamilie» 1945–1995. Starnberg 1996, ISBN 3-00-000492-0, S. 339–358.
2. Кёнигсберг, Калининград. Иллюстрированный энциклопедический справочник / под общей редакцией А.С. Пржездомского. — Калининград: Изд-во «Янтарный сказ», 2006. — 792 с.
3. Zeitschrift für Bauwesen / hrsg. im Preußischen Finanzministerium. Berlin: Ernst. Журнал строительной отрасли, Берлин, 1886 год, том 36, стр. 391, диаграммы в атласе-приложении, листы 51 и 52.
4. Königsberg, Architektur aus deutscher Zeit. Кёстер Б. Кёнигсберг, сегодняшний Калининград, перевод с немецкого языка А. Шабунина, Хузум, 2000, 255 с.
5. Фриз, в архитектуре // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона : в 86 т. (82 т. и 4 доп.). — СПб., 1890–1907.
6. Zitat 7: Peters, O: Heino Schmieden. Leben und Werk des Architekten und Baumeisters 1835-1913. Lukas Verlag, Berlin 2016, p. 369
7. Richter, O.W.L. (1838). Vaterländisches Archiv für Wissenschaft, Kunst, Industrie und Agrikultur (in German). Gebrüder Born Trager, p. 158.
8. Жданович, Л.Н. Санитарно-эпидемиологическая ситуация в Калининградской области в первые послевоенные годы / Л.Н. Жданович // Журнал «Калининградские архивы». — 2011. — № 9.
9. Wieck M: Königsberg. Zeugnis vom Untergang einer Stadt. Bechtermünz Verlag 1998.
10. Von Lehndorff, H. Graf: Ostpreußisches Tagebuch. Aufzeichnungen eines Arztes aus den Jahren 1945-1947. Biederstein Verlag, München 1961.
11. Государственный архив Калининградской области (ГАКО). Ф. Р-296. Оп. 2. Д. 1. Л. 92; Оп. 1. Д. 7. Л. 1
12. Государственный архив Калининградской области ГАКО. Оп. 1. Д. 9. Л. 46; Д. 7. Л. 1-2, 12, 17-18; Оп. 2. Д. 1. Л. 82
13. Deichelmann H: Ich sah Königsberg sterben. Aus dem Tagebuch eines Arztes. 2. Auflage, Baganski Verlag Minden 1995.
14. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
15. Государственный архив Калининградской области ГАКО. Оп. 2. Д. 1. Л. 72; Оп. 1. Д. 7. Л. 1
16. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main, 1954
17. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
18. Самая западная : сборник документов и материалов о становлении Калининградской области. 1946–1952. — Калининград, 1980. — 197 с.
19. Wieck M: Königsberg. Zeugnis vom Untergang einer Stadt. Bechtermünz Verlag 1998.
20. Deichelmann H: Ich sah Königsberg sterben. Aus dem Tagebuch eines Arztes. 2. Auflage, Baganski Verlag Minden 1995.
21. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
22. Материалы и фотографии из архива ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области»
23. Фотографии из архива визуальной информации Восточной Пруссии: <http://www.bildarchiv-ostpreussen.de>.
24. Фотографии из Государственного архива Калининградской области.
25. Исторические переводные материалы с немецкого языка Государственного архива Калининградской области.
26. Фотографии из личного архива И. Г. Скобея (здания Кёнигсберга).

References

1. Tietz G.: Krankenanstalten in Königsberg, In: Hensel J(Hrsg.): Medizin in und aus Ostpreußen. Nachdrucke aus den Rundbriefen der «Ostpreußischen Arztfamilie» 1945–1995. Starnberg 1996, S. 339–358.
2. Königsberg, Kaliningrad. Illustrirovannyj ensiklopedicheskiy spravochnik pod obshchey redaktsiyey A.S. Przhezdomskogo, Izd-vo «Yantarnyy skaz», Kaliningrad, 2006, 792 s.
3. Zeitschrift für Bauwesen / hrsg. im Preußischen Finanzministerium. Berlin: Ernst. Журнал строительной отрасли, Берлин, 1886 год, том 36, стр. 391, диаграммы в атласе-приложении, листы 51 и 52.
4. Königsberg, Architektur aus deutscher Zeit. Kester B. Königsberg, segodnyashniy Kaliningrad, perevod s nemetskogo yazyka A. Shabunina, Khuzum, 2000, 255 s.
5. Friz, v arkhitekture // Entsiklopedicheskiy slovar' Brokgauza i Efrona : v 86 t. (82 t. i 4 dop.). — Spb., 1890–1907.
6. Zitat 7: Peters, O: Heino Schmieden. Leben und Werk des Architekten und Baumeisters 1835-1913. Lukas Verlag, Berlin 2016, p. 369
7. Richter, O.W.L. (1838). Vaterländisches Archiv für Wissenschaft, Kunst, Industrie und Agrikultur (in German). Gebrüder Born Trager, p. 158.
8. Zhdanovich L. N., Sanitarno-epidemiologicheskaya situatsiya v kaliningradskoy oblasti v pervye poslevoennye gody, Zhurnal «Kaliningradskie arkhivy», № 9, 2011

9. Wieck M: Königsberg. Zeugnis vom Untergang einer Stadt. Bechtermünz Verlag 1998.
10. Von Lehnndorff, H. Graf: Ostpreußisches Tagebuch. Aufzeichnungen eines Arztes, aus den Jahren 1945-1947. Biederstein Verlag, München 1961.
11. Gosudarstvennyy arkhiv Kaliningradskoy oblasti (GAKO). F. R-296. Op. 2. D. 1. L. 92; Op. 1. D. 7. L. 1
12. Gosudarstvennyy arkhiv Kaliningradskoy oblasti (GAKO). Op. 1. D. 9. L. 46; D. 7. L. 1-2, 12, 17-18; Op. 2. D. 1. L. 82
13. Deichelmann H: Ich sah Königsberg sterben. Aus dem Tagebuch eines Arztes. 2. Auflage, Baganski Verlag Minden 1995.
14. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
15. Gosudarstvennyy arkhiv Kaliningradskoy oblasti (GAKO). Op. 1. D. 1. L. 72; Op. 1. D. 7. L. 1
16. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main, 1954
17. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
18. Samaya zapadnaya: sbornik dokumentov i materialov o stanovlenii Kaliningradskoy oblasti. 1946-1952. Kaliningrad, 1980, 197 s.
19. Wieck M: Königsberg. Zeugnis vom Untergang einer Stadt. Bechtermünz Verlag 1998.
20. Deichelmann H: Ich sah Königsberg sterben. Aus dem Tagebuch eines Arztes. 2. Auflage, Baganski Verlag Minden 1995.
21. Starlinger W: Grenzen der Sowjetmacht. Beiheft zum Jahrbuch der Albertus-Universität Königsberg/Pr. IX, Holzner-Verlag Kitzingen-Main 1954
22. Materialy i fotografii iz arkhiva GBUZ «Infektsionnaya bol'nitsa Kaliningradskoy oblasti»
23. Fotografii iz arkhiva vizual'noy informatsii Vostochnoy Prussii: <http://www.bildarchiv-ostpreussen.de>.
24. Fotografii iz Gosudarstvennogo arkhiva Kaliningradskoy oblasti.
25. Istoricheskie perevodnye materialy s nemetskogo yazyka Gosudarstvennogo arkhiva Kaliningradskoy oblasti.
26. Fotografii iz lichnogo arkhiva I. G. Skobeya (zdaniya Kenigsberga).

Авторский коллектив:

Перминова Людмила Анатольевна — доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины высшей школы медицины Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, к.м.н., тел.: 8(4012)59-55-95 (6500), e-mail: LPerminova@kantiana.ru

Малахова Жанна Леонидовна — заведующая кафедрой педиатрии и профилактической медицины Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, д.м.н., профессор; тел.: 8(4012)59-55-95 (6500), e-mail: me-to-you1@yandex.ru

Иванов Игорь Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: 8(4012)46-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

Краснова Ольга Геннадиевна — главный врач Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: 8(4012)46-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

Эберт Андреас Д. — врач Практика/Прием женского здоровья, акушерства и гинекологии, www.prof-ebert.de.

Скобей Иван Геннадьевич — ассистент кафедры педиатрии и профилактической медицины высшей школы медицины Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта; тел.: 8(4012)59-55-95 (6500), e-mail: ivawka-doktor@mail.ru

Тарасов Андрей Вячеславович — доцент кафедры педиатрии и профилактической медицины высшей школы медицины Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, к.м.н.; тел.: 8(4012)59-55-95 (6500), e-mail: drup1@yandex.ru



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ДЛИТЕЛЬНОЙ ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ВОЗБУДИТЕЛЯ В СОЧЕТАНИИ С КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

К.В. Жданов¹, О.В. Мальцев¹, К.В. Козлов¹, П.И. Миклуш¹, Е.В. Передельский¹, С.Н. Сидорчук¹, Ю.А. Кравчук¹, А.С. Сигидаев², В.Г. Дедков³, А.А. Конушкалиев⁴

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

² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁴ 412 Военный госпиталь, Владикавказ, Россия

A clinical case of severe Crimean hemorrhagic fever with prolonged persistence of the pathogen in combination with tick-borne borreliosis

K.V. Zhdanov¹, O.V. Mal'cev¹, K.V. Kozlov¹, P.I. Miklush¹, E.V. Peredel'skij¹, S.N. Sidorchuk¹, Yu.A. Kravchuk¹, A.S. Sigidaev², V.G. Dedkov³, A.A. Konushkaliev⁴

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

² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

³ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

⁴ 412 Military hospital, Vladikavkaz, Russia

Резюме

Крымская геморрагическая лихорадка (геморрагическая лихорадка Крым-Конго) — важная проблема общественного здравоохранения, обусловленная широким географическим распространением, способностью вызывать эпидемические вспышки заболевания и высокой летальностью. Данные о том, что инфицирование человека в отдельных случаях может происходить при прямом контакте с больным (минуя переносчика), свидетельствует о высоком риске заражения окружающих. В статье представлен случай тяжелого течения Крымской геморрагической лихорадки в сочетании с клещевым боррелиозом с различными клиническими проявлениями заболевания с множеством осложнений, развившихся по причине как прямого, так и опосредованного воздействия вируса не только на клетки крови, систему гемостаза и сосудистый компонент с развитием геморрагического синдрома, но и на многие органы и системы организма. Возможность длительной персистенции вируса Крымской геморрагической лихорадки в организме человека на фоне угнетения иммунной системы организма и тяжелого течения заболевания, сопряженного с развитием жизнеугрожающих осложнений, приводит к высокому риску развития летального исхода, длительному восстановительному лечению и превышению сроков госпитализации пациента.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка Крым-Конго, геморрагический синдром, длительная персистенция вируса, клещевой боррелиоз, клинический случай, микст-инфекция, тяжелое течение.

Abstract

Crimean haemorrhagic fever (Crimean-Congo haemorrhagic fever) — an important public health problem due to the wide geographical spread, the ability to cause epidemic outbreaks of disease and high mortality. Evidence that human infection in some cases may occur in direct contact with the patient (bypassing the vector) indicates a high risk of contamination of surrounding people. This article presents a case of severe Crimean haemorrhagic fever in combination with tick-borne borreliosis with different clinical manifestations of the disease with many complications developed due to both direct and indirect effects of virus not only on blood cells, the system of hemostasis and vascular component with the development of hemorrhagic syndrome, but also on many organs and systems of the body. The possibility of long-term persistence of the Crimean haemorrhagic fever virus in the human body against the background of the inhibition of the immune system of the body and the severe course of the disease associated with the development of life-threatening complications, leads to a high risk of death, prolonged restorative treatment and extended hospitalization.

Key words: Crimean-Congo haemorrhagic fever, hemorrhagic syndrome, long-term persistence of the virus, tick-borne borreliosis, mixed infection, clinical case, severe course

Введение

Несколько факторов сделали Крымскую геморрагическую лихорадку (КГЛ) важной проблемой общественного здравоохранения: ее широкое географическое распространение, способность вызывать вспышки и летальные исходы у людей, отсутствие вакцины, ограниченные возможности лечения, а также опасения по поводу возможного использования вируса КГЛ в качестве агента биологического оружия [1].

Вирус КГЛ относится к роду *Orthonairovirus* [2]. Вирусы КГЛ передаются клещами рода *Hyalomma*. Также вирус был выделен из других родов клещей [2, 3]. По оценкам экспертов, ежегодно происходит от 10 000 до 15 000 случаев инфицирования человека вирусом КГЛ [4]. Вирус имеет самое широкое географическое распространение среди всех переносимых клещами вирусов, вызывающих заболевания у людей, и второе место среди всех арбовирусов после вируса денге [3, 5]. Летальность при КГЛ в различных регионах колеблется от 5 до 80% [2].

Вирус КГЛ не адаптирован к человеческому организму. Его высокая вирулентность, вероятно, связана с наличием в структуре вируса белков — антагонистов интерферона, которые подавляют интерфероногенез, что обуславливает тяжелое течение инфекции [2, 4].

Основная диагностическая проблема связана с очень коротким промежутком времени, в течение которого вирус может быть обнаружен в образцах крови с помощью ПЦР, чаще всего в первые 7 дней заболевания [2, 5, 6, 7]. В некоторых случаях вирусемии определяют и на более поздних сроках болезни, преимущественно при тяжелом течении, приводящем к летальному исходу [7]. Имеются единичные данные о длительной персистенции возбудителя КГЛ в организме человека (сроки выявления РНК вируса в крови при помощи ОТ-ПЦР): R. Wölfel et al. описали выявление РНК в течение 18 дней после появления симптомов болезни [8], F.J. Vurt et al. — в течение 16 дней болезни [9], S. Thomas et al. — в течение 36 дней после появления симптомов [10].

Основными клетками-мишенями для вируса являются клетки ретикулоэндотелиальной системы [2]. Раннее заражение моноцитов и макрофагов — важный механизм ускользания от иммунного ответа [11]. Моноциты и макрофаги после поражения вирусом выделяют факторы, действующие системно [2]. Высвобождение растворимых факторов из инфицированных моноцитов и макрофагов приводит к делеции лимфоцитов, как непосредственно за счет высвобождения медиаторов, так и косвенно, запуская апоптоз [11]. При этом вирус КГЛ не инфицирует лимфоциты напрямую

[2]. Одной из причин развития цитопенического синдрома при КГЛ является приобретенный гемофагоцитарный синдром (ГФС), который относится к «вирус-ассоциированным ГФС» [2, 3, 6].

Поражение эндотелия происходит как за счет прямого вирусного воздействия и репликации вируса в клетках, так и иммуно-опосредованного ответа, что приводит к дисфункции эндотелия [2, 11]. Повреждение эндотелия способствует недостаточности гемостаза, стимуляции агрегации и дегрануляции тромбоцитов с последующей активацией внутреннего каскада коагуляции [3]. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов, вероятно всего, является основной причиной развития и прогрессирования ДВС-синдрома и геморрагических проявлений у пациентов. При этом развитие ДВС-синдрома является определяющим фактором тяжести заболевания [2].

В типичном клиническом течении болезни выделяют 4 периода заболевания: инкубационный, начальный (предгеморрагический), период разгара (геморрагический), выздоровления (реконвалесценции), отдаленных последствий КГЛ [2, 3, 12, 13].

Мы наблюдали случай тяжелого течения КГЛ, сопряженного с длительной персистенцией вируса, который, на наш взгляд, при отсутствии своевременной комплексной терапии имел все шансы завершиться неблагоприятным, в том числе летальным, исходом.

Клинический случай

Пациент С., 19 лет, заболел остро, когда на следующий день после присасывания клеща повысилась температура тела до 39 °С. Обратился за медицинской помощью в военно-медицинское подразделение, был госпитализирован для наблюдения и лечения, однако в связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой до 39 °С на 4-й день болезни (д.б.) для дальнейшего обследования и лечения был переведен в инфекционное отделение военного госпиталя (ВГ).

На момент поступления в ВГ при объективном осмотре общее состояние расценено как средней степени тяжести. Был выставлен предварительный диагноз: «Геморрагическая лихорадка неясного генеза».

В ВГ осуществлялся комплекс лечебно-диагностических мероприятий. Пациенту было назначено комплексное лечение, включавшее антибактериальную (цефтриаксон, доксициклин, метронидазол), инфузионно-детоксикационную, антигистаминную терапию.

С 5-го по 10-й д.б. общее состояние расценивалось как тяжелое в связи с развитием полиорганной дисфункции, геморрагического синдрома, дыхательной недостаточности.

На 5-й д.б. появилась рвота с прожилками крови, дегтеобразный стул, при осмотре кожного покрова выявлена петехиальная сыпь. Пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации (ОАиР) ВГ, выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), обнаружены острые язвы (2) желудка, осложненные кровотечением, синдром Меллори – Вейса. Кровотечение было остановлено при помощи эндоскопического гемостаза. Был осуществлен забор крови для исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА) на возбудителя иксодового клещевого боррелиоза (IgM – положительно, результат получен на 12-й д.б.). На 6-й д.б. выполнен анализ крови на возбудителя КГЛ (ПЦР) – положительно (результат получен на 7-й д.б.).

Следует также отметить характерное проявление течения КГЛ – на 6-й д.б. отмечена вторая волна фебрильной лихорадки (до 38,3°C) [13]. Также на фоне лихорадки появилась дыхательная недостаточность в виде учащения частоты дыхательных движений (ЧДД) до 24 в 1 минуту и снижения сатурации до 90%.

На 7-й д.б. пациент был переведен в ОАиР военно-медицинской организации центрального подчинения авиационным транспортом в модуле медицинском самолетном в сопровождении врачебно-сестринской бригады реаниматологического профиля.

С учетом положительного результата анализа крови на возбудителя КГЛ (ПЦР), установлен диагноз основного заболевания: Крымская геморрагическая лихорадка (РНК КГЛ обнаружена) с геморрагическим синдромом, тяжелая форма с полостными кровотечениями, 13 баллов (по Vaiker, 2015). Начата противовирусная терапия рибавирином 1,2 г/сут внутрь.

В лечении продолжена антибактериальная (цефтриаксон), гастропротективная, заместительная (трансфузия свежезамороженной плазмы и тромбоконцентрата) терапия. Дополнительно назначена противовоспалительная (дексаметазон) и иммуномодулирующая (иммуноглобулин человеческий нормальный), гепатопротекторная, гемостатическая терапия, пентоксифиллин. С 8-го д.б. фебрильно не лихорадил.

На 10-й д.б. диагностировано резкое снижение количества эритроцитов ($3,8 \rightarrow 2,37 \times 10^{12}/л$) и гемоглобина ($110 \rightarrow 70$ г/л), принято решение о выполнении контрольной ФЭГДС – выявлено продолжающееся кровотечение из острых язв желудка, кровотечение остановлено.

Период заболевания с 4-го по 10-й д.б. характеризовался развитием и прогрессированием полисерозита – увеличением жидкости в брюшной, плевральной, перикардиальной полостях, гепатомегалией, двусторонним поражением почек (по

результатам КТ, УЗИ). Лабораторно отмечали отрицательную динамику в виде прогрессирования анемии (снижение эритроцитов с $5,69 \times 10^{12}/л$ до $2,37 \times 10^{12}/л$, гемоглобина с 170 г/л до 70 г/л), лейкопении (до $1,8 \times 10^9/л$), лимфопении (до $0,56 \times 10^9/л$), тромбоцитопении тяжелой степени (до $12 \times 10^9/л$). С 8-го д.б. отмечена тенденция к нормализации лейкоцитов, лимфоцитов, нарастанию тромбоцитов до $80 \times 10^9/л$.

В биохимическом анализе крови в этот период регистрировали протеинемию до 54 г/л, умеренную гипоальбуминемию (до 31,5 г/л), гипербилирубинемии до 42 мкмоль/л, увеличение в крови продуктов азотистого обмена – мочевины до 13,5 ммоль/л, креатинина – максимальное значение на 5 д.б. (138 мкмоль/л), цитолитический синдром (АЛТ до 572 МЕ/л, АСТ до 2380 МЕ/л), высокие значения прокальцитонина – 1,45 нг/мл, СРБ 41,1 мг/л. Все перечисленные изменения в биохимическом анализе крови постепенно регрессировали, частично нормализовавшись к 10-му д.б.

В общем анализе мочи наблюдали нарастание протеинурии до 10,4 г/л, лейкоцитурии (до 30 в п/зр), микрогематурии (до 16 в п/зр).

С 11-го по 15-й д.б. состояние пациента оставалось тяжелым, но стабильным без отрицательной динамики.

Отмечалось постепенное регрессирование анемии, тромбоцитопении, гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, нормализация уровня мочевины, креатинина, общего билирубина и всех его фракций, снижение активности печеночных трансаминаз до 2 норм. В общем анализе мочи – тенденция по снижению протеинурии, лейкоцитурии и микрогематурии. В динамике уменьшался объем жидкости в плевральных полостях, брюшной полости, отсутствовала жидкость в полости перикарда.

К 16-му д.б. в связи со стабилизацией состояния, отсутствием признаков кровотечения общее состояние стали расценивать как средней тяжести, пациент был переведен в палатное отделение с суммарным нахождением на лечении до 80-го д.б. Этот период соответствовал периоду выздоровления и характеризовался регрессированием, а впоследствии окончательным купированием основных клинических проявлений заболевания – лихорадки, геморрагического синдрома, гепатомегалии, отсутствием признаков возможных рецидивирующих желудочно-кишечных кровотечений, нормализовалось насыщение капиллярной крови кислородом. Продолжительное время наблюдались симптомы, характерные для астенизации (общая слабость, недомогание).

Отмечалось восстановление всех общеклинических, а также биохимических показателей крови и мочи до нормальных значений. При этом на

протяжении длительного периода времени (до 75-го д.б.) при проведении лабораторного контроля на наличие генетического материала вируса Крым-Конго методом ПЦР в различных биологических средах пациента (кровь, слюна, моча) элиминации организма от возбудителя не происходило.

После проведения контрольной ФГДС, по данным которой в желудке определялись множественные постязвенные рубцы, пациент на 83-й д.б. был выписан по выздоровлению с отрицательным результатом ПЦР на наличие генетического материала вируса Крым-Конго в биологических субстратах с диагнозом основного заболевания: Микстинфекция: 1. Крымская геморрагическая лихорадка (РНК (ПЦР) вируса КГЛ обнаружена) с геморрагическим синдромом, тяжелая форма с полостными кровотечениями, 13 баллов (по Vaiker, 2015). 2. Клещевой боррелиоз, безэритемная форма. Осложнения: Острые язвы (2) выходного отдела желудка, осложненные кровотечением Forest Па, синдромом Меллори – Вейса. Множественные (5) острые язвы желудка с продолжающимся кровотечением (Forest Iv) из язвы тела желудка. Эндоскопический гемостаз. Анемия средней степени тяжести. Синдром системной воспалительной реакции. Отечно-асцитический синдром (двусторонний малый гидроторакс, асцит). Острое повреждение почек. ДВС-синдром. Тромбоцитопения тяжелой степени. Лейкопения.

Обсуждение

Заболевание у данного пациента характеризовалось тяжелым течением с выраженным тромбогеморрагическим синдромом, изменениями гематологической картины, дисфункцией органов (поражения почек, печени, полисерозиты) и критическими состояниями.

Вместе с тем, хотя мы и наблюдали типичное тяжелое течение заболевания [2], особенностью представленного клинического случая явилась длительная персистенция вируса КГЛ (до 75-го дня болезни), выявляемая методом ПЦР в крови и в слюне. Данный феномен, вероятно, можно объяснить прямым иммуносупрессивным действием вируса КГЛ, связанным с нарушением интерферогенеза, рано развившейся лимфопенией, связанной с лимфоидным истощением в селезенке и лимфатических узлах, а также прямым разрушительным действием медиаторов на лимфоциты, выделенных из инфицированных моноцитов и макрофагов [2, 4, 11]. Вклад в длительную персистенцию возбудителя КГЛ могло внести в том числе инфицирование пациента возбудителем клещевого боррелиоза (микст-инфекция). В литературе имеются данные о выраженном синергизме между возбудителем клещевого энцефалита (КЭ) и *B. burgdorferi* как в клеще-переносчи-

ке, так и в организме больного, результатом чего становится более тяжелое течение сочетанной инфекции по сравнению с моноинфекцией боррелиоза [14]. С учетом того, что возбудители КЭ и КГЛ относятся к одному семейству арбовирусов, возможно аналогичное взаимодействие *B. burgdorferi* с вирусом КГЛ. Вместе с тем, Hammond E.M. et al. выявили, что клеткой-мишенью возбудителя Лайм-боррелиоза могут быть CD4-лимфоциты, что может являться причиной уклонения от иммунного ответа как *Borrelia burgdorferi*, так и других инфекционных агентов (при микст-инфекции) [15]. При этом в рассмотренном клиническом случае была своевременно начата этиотропная терапия, направленная на возбудителя клещевого боррелиоза, что, вероятно, снизило вклад данного инфекционного агента в течение заболевания.

Возбудитель КГЛ отнесен ко II группе патогенности, а биологический материал больных (кровь, выделения) представляют опасность для медицинского персонала [2, 3, 4, 5, 16, 17]. Риск передачи максимален в геморрагический период, то есть на стадии разгара заболевания [5]. При развитии поражения легких возможна аэрозольная передача возбудителя КГЛ, описан случай внутрибольничного заражения медицинских работников воздушно-капельным путем [2, 5, 17].

Учитывая имеющиеся сведения о возможности заражения медицинского персонала, а также широкого круга лиц, которые могут близко контактировать с больными КГЛ (в том числе в условиях скученного размещения), пациенты с длительной персистенцией вируса в организме могут представлять эпидемиологическую опасность как источники возможного заражения. В связи с вышеизложенным, с нашей точки зрения, целесообразно осуществлять допуск переболевших КГЛ в коллектив только после получения отрицательных результатов исследования биологического материала от пациента на наличие вируса КГЛ.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай тяжелого течения КГЛ продемонстрировал полиморфизм клинических проявлений с множеством осложнений в результате как прямого, так и опосредованного воздействия вируса КГЛ не только на клетки крови, систему гемостаза и сосудистый компонент с развитием геморрагического синдрома, но и на многие другие органы и системы организма.

Вероятно, основными причинами тяжелого течения заболевания, сопряженного с длительным вирусовыделением, явилось прямое цитопатическое действие вируса КГЛ на отдельные звенья иммуногенеза с последующим прогрессирующим угнетением иммунной системы и развитием жиз-

неугрожающих осложнений в ранние сроки заболевания. Также, скорее всего, в рамках микстинфекции свой вклад в патогенез инфекционного процесса внесла и *Borrelia burgdorferi*.

Литература

- Escadafal C. First international external quality assessment of molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / C. Escadafal, S. Olschläger, T. Avšič-Županc [et al.] // PLoS neglected tropical diseases. — 2012. — Vol. 6. — № 6. — P. 1–8. — <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001706>.
- Онищенко, Г.Г. Крымская геморрагическая лихорадка: монография / Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. — Воронеж: Фаворит, 2018. — 288 с.
- Ergönül, Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever / Ö. Ergönül // The Lancet infectious diseases. — 2006. — Vol. 6. — № 4. — P. 203-214. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2).
- Hawman, D.W. Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean–Congo hemorrhagic fever virus / D.W. Hawman // F1000Research. — 2018. — Vol. 7. — P. 1-10. <http://doi.org/10.12688/f1000research.16189.1>.
- Fillâtre, P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update / P. Fillâtre, M. Revest, P. Tattevin // Medecine et maladies infectieuses. — 2019. — Vol. 49. — № 8. — P. 574-585. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.005>.
- Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых: Национальные клинические рекомендации. — М.: Федеральная электронная медицинская библиотека, 2014. — 74 с.
- Raabe, V.N. Diagnostic testing for Crimean-Congo hemorrhagic fever / V.N. Raabe // Journal of Clinical Microbiology. — 2020. — Vol. 58. — № 4. — P. 1-10. <http://doi.org/10.1128/JCM.01580-19>.
- Wölfel, R. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients / R. Wölfel, J.T. Paweska, N. Petersen [et al.] // Emerging infectious diseases. — 2007. — Vol. 13. — № 7. — P. 1097–1100. <http://doi.org/10.3201/eid1307.070068>.
- Burt, F.J. et al. The use of a reverse transcription – polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean – Congo haemorrhagic fever / F.J. Burt, P.A. Leman, J.F. Smith, R. Swanepoel // Journal of virological methods. — 1998. — Vol. 70. — № 2. — P. 129-137. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(97\)00182-1](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(97)00182-1).
- Thomas, S. Review of Crimean Congo hemorrhagic fever infection in Kosova in 2008 and 2009: prolonged viremias and virus detected in urine by PCR / S. Thomas, G. Thomson, S. Dowall [et al.] // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. — 2012. — Vol. 12. — № 9. — P. 800-804. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0776>
- Geisbert, T.W. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges / T.W. Geisbert, P.B. Jahrling // Nature medicine. — 2004. — Vol. 10. — №. Suppl 12. — P. 110-121. <https://doi.org/10.1038/nm1142>.
- Погорелова, Л.Л. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка / Л.Л. Погорелова // Детские инфекции. — 2004. — № 4. — С. 61–66.
- Руководство по инфекционным болезням / Е. С. Белозеров [и др.]. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — Книга 2. — 743 с.
- Шкарин, В.В. Взаимодействие возбудителей сочетанных инфекций при комплексной коморбидности (теоретические и практические вопросы) / В.В. Шкарин, Н.В. Саперкин // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2021. — Т. 11. — С. 737–743. — <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743>.
- Hammond EM, Baumgarth N. CD4 T cell responses in persistent *Borrelia burgdorferi* infection / E.M. Hammond, N. Baumgarth // Curr Opin Immunol. — 2022. Vol. 77. — P. 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102187>.
- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 года № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 года, № 62500).
- Pshenichnaya N.Y. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster / N.Y. Pshenichnaya, S.A. Nenadskaya // International Journal of Infectious Diseases. — 2015. — Vol. 33. — P. 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.047>.

References

- Escadafal C. First international external quality assessment of molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus / C. Escadafal, S. Olschläger, T. Avšič-Županc [et al.] // PLoS neglected tropical diseases. — 2012. — Vol. 6. — № 6. — P. 1-8. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001706>.
- Onishhenko, G.G. Crimean hemorrhagic fever: monograph / Edited by G.G. Onishhenko, A.N. Kulichenko. — Voronezh: Favorit, 2018. — 288 p.
- Ergönül, Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever / Ö. Ergönül // The Lancet infectious diseases. — 2006. — Vol. 6. — № 4. — P. 203-214. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70435-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70435-2).
- Hawman, D.W. Feldmann H. Recent advances in understanding Crimean–Congo hemorrhagic fever virus / D.W. Hawman // F1000Research. — 2018. — Vol. 7. — P. 1-10. <http://doi.org/10.12688/f1000research.16189.1>.
- Fillâtre, P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update / P. Fillâtre, M. Revest, P. Tattevin // Medecine et maladies infectieuses. — 2019. — Vol. 49. — № 8. — P. 574-585. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.005>.
- Crimean haemorrhagic fever (caused by Congo virus) in adults: National clinical recommendations. — Moscow: Federal electronic medical library, 2014. — 74 p.
- Raabe, V.N. Diagnostic testing for Crimean-Congo hemorrhagic fever / V.N. Raabe // Journal of Clinical Microbiology. — 2020. — Vol. 58. — № 4. — P. 1-10. <http://doi.org/10.1128/JCM.01580-19>.
- Wölfel, R. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients / R. Wölfel, J.T. Paweska, N. Petersen [et al.] // Emerging infectious diseases. — 2007. — Vol. 13. — № 7. — P. 1097–1100. <http://doi.org/10.3201/eid1307.070068>.
- Burt, F.J. et al. The use of a reverse transcription – polymerase chain reaction for the detection of viral nucleic acid in the diagnosis of Crimean – Congo haemorrhagic fever / F.J. Burt, P.A. Leman, J.F. Smith, R. Swanepoel // Journal of virological methods. — 1998. — Vol. 70. — № 2. — P. 129-137. [https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(97\)00182-1](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(97)00182-1).
- Thomas, S. Review of Crimean Congo hemorrhagic fever infection in Kosova in 2008 and 2009: prolonged viremias and virus detected in urine by PCR / S. Thomas, G. Thomson, S. Dowall [et al.] // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. — 2012. — Vol. 12. — № 9. — P. 800-804. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0776>
- Geisbert, T.W. Exotic emerging viral diseases: progress and challenges / T.W. Geisbert, P.B. Jahrling // Nature medicine. — 2004. — Vol. 10. — №. Suppl 12. — P. 110-121. <https://doi.org/10.1038/nm1142>.

12. Pogorelova, L.L. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка / L.L. Pogorelova // *Detskie Infektsii*. — 2004. — № 4. — P. 61-66.
13. Guide to Infectious diseases / E.S. Belozero, Ju.I. Bulan'kov, V.V. Vasil'ev [et al.]. Book 2. — Saint-Petersburg: ООО "Izdatel'stvo Foliant", 2011. — 743 p. ISBN 978-5-93929-219-1.
14. Shkarin, V.V. Interaction of concurrent infection pathogens in complex comorbidity (theoretical and practical issues) / V.V. Shkarin, N.V. Saperkin // *Russian Medical Inquiry*. — 2021. Vol. 11. — P. 737-743. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-11-737-743>.
15. Hammond EM, Baumgarth N. CD4 T cell responses in persistent *Borrelia burgdorferi* infection / E.M. Hammond, N. Baumgarth // *Curr Opin Immunol*. — 2022. Vol. 77. — P. 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102187>.
16. Decision of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 28.01.2021 №4 "Statement of sanitary rules and norms of SanPiN 3.3686-21 "Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases" (Registered in the Russian Ministry of justice of 15.02.2021, 62500).
17. Pshenichnaya N.Y. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster / N.Y. Pshenichnaya, S.A. Nenadskaya // *International Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 33. — P. 120-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.047>.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)271-87-26; email: zhdanovkv@rambler.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.: 8(812)271-87-26; e-mail: olegdzin@mail.ru

Козлов Константин Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26; e-mail: kosttiak@mail.ru

Миклуш Пантелей Игоревич — старший ординатор отделения клиники кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); тел.: 8(812)271-87-26; e-mail: www.pantik.ru@mail.ru

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

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

Кравчук Юрий Алексеевич — профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)271-87-20; e-mail: kravchuk2003@mail.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

Дедков Владимир Георгиевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)644-63-17; e-mail: pasteur@pasteurorg.ru

Конушкалиев Амир Анатольевич — начальник терапевтического отделения 412 Военного госпиталя; тел.: 8(8672)53-72-43, e-mail: vladikavkaz.gospital@mail.ru



СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ОСПЫ ОБЕЗЬЯН И ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1 ТИПА

Е.В. Венев^{1,2}, Д.А. Лиознов², А.Б. Комиссаров², А.В. Фадеев², К.С. Комиссарова², Н.Д. Ёлшин², Д.А. Гусев¹

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

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

A case of co-infection of monkeypox and herpes simplex virus 1

E.V. Venev^{1,2}, D.A. Lioznov², A.B. Komissarov², A.V. Fadeev², K.S. Komissarova², N.D. Yolshin², D.A. Gusev¹

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

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

Резюме

Описан первый в России клинический случай оспы обезьян в сочетании с инфекцией простого герпеса 1-го типа у мужчины 29 лет, вернувшегося из Испании. Представлены протоколы секвенирования генома вируса. Особое внимание уделено сложности диагностики везикулярной сыпи у пациентов с подозрительным анамнезом.

Ключевые слова: оспа обезьян, вирус простого герпеса 1-го типа, ко-инфекция, секвенирование.

Abstract

The first Russian clinical case of monkeypox in combination with herpes simplex type 1 infection in a 29-year-old man who returned from Portugal is described. The protocols for sequencing the virus genome are presented. Particular attention is paid to the difficulty of diagnosing vesicular rash in patients with a suspicious history.

Key words: monkeypox, herpes simplex virus type 1, co-infection, sequencing.

Вирус оспы обезьян обычно вызывает у людей самолимитирующую инфекцию. В большинстве случаев заболевание начинается с лихорадки и проявлений синдрома интоксикации (головная и мышечные боли, чувство усталости). Характерно появление везикулярной сыпи и лимфаденопатии через 1–3 дня от начала заболевания. Элементы сыпи появляются одновременно и развиваются с одинаковой скоростью. Типичной локализацией сыпи являются половые органы и кожа вокруг них, перианальная область, реже кожа лица, конечностей, туловища. При тяжелом течении сыпь может охватывать все тело. Продолжительность заболевания от 2 до 4 недель [1].

Возбудитель оспы обезьян относится к семейству поксвирусов и передается человеку от инфицированных животных при прямом контакте с сыпью, раневым экссудатом, биологическими жидкостями, включая выделения из дыхательных путей. Моча и фекалии также могут быть источником инфекции. Передача от человека к человеку относительно неэффективна и является результатом тесного контакта с поражёнными участками кожи, выделениями из дыхательных путей или с контаминированными предметами. Убедительных доказательств передачи инфекции через се-

менную или вагинальную жидкостями пока не получено, то же касается и воздушно-капельного пути передачи [2].

Впервые вирус оспы обезьян был выделен в лаборатории Копенгагена (Дания) от содержащихся в неволе макак при разработке полиовирусной вакцины в 1958 г. [3]. Первый случай заболевания у человека зарегистрирован в 1970 г. у врача из Республики Конго [4]. Оспа обезьян относится к зоонозным инфекциям, распространена в Центральной и Западной Африке, и официально до 2003 г. ее в других регионах не выявляли. Первая вспышка за пределами Африки зафиксирована в США в 2003 г., когда заразился 71 человек от луговых собачек, доставленных из Республики Гана [5]. С 2003 по 2021 г. регистрировали отдельные спорадические случаи и небольшие вспышки, связанные с прямой передачей вируса от животных, преимущественно у людей, вернувшихся из эндемичных регионов [2, 5]. Последняя вспышка оспы обезьян началась в январе 2022 г. По состоянию на 10 мая 2023 г. в мире было зарегистрировано 87 314 подтвержденных случаев оспы обезьян [9]. Это побудило Всемирную организацию здравоохранения признать ситуацию чрезвычайной и имеющей международное значение [1].

В Российской Федерации в 2022 г. зарегистрировано несколько больных оспой обезьян. Мы приводим клинический случай сочетанной инфекции, вызванной вирусом оспы обезьян и вирусом простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), у мужчины в сентябре 2022 г. Это первый задокументированный случай оспы обезьян на территории России, который был подтверждён секвенированием генома вируса.

Мужчина 29 лет вернулся в страну из путешествия по Испании в сентябре 2022 г., где, со слов пациента, имел защищенные половые контакты. На 6-й день после последнего контакта обратил внимание на появление единичного пузырька в области мошонки. На 7-й день после появления первого элемента повысилась температура тела до 39 °С, почувствовал озноб и ломоту, на следующий день возникла зудящая сыпь по телу, в связи с чем он был госпитализирован в инфекционную больницу.

При осмотре в стационаре установлена не обильная пятнистая и везикулярная сыпь, преимущественно сконцентрированная в перианальной области, с единичными элементами на плечах, бедрах, голениках, стопах, туловище и лице. Первоначальный элемент на мошонке представлял собой небольшую язву с подрытыми краями под коркой размером 5 мм. Везикулярные элементы размером от 2 до 5 мм содержали прозрачную жидкость, пустулы — мутно-белую, в перианальной области — единичные эрозии и небольшие язвы, покрытые фибрином.

Отмечалась умеренная лимфаденопатия с увеличением заднешейных, подмышечных и паховых лимфатических узлов. Нёбные миндалины гипертрофированы, правая значительно увеличена и покрыта белыми налётами, отёк мягкого нёба справа, зев асимметричен с девиацией нёбного язычка влево. Печень у края реберной дуги, селезёнка умеренно увеличена. Из показателей общеклинических лабораторных исследований следует отметить увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 44,91 г/л без признаков лейкоцитоза ($8,78 \times 10^9/\text{л}$).

Скрининговые маркеры ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С отрицательные. Год назад пациент перенёс сифилис, получал бициллин-5, при повторном обследовании убедительных данных о реактивации процесса получено не было.

В связи с характерным видом и локализацией сыпи, а также данными эпидемиологического анамнеза была заподозрена оспа обезьян, и пациента изолировали. В содержимом везикул в этот же день методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в реальном времени подтвердили наличие вируса оспы обезьян. Проведена полногеномная амплификация с последующим секвенированием на платформе

Illumina NextSeq 2000 [10, 11]. Секвенированный геном hMpxV/Russia/SPE-R11-33201S/2022 был депонирован в международную базу данных EpiPox GISAID (код доступа: EPI_ISL_15747900).

В связи с односторонним поражением в зеве принято решение о начале антибиотикотерапии цефтриаксоном в дозе 2 г/сут, дополнительно — парацетамол, антигистаминные препараты, местная обработка элементов сыпи бриллиантовой зеленью.

На 2-е сутки от начала лечения сохранялась фебрильная лихорадка до 39 °С, появилась обильная распространённая пятнисто-папулёзная сыпь, вероятно, токсико-аллергического характера, которая была расценена как медикаментозная токсикодермия на фоне приема цефалоспоринов III поколения. В этой связи был отменён цефтриаксон и начато введение преднизолона 90 мг. На следующий день под правым глазом появились сгруппированные везикулярные высыпания на ярком эритематозном фоне. Ввиду того, что свежие элементы на лице визуально значительно отличались от ранее возникшей сыпи, было принято решение исследовать их содержимое на наличие вирусов группы герпеса. Методом ПЦР было подтверждено наличие ВПГ-1. Следует отметить, что в прошлом пациент не отмечал характерных для простого герпеса высыпаний на половых органах, лице и/или других частях тела. Было принято решение о добавлении к терапии ацикловира в дозе 2 г/сут.

На фоне скорректированного лечения температура тела снизилась до субфебрильных цифр и полностью нормализовалась к 4-му дню лечения ацикловиrom. В этот период появлялись новые единичные везикулы, преимущественно на коже конечностей. Везикулы разрешались через эрозии и корки. К 12-му дню нахождения в стационаре сыпь утасла, сохранялась регионарная лимфаденопатия, и пациент был выписан из стационара.

Приведённый случай оказался первым подтверждённым заболеванием оспой обезьян в России. По данным филогенетического анализа вирус hMpxV/Russia/SPE-R11-33201S/2022 относится к генетической линии В.1.6 и близок к вирусам из Португалии и Нидерландов.

В литературе даны различные варианты сочетанной инфекции оспы обезьян и других инфекций, передающихся половым путем (ИППП), чаще всего это ВИЧ-инфекция и сифилис [6–8]. Кроме того, в Чехии описан случай ко-инфекции с вирусом простого герпеса 2-го типа [9]. Примеров с подтверждённым ВПГ-1 в доступных источниках найти не удалось.

Учитывая тот факт, что оспа обезьян нередко развивается с другими вирусными и бактериальными инфекциями, передаваемыми половым путём, их совместное течение может изменять клиническую картину заболевания и затруднять диагностику. В условиях вспышки

необходимо настороженно относиться к любым заболеваниям, протекающим с везикулярной сыпью, не исключая возможности развития оспы обезьян. Подтверждение сопутствующего инфекционного процесса может увеличить арсенал лекарственных препаратов для терапии коморбидной патологии и улучшения состояния пациента.

Литература

1. Farahat, R. A., Sah, R., El-Sakka, A. A. et al. Human monkeypox disease (MPX) // *Le Infezioni in Medicina*. – 2022. – Vol. 30, No. 3. – P. 372–391.
2. Bonilla-Aldana, D. K., Rodriguez-Morales, A. J. (б. д.). Is monkeypox another reemerging viral zoonosis with many animal hosts yet to be defined? // *The Veterinary Quarterly*. – 2022. – Vol. 42, No. 1. – P. 148–150.
3. Magnus, P. von, Andersen, E. K., Petersen, K. B., Birch-Andersen, A. A Pox-Like Disease in Cynomolgus Monkeys // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. – 1959. – Vol. 46, No. 2. – P. 156–176.
4. Ladnyj, I. D., Ziegler, P., & Kima, E. (1972). A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo // *Bulletin of the World Health Organization*. – 1972. – Vol. 46, No. 5. – P. 593–597.
5. Bunge, E. M., Hoet, B., Chen, L. et al. The changing epidemiology of human monkeypox-A potential threat? // *A systematic review. PLoS Neglected Tropical Diseases*. – 2022. – Vol. 16, No. 2. – P. 1/20-20/20.
6. Nolasco, S., Vitale, F., Geremia, A. et al. First case of monkeypox virus, SARS-CoV-2 and HIV co-infection // *The Journal of Infection*. – 2022.
7. Ramoni, S., Maronese, C. A., Morini, N. et al. Syphilis and monkeypox co-infection: Coincidence, synergy or asymptomatic carriage? // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – 2022. – No. 50.
8. Zlámál, M., Bartovská, Z., Burantová, A. et al. Monkeypox and Herpes Simplex Virus Type 2 Coinfection: Case Report of Perianal Lesions in HIV-Positive Patient // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2022. – Vol. 49, No. 11. – P. 769–770.
9. URL:<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/world-map.html> (дата обращения: 23.04.2023).
10. URL:<https://www.protocols.io/view/monkeypox-virus-qpcr-assay-ce96th9e> (дата обращения: 10.12.2022).
11. URL:<https://www.protocols.io/private/974ACB78F83911EC998C0A58A9FEAC02?step=5> (дата обращения: 10.04.2022).

Авторский коллектив:

Венев Евгений Валерьевич – врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, старший преподаватель Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)670-78-78, e-mail: imberbis@gmail.com

Лиознов Дмитрий Анатольевич – директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-60-40, e-mail: dlioznov@yandex.ru,

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-18, e-mail: a.b.komissarov@gmail.com

Фадеев Артем Викторович – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: afadeew@gmail.com

Комиссарова Ксения Сергеевна – научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: kseniya.sintsova1994@gmail.com

Ёлшин Никита Дмитриевич – научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: nikita.yolshin@gmail.com

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



НЕОБЫЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ (КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ)

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, Ю.В. Суханова², Д.А. Гусев^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Unusual course of meningococcal infection with lethal outcome (brief communication)

V.A. Zinserling^{1,2}, Yu.V. Sukhanova², D.A. Gusev^{1,2}

¹National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

²Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Приводится краткое описание летально закончившегося наблюдения менингококковой инфекции у женщины 41 года, подтвержденной высеvom *Neisseria meningitidis* из крови и результатами гистобактериоскопического исследования при отсутствии сыпи и значительной мононуклеарной (негнойной) инфильтрацией мягких мозговых оболочек.

Ключевые слова: атипичная форма менингококковой инфекции, гистобактериоскопия.

Менингококковая инфекция относится к числу заболеваний с хорошо известной клинической и патолого-анатомической картиной у детей и несколько реже взрослых. Среди её жизнеугрожающих форм выделяют менингококцемию, сопровождающуюся сыпью (в типичных случаях геморрагической), и гнойный менингит. Возможно сочетанное развитие обоих поражений (смешанная форма) [1, 2]. Однако описаний тяжелых форм менингококковой инфекции как без сыпи, так и без гнойного воспаления оболочек мозга в доступной литературе найти не удалось.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Т., 41 год, без существенных особенностей в анамнезе. Заболела остро 22.04.2023 г., повысилась температура тела до 40,5°, боли в животе, рвота, в дальнейшем — слабость, сонливость, спутанность сознания. 24.04.2023 г. была найдена родственниками в постели без сознания. Бригадой скорой помощи проведена дефибрилляция, на вазопрессорной поддержке и ИВЛ пациентка доставлена в противошоковую палату многопрофильного стационара. Проводились антибактериальная терапия (цефтаролин, меропенем), инотропная поддержка, антикоагулянтная, гастропротективная терапия, на фоне которых сохранялась фебрильная лихорадка, кома III, нарастание синдрома полиорганной недостаточности. 28.04.2023 г. высеv из крови *Neisseria*

Abstract

We present a brief description of lethal case of meningococcal infection in 41 y old woman, diagnosed by detection of *Neisseria meningitidis* in blood and results of histobacterioscopic study with the absence of rash and prominent mononuclear (non purulent) infiltration of soft meninges.

Key words: atypical form of meningococcal infection, histobacterioscopy.

meningitidis, в крайне тяжелом состоянии переведена в реанимационное отделение Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, где через 30 мин констатирована смерть.

Клинический диагноз: Менингококковая инфекция, менингококцемия (высеv из крови от 28.04.2023 г.). Постреанимационная болезнь (клиническая смерть на догоспитальном этапе). Внебольничная полисегментарная пневмония, тяжелой степени.

При патолого-анатомическом вскрытии труп женщины правильного телосложения, повышенного питания. Кожные покровы на всем протяжении бледные без высыпаний. Мягкие мозговые оболочки утолщены с крупноочаговыми кровоизлияниями. Рельеф борозд и извилин нарушен по всей поверхности, на разрезе головной мозг форму не держит. Перикард с мутноватой жидкостью до 150 мл с неровными наложениями. Ткань легких темно-красная, с поверхности разреза стекает кровь с пенистой жидкостью, кусочки плавают в фиксирующем растворе.

При микроскопическом исследовании выявлена значительная мононуклеарная (преимущественно макрофагальная) инфильтрация мягких мозговых оболочек. Гистобактериоскопическое исследование (окраска по методу Романовского): значительное количество вне- и внутриклеточных

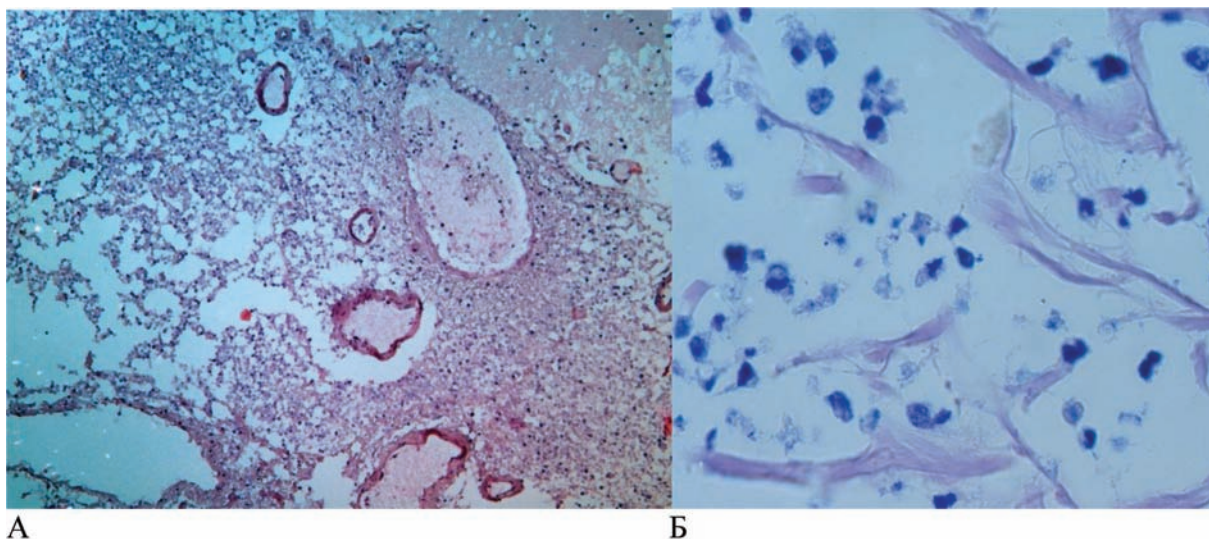


Рис. Изменения мягкой мозговой оболочки умершей пациентки Т., 41 г.: А. — значительное утолщение мягкой мозговой оболочки за счёт преимущественно макрофагальной инфильтрации. Окраска гематоксилином-эозином, ув. $\times 125$; Б — многочисленные вне- и внутриклеточные диплококки сходные с менингококками. Окраска по Романовскому, ув. $\times 1000$

диплококков, сходных с менингококками (рис.). В веществе головного мозга альтеративные изменения с набуханием эндотелия кровеносных сосудов, небольшой периваскулярной мононуклеарной инфильтрацией. В легких признаки очаговой вирусно-бактериальной пневмонии с умеренной нейтрофильной инфильтрацией. В ткани и на поверхности слизистой оболочки бронхов определяются диплококки, сходные с менингококками. Фибринозно-гнойный перикардит с выявляемыми гистобактериоскопически диплококками. Умеренная диффузно-очаговая мононуклеарная инфильтрация миокарда. В других внутренних органах альтеративные изменения, микротромбоз, острые нарушения кровообращения.

Приведенные данные (высев менингококка из крови и обнаружение многочисленных сходных с ним диплококков гистобактериоскопически в разных органах) позволяют констатировать наличие менингококковой инфекции, протекавшей с явлениями инфекционно-токсического шока, менингоэнцефалита и фибринозно-гнойного пе-

рикардита, явившихся основными причинами летального исхода. Вместе с тем, отсутствие какой-либо сыпи как в течение всего периода клинического наблюдения, так и посмертно, а также преимущественно макрофагальный характер инфильтрации мягких мозговых оболочек делают данное наблюдение уникальным. Можно предполагать наличие каких-то особенностей реактивности пациентки либо особые свойства возбудителя. Нельзя исключить и формирование патоморфоза менингококковой инфекции [1, 2].

Литература

1. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2000.
2. Zinserling VA Infectious lesions of the Central nervous system. Springer (978-3-030-96259-3) <https://doi.org/10.1007/978-3-030-96260-9>, 2022

References

1. Yu. V. Lobzin. Ed. Manual on infectious diseases SPb, 2000
2. Zinserling VA Infectious lesions of the Central nervous system. Springer (978-3-030-96259-3) <https://doi.org/10.1007/978-3-030-96260-9>, 2022

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделом патоморфологии ЦДТИ ИЭМ Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: zinserling@yandex.ru

Суханова Юлия Владимировна — врач-патологоанатом Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)246-06-27, e-mail: sjuli07@rambler.ru

Гусев Денис Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail: gusevden-70@mail.ru



ЧЕСТЬ, ДОЛГ, СЛУЖЕНИЕ ОТЕЧЕСТВУ, ПРЕДАННОСТЬ ИЗБРАННОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ – МЕДИЦИНЕ – БЫЛИ ЕСТЕСТВЕННОЙ ЖИЗНЕННОЙ ПОЗИЦИЕЙ

30 марта 2023 г. скоропостижно скончался заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова профессор, доктор медицинских наук **Николай Николаевич Климко**.

Н.Н. Климко родился 22 марта 1956 г. в г. Дрездене. Вырос в семье военного врача. Н.Н. Климко окончил Военно-медицинскую академию и, оставшись верен alma mater, прошел в ней все ступени клинического становления от адъюнкта до заместителя начальника кафедры гематологии и клинической иммунологии. В 1997 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Роль цитокиновой и эндокринной систем в регуляции метаболических проявлений бактериальных осложнений острых лейкозов». В 1998 г. полковник медицинской службы, доктор медицинских наук, профессор Н.Н. Климко избран заведующим кафедрой клинической микологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (с 2011 г. Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова).

С приходом Николая Николаевича изучение клинической микологии перешло на новый уровень, в России была введена новая специальность «Клиническая микология». Профессор Н.Н. Климко стал не только лидером в области клинической микологии России, но и успешно представлял отечественную микологию на международном уровне.

Профессор Н.Н. Климко был членом Европейской конфедерации медицинских микологов (ECMM), The International Society for Infectious Disease», European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), European Hematology Association (EHA), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Он активно сотрудничал



с Международным фондом по борьбе с грибковыми инфекциями и был признанным мировым экспертом. Николай Николаевич был бессменным членом редакционной коллегии «Журнала инфектологии» с момента его основания.

Будучи широко образованным и эрудированным, профессор Н.Н. Климко являлся выдающимся клиницистом, чрезвычайно работоспособным и энергичным. Всегда эlegantный, требовательный к сотрудникам и помощникам, он был внимателен к больным и коллегам. Благодаря своему профессионализму, энциклопедическим знаниям, целеустремленности и принципиальности Николай Николаевич пользовался у коллег заслуженным авторитетом и уважением.

Блестящий лектор, учёный, педагог — он стал наставником для целого поколения учеников, создав научную школу по клинической микологии международного уровня. Как врача, консультирующего и спасающего пациентов с тяжелыми инвазивными микозами, его знали и с надеждой ждали во всех стационарах России и ближнего зарубежья. Каждый клинический разбор под его руководством — это эксклюзивный мастер-класс.

Мы потеряли истинного друга, единомышленника и соратника.

Редколлегия «Журнала инфектологии»

IX КОНГРЕСС ЕВРО-АЗИАТСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ

В Санкт-Петербурге 23–25 мая 2023 г. состоялся IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (далее Конгресс). В работе Конгресса приняли участие более 1500 специалистов здравоохранения из 13 стран. Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням – это междисциплинарная площадка для обмена научным и практическим опытом (амбулаторным и клиническим) между врачами различных специальностей, которые в повседневной практике сталкиваются с бактериальными, вирусными, паразитарными инфекциями и микозами.

Организаторами Конгресса выступили: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»; Общество с ограниченной ответственностью «Майс Партнер»; Общество с ограниченной ответственностью «Медицинские конференции».

Основная цель Конгресса – содействие координации деятельности национальных и региональных организаций, участвующих в борьбе с инфекционными болезнями, на евразийском пространстве.

Церемонию открытия Конгресса провели Лобзин Юрий Владимирович (президент Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», академик РАН, д.м.н., профессор) и профессор Лиознов Дмитрий Анатольевич (член президиума Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», д.м.н., профессор).



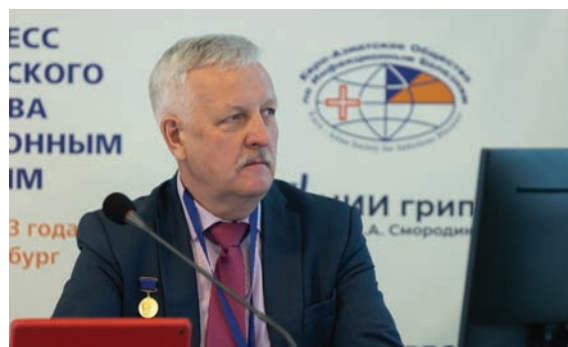
Академик РАН Лобзин Ю.В., профессор Лиознов Д.А.

От имени Министерства здравоохранения России было представлено приветственное выступление заместителя министра здравоохранения России Плутницкого Андрея Николаевича. Вице-губернатор Санкт-Петербурга Эргашев Олег Николаевич направил участникам Конгресса приветственное слово.



Открытие Конгресса 23.05.2023 г.

На Конгрессе прошли три церемонии награждения медалью В.И. Покровского. Медаль в честь Почетного президента Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (ЕАОИБ) академика Российской академии наук Валентина Ивановича Покровского является неправительственной наградой, учрежденной Общим Собранием членом МОО «ЕАОИБ», и вручается за значительный вклад в дело борьбы с инфекционными болезнями. Медали вручены академику РАН Горелову А.В. (Москва), академику РАН Звереву В.В. (Москва) и профессору Сабитову А.У. (Екатеринбург).



Академик РАН Горелов А.В.



Академик РАН Зверев В.В.



Профессор Сабитов А.У.

В рамках Конгресса была организована школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». В рамках школы реализована образовательная цель Конгресса: научная программа была аккредитована в координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России. Специалисты 15 врачебных специальностей реализовали возможность получить баллы для подтверждения повышения квалификации (аллергология и иммунология, анестезиология-реаниматология, бактериология, вирусология, гастроэнтерология, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, лечебное дело, неврология, общая врачебная практика (семейная медицина), организация здравоохранения и общественное здоровье, педиатрия, терапия, фтизиатрия, эпидемиология). При выполнении условий аккредитации участники конференции получали 18 кредитных единиц (по 6 баллов за каждый день отдельно). Иностранные специалисты получили сертификаты, подтверждающие участие в Конгрессе.

В Конгрессе приняли участие 1553 специалиста из России и 12 стран: Абхазии, Азербайджана,

Армении, Беларуси, Гвинеи, Италии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Таджикистана, Туркменистана, Узбекистана.

Конгресс проходил в гибридном формате – аудиторном (очное участие – 24% участников) с организацией онлайн-трансляции в сети Интернет (заочное участие – 76% участников).

Большую часть аудитории Конгресса составили врачи-инфекционисты – 35% участников. Специальность «Педиатрия» указали в качестве основной 13% участников мероприятия, «Эпидемиология» 10%, «Аллергология-иммунология» – 6%.

С докладами и специальными лекциями выступили специалисты из Алматы, Барнаула, Витебска, Владивостока, Гомеля, Донецка, Екатеринбурга, Иркутска, Казани, Киндии, Краснодар, Красноярска, Минска, Москвы, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Палермо, Перми, Рязани, Санкт-Петербурга, Ташкента, Уфы, Челябинска, Ярославля.

В рамках научной программы состоялись 39 симпозиумов (163 доклада), были прочитаны 6 специальных лекций. В научной программе приняли участие 7 академиков и 5 членов-корреспондентов Российской академии наук.

Научная программа была открыта пленарным заседанием, на котором были представлены доклады на актуальные темы инфектологии и организации здравоохранения. Доклад «Новые проблемы инфекционных болезней человека» представил президент МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, главный специалист по инфекционным болезням у детей ФМБА России, президент Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Лобзин Юрий Владимирович (Санкт-Петербург, Россия).



Доклад на тему «Оценка микробиома человека в современной инфектологии» прочел член президиума МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», ректор Гомельского медицинского университета, д.м.н., профессор Стома Игорь Олегович (Гомель, Республика Беларусь).

Выступление члена президиума МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина Гусева Дениса Александровича (Санкт-Петербург, Россия) на тему «Организация работы инфекционной больницы в мегаполисе» вызвало большой интерес аудитории.

Грипп и острые респираторные заболевания (ОРЗ) по-прежнему занимают до 75% в структуре заболеваемости инфекционными заболеваниями. Поэтому теме диагностики, лечения и профилактики гриппа и ОРЗ в программе Конгресса были посвящены несколько симпозиумов. С докладами по данной теме выступили: академик РАН Горелов А.В. (Москва, Россия), профессор Лиознов Д.А. (Санкт-Петербург, Россия), профессор Малинникова Е.Ю. (Москва, Россия), профессор Краснов В.В. (Нижний Новгород), профессор Усенко Д.В. (Москва, Россия), Лятос И.А. (Витебск, Беларусь), Мелехина Е.В. (Москва, Россия) и другие специалисты.



Д.м.н. Мелехина Е.В., г.м.н. Усенко Д.В. (Москва, Россия)

Вопросы вакцинопрофилактики, состояние и динамические изменения в работе иммунной системе при инфекционных заболеваниях обсуждались в рамках тематических симпозиумов и вызвали большой интерес среди участников Конгресса. На данную тему сделали доклады член-корреспондент РАН Свитич О.А. (Москва, Россия), профессор Харит С.М. (Санкт-Петербург, Россия), Бабаченко И.В. (Санкт-Петербург, Россия), Калюжин О.В. (Москва, Россия), Семёнов В.М. (Витебск, Беларусь) и др.



Член-корреспондент РАН Свитич О.А. (Москва, Россия), Семёнов В.М. (Витебск, Беларусь)



Профессор Харит С.М.

Научная программа объединила различные направления.

Отличительной особенностью Конгресса стало проведение академической сессии. Она включила в себя пять выступлений с докладами академиков Российской академии наук: Зверев В.В. (Москва, Россия) «Вакцинопрофилактика — настоящее и будущее»; Караулов А.В. (Москва, Россия) «Имунопатогенез и практика иммунопрофилактики COVID-19»; Тотолян А.А. (Санкт-Петербург, Россия) «Иммунология COVID-19»; Дятлов И.А. (Оболensk, Россия) «Тенденции в современной медицинской микробиологии по созданию средств диагностики и профилактики опасных инфекционных болезней»; Покровский В.В. (Москва, Россия) «Проблемы борьбы с ВИЧ-инфекцией»



Академик РАН Толоян А.А.

6 специальных лекций вызвали большой интерес среди участников Конгресса: Никифоров В.В. (Москва, Россия) «Опасные инфекции начала XXI в.»; Чуланов В.П. (Москва, Россия) «Современные проблемы инфекционной патологии в России и пути их решения»; Краснов В.В. (Нижний Новгород, Россия) «Рациональное ведение детей с частыми рекуррентными респираторными инфекциями (ЧБД)»; Сидоренко С.В. (Санкт-Петербург, Россия) «Структура бактериальных популяций и выбор адекватных вакцин»; Жданов К.В. (Санкт-Петербург, Россия) «Перспективы элиминации вирусного гепатита С»; Суворов А.Н. (Санкт-Петербург, Россия) «Микробная терапия при соматических и инфекционных заболеваниях».



Член-корреспондент РАН Жданов К.В.

Также в программе Конгресса на тематических симпозиумах прозвучали выступления на тему диагностики и лечения нейроинфекций, в том числе у детей; кишечных инфекций; клещевых энцефалитов; COVID-19; вирусных гепатитов; ВИЧ и туберкулеза. Отдельный симпозиум был посвящен вопросу антибиотикорезистентности. Симпозиум «Микозы в клинической практике» был посвящен памяти выдающегося российского миколога Климко Николая Николаевича. Симпозиум провели академик РАН Лобзин Ю.В. и директор Научно-исследовательского института медицин-

ской микологии им. П.Н. Кашкина, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Васильева Наталья Всеволодовна. С докладами выступили сотрудники кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, которую долгое время возглавлял Николай Николаевич.



В Конгрессе приняли участие делегации и докладчики и участники из 13 стран. Делегация из Республики Беларусь в составе 12 специалистов здравоохранения из Витебска, Гомеля и Минска представила в научной программе 9 устных и 14 стендовых докладов. Делегация из Республики Казахстан — 5 специалистов здравоохранения из Акбеит, Алматы, Астаны, Уральска, в научной программе представили 1 устный и 1 стендовый доклад. Делегация Республики Узбекистан — 2 специалиста здравоохранения из Ташкента представили 2 устных доклада. Онлайн-выступление на симпозиуме по вирусным гепатитам сделала Vincenza Calvaruso (Палермо, Италия). В соавторстве с представителями Гвинейской Республики были представлены 2 устных и 1 стендовый доклад.



В программу стендовой сессии конференции был включено 45 стендовых докладов. Победители конкурса стендовых докладов были отмечены памятными дипломами Оргкомитета Конгресса. Материалы Конгресса опубликованы в издании «Журнал инфектологии» (Т. 15, №1, 2023, Приложение №2). В сборник вошли 258 научных работ.

Подготовила Че О.В.

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 выносятся по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого авторы отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитеровать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском

языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. 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 Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и 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. Иванович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванович, 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 или на сайт журнала <http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).